

SEPTİK ŞOK

Doç. Dr. M. Hakan Terekeci
GATA HaydarpaŐa Eđitim Hastanesi
İç Hastalıkları ve Yoğun Bakım servisi

American College of Chest Physicians (ACCP) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM) sepsis sendromlarının tanımlanmasında bir standart oluşturmak üzere 1991 yılında bir toplantı düzenlemiş ve 1992 yılında yayınladıkları kılavuzda sepsis sendromlarını tanımlamışlardı.

Sepsisle ilgili konsensus tanımları

- **İnfeksiyon:** Steril olması gereken dokularda mikroorganizmaların bulunması ve bunlara karşı inflamasyon yanıtının gelişmesi
 - Bakteremi, kanda bakterilerin mevcudiyetidir.
 - Virüs, parazit ve fungus mevcudiyetide benzer şekilde tanımlanabilir. (Fungemi, parazitemi, viremi)

Sepsisle ilgili konsensus tanımları

- **Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)**, klinik olarak aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının bulunması ile tanımlanır:
 - Vücut sıcaklığı $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ veya $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$
 - Kalp hızı > 90 atım/dakika
 - Solunum hızı > 20 /dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
 - Lökosit $> 12.000/\text{mm}^3$ veya $< 4.000/\text{mm}^3$, ya da BK sayısı normal olsa dahi olgunlaşmamış çomakların periferik yaymada % 10 dan fazla oranda bulunması

Sepsisle ilgili konsensus tanımları

- **Sepsis:**

İnfeksiyon varlığında en az 2 SIRS bulgusunun bulunması. İnfeksiyona karşı gelişen sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanır

- **Ağır (ciddi) Sepsis:**

Sepsis varlığında bir organ sisteminin perfüzyon ve fonksiyon bozukluğunun olduğu klinik tablodur.

Sepsisle ilgili konsensus tanımları

- **Ciddi Sepsis**

Tanı için sepsisle birlikte aşağıdaki bulgulardan birisinin mevcudiyeti yeterli olacaktır.

- Mental durumda değişiklik
- Açıklanmayan hipoksemi : $PaO_2/FiO_2 < 280$
- Plazma laktat seviyesinde artış (>1 mmol/L)
- İdrar çıkışında azalma < 0.5 ml/kg/saat
- Kreatinin seviyesinde artış >0.5 mg/dl
- Açıklanamayan koagülopati (INR >1.5 veya aPTT >60 sn.)
- Paralitik ileus
- Trombositopeni (<100.000)
- Hipotansiyon (SAB < 90 mmHg veya başlangıç değerine göre 40 mmHg düşüş görülmesi).

Sepsisle ilgili konsensus tanımları

- **Septik Şok**

Ciddi sepsisin bir alt grubudur. Sepsisle birlikte intravenöz sıvı verilmesine dirençli hipotansiyon, organ disfonksiyonu ve hipoperfüzyon olması olarak tanımlanır.

- **Refrakter Septik Şok:**

Sıvı ve semptomimetik amin tedavisine rağmen 1 saatten uzun süren septik şok

- Ciddi sepsis ve septik şok oluşumunda iyi bilinen predispozan faktörler vardır.
- Bunlar kronik hastalıklar (HIV, KOAH ve maligniteler).
- İmmunsupressif ajan kullanımları da kolaylaştırıcı faktörlerdendir.
- Yaş, cinsiyet ve ırk veya etnik grup ağır sepsis insidansında rol oynar.

Şok altta yatan nedenlere bağlı olarak řu şekilde sınıflanabilir.

- Hipovolemik şok
- Obstrüktif şok
- Kardiyojenik şok
- Distribütif şok
- Endokrin şok

- Distribütif şokun en önemli nedenleri septik, anaflaktik ve nörojeniktir.
- Organ kan akımı dağılımında ciddi bozukluk
- İntravasküler kapasite artar.
- Sıvı replasmanına direnç mevcut.
 - Kapiller geçirgenliğin artması
 - Prekapiller-postkapiller tonus oranının azalması
- Bu hastalara verilen sıvıların çoğu ekstravasküler alana geçer.

- Sıvı tedavisine yanıt alınamayan hastalarda kan akımının daha normal dağılımını sağlamak için vasküler tonusun artırılması önemlidir.
- Septik şokun en önemli özellikleri
 - Kalp debisi yüksek olmasına rağmen hipotansiyon gelişmesi (hiperdinamik dolaşım-hiperdinamik hipotansiyon)
 - Sistemik vasküler direnç ve periferik oksijen tüketiminin düşük olması
 - ARDS VE MODS un eşlik etmesi

- Septik şoklu hastalarda MODS un bir komponenti olarak akut adrenal yetmezliğe sık rastlanır.
- Sepsis sırasında salınan mediatörler
 - hipotalamo-hipofizer eksenini
 - glukokortikoid reseptör sinyal sistemini etkileyerek kortizol sentezini veya etkilerini azaltabilir veya artırabilir.
 - Adrenal veya hipotalamo-hipofizer eksenin harabiyeti (kanama veya iskemi)
 - Sepsis sırasında oluşan hipotalamik inflamasyon
 - İndüklenebilir nitrik oksid sentazın aşırı ekspresyonu nöronal apoptozisi indükliyor olabilir.
 - Süperoksit radikali, CO, P maddesi ve prostaglandinler hipotalamusta veya hipofizde birikerek hormon sentez veya pulsatilitesini değiştirebilir.

REVIEW ARTICLE

CRITICAL CARE MEDICINE

Simon R. Finfer, M.D., and Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D., *Editors*

Severe Sepsis and Septic Shock

Derek C. Angus, M.D., M.P.H., and Tom van der Poll, M.D., Ph.D.

n engl j med 369;9 nejm.org august 29, 2013

En yaygın, vakaların neredeyse yarıya yakınında neden pnömonidir. Bunu intraabdominal ve üriner sistem enfeksiyonları takip eder. Kan kültürleri tipik olarak vakaların sadece 1/3 de pozitifdir.

Staphylococcus aureus ve Streptococcus pneumoniae en sık görülen gram-pozitif bakterilerdir, Escherichia coli, klebsiella türleri ve Pseudomonas aeruginosa gram-negatif bakterilerin en sık izole edilenleridir. Yapılan çalışmalar (1979 – 2000) , gram-pozitif enfeksiyonların gram-negatif enfeksiyonları geçtiğini ortaya koymuştur.

- Öte yandan 75 ülkede 14,000 yoğun bakım hastasında yakın zamanda yapılan bir çalışmada ciddi sepsisli hastaların %62 sinde gram negatif, %47 sinde gram pozitif etken saptanmıştır.
- Hastaların %19 unda fungal etkenler pozitiftir.

Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009;302:2323-9.

ASLINDA Bİ SORUNUNUZ
YOK GİBİ AMA EN İYİSİ
KAFANIZI KARIŞTIRMAK İÇİN
Bİ SÜRÜ TEST YAPALIM...



- Ağır sepsis hastasında akut faz reaktanları özellikle C reaktif protein belirgin derecede yükselmektedir.
- İlk saldırıdan 3-4 saat sonra düzeyi yükselmeye başlar ve 36 saate kadar en yüksek seviyeye ulaşır.
- İnfeksiyon dışında otoinflamasyon ve travma durumlarında da yükselmesi onu sepsis tanısında güvensiz yapar.

- Prokalsitonin bakteri infeksiyonlarında daha hızlı yanıt veren ve daha özgün bir laboratuvar testidir.
- Sepsisin hem tanısında hem de klinik gidişin takibinde faydalı olabilir.
- Laboratuvar incelemeleri sepsis nedeni olan mikroorganizmanın bulunmasına yönelik olmalıdır.

- Sepsis, tanı ve tedavisi konusunda uzman bir grup tarafından ağır sepsis ve septik şok tedavi sonuçlarını iyileştirmek amacıyla ilk olarak 2004 yılında uluslararası bir kılavuz (Surviving Sepsis Campaign guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock) yayınlanmıştır.
- Daha sonra 2008 yılında kılavuz revize edildi.
- 2012 yılında otuz uluslararası organizasyonu temsil eden, 68 uluslararası uzmandan oluşan bir konsensüs komitesi toplanarak son konsensus raporunu yayınladılar.

Surviving Sepsis Campaign • International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock

Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012, condensed from Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2013; 39(2): 165-228 and *Crit Care Med* 2013; 41(2): 580-637. This version does not contain the rationale or appendices contained in the primary publication. The SSC guidelines do not cover every aspect of managing critically ill patients, and their application should be supplemented by generic best practice and specific treatment as required. Please refer to the guidelines for additional information at www.survivingsepsis.org.

The Surviving Sepsis Campaign is a collaboration of the European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine.



@2013 Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine.
www.survivingsepsis.org

Resusitasyon

- İlk 6 saat hedefleri olarak sıralananlar;
- CVP 8-12 mmHg, OAB > 65 mmHg,
- idrar çıkışı 0.5 cc/kg/s,
- SVO2'nin %70 ve ScVO2'nin %65 üzerinde tutulması.
- Bunlar eski kılavuzda da olan parametrelerdi.
- 2008 kılavuzunda resusitasyon aşamasında doku hipoperfüzyonunu tanımlamak için kullanılan **laktat**, burada **“resusitasyon amaçları”** arasına girmiş **durumda**. İlk 6 saat hedeflerinin dışında, başlangıçtaki resusitasyon hedeflerinden biri de **laktatı “normalize etmek”** olarak sayılıyor (<4 mmol/L).

Tanı

- Sepsiste tanının önemli basamaklarından biri kültürlerin alınması. Ciddi bir gecikmeye yol açmayacaksa (>45 dk), antimikrobial tedaviden önce kültürlerin alınması öneriliyor.
- Kan kültürlerinin biri aerob ve diğeri anaerob olmak üzere en az 2 set alınması ve en az birinin perkütan, diğersinin de kateterden alınması öneriliyor.
- Görüntüleme çalışmaları da tanısai sürecin bir parçası olduğundan zaman sınırlaması içinde yer alıyor. Süre faktörü (>45 dk) bu kılavuzun yeniliklerinden biri, buradaki süre sınırlamasında hasta kültürlerinin alınması için antimikrobial tedaviyi geciktirenler uyarılmış.
- İnvaziv kandidiazis şüphesinde beta d-glukan ve anti-mannan antikor ölçümlerinin de yapılması öneriliyor.

TEDAVİ ?



Antimikrobial tedavi

- Antimikrobial tedaviye ağır sepsis ve septik şokun tanınmasını takiben ilk bir saat içinde 7-10 günlük tedavinin başlanması öneriliyor.
- Ampirik geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanması, kültür sonuçlarına göre tekrar tedavinin düzenlenmesi ile birlikte viral / fungal diğer patojenlere karşı dikkatli olunması isteniyor.
Tedavide 2008 kılavuzundan farklı iki nokta var:
 - prokalsitonin'in takip parametresi olarak önemi
 - SIRS kriterlerini taşıyan non-enfeksiyöz hastaların aldıkları gereksiz antibiyoterapi.

Enfeksiyon Kaynađı

- Önceki kılavuzda “ilk 6 saat” olarak geçen enfeksiyon kaynağının bulunması için verilen süre, bu kılavuzda **“ilk 12 saat”** olarak belirtiliyor.
- Kılavuza yeni giren bir başka öneri de, **cerrahi işlemlerden olabildiğince kaçınılarak**, eğer mümkünse perkütan apse drenajı gibi perkütan yöntemlerin tercih edilmesi.

Sıvı Replasmanı

- Sıvı tedavisinde **kristaloidler öneriliyor**
- Burada 30 dk.da 1000 cc kristaloid stratejisinden vazgeçilerek özellikle hipovolemik olan hastalara **30 cc/kg kristaloid** öneriliyor.
- Sıvı ihtiyacının fazla olduğu durumlarda tedaviye **albümin** eklenebilir. Sıvı açığını kapatmadan, erken vazopressör başlanmasının önü bu şekilde biraz kesiliyor.
- Hedef SVB değeri ≥ 8 mmHg (mekanik ventilasyondaki hastalarda SVB ≥ 12 mmHg isteniyor)

Vazopresörler

- Ortalama arter basıncı (OAB) ≥ 65 mmHg olması sağlanmalıdır.
- Başlangıç vazopressör tedavi seçeneği **norepinefrin (NE)** olmalıdır.
- Norepinefrine zayıf cevap durumunda **epinefrin** eklenmelidir.
- **Vazopressin:** Başlangıç tedavisi olarak önerilmez [Diğer vazopressörlerle OAB yükseltilemezse $>0,03-0,04$ ünite/dk kurtarma tedavisinde kullanmak için saklanmalıdır. Düşük doz kullanımı önerilmez.
- **Dopamin;** sadece seçilmiş hasta grubunda örneğin bradikardisi olup düşük taşiaritmi riski olan hastalarda norepinefrine alternatif olabilir.
- **Fenilefrin** sadece şu durumlarda önerilir:
 - NE bağlı ciddi aritmi,
 - yüksek debi, düşük KB,
 - kurtarma tedavisi,
 - düşük doz vazopressin ile OAB hedefine ulaşılamazsa
- Renal koruma için düşük doz dopamin kullanılmamalıdır.
- Vazopressör gerektiğinde arter kateteri yerleştirilmelidir.

İnotropik tedavi

Dobutamin

- a. Miyokard disfonksiyonu (yüksek dolum basıncına rağmen düşük debi olması durumunda).
- b. İntravasküler volüm yeterli, hedef OAB değerine ulaşılmış, ancak hipoperfüzyon bulgusu olması durumunda

20 mikrogram/kg/dk üst sınır olacak şekilde tek veya mevcut vazopressör tedaviye eklenebilir

Steroidler

- Yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedaviye rağmen OAB hedef değere ulaşamazsa IV hidrokortizon tedavisi başlanmalıdır. Hidrokortizon dozunun üst sınırı 200 mg/gün olmalıdır.
- Sadece şok tablosunda kullanılır.
- Bolus şeklinde hidrokortizon uygulaması ani kan şekeri yüksekliğine neden olacağından hidrokortizonun infüzyon şeklinde verilmesi önerilir.

Mekanik Ventilasyon

- Ekspirasyon sonu akciğer kollapsını önlemek için uygun pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) kullanılmalıdır
- ARDS'li hastalarda rutin monitörizasyon için pulmoner arter kateteri kullanılmamalıdır
- ARDS TV hedefi 6 mL/kg olmalıdır
- Sepsis kaynaklı ARDS'de, bronkospazm gibi çok özel bir endikasyon olmadığı sürece beta-2 agonist kullanılmamalıdır

Sedasyon, analjezi, nöromusküler blokaj

- Aralıklı bolus veya infüzyon şeklinde minimal düzeyde sedasyon uygulanmalıdır. Hedefe ulaşmak için doz titre edilmelidir
- Mümkünse nöromusküler blokerlerden kaçınılmalıdır.

Renal replasman tedavisi

- Akut böbrek yetersizliğinde, hemodinamik stabilite durumunda veno-venöz hemofiltrasyon (SVVH) ve aralıklı hemodiyaliz eşit etkinliktedir
- Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda SVVH sıvı dengesinin sağlanmasında daha uygundur

Bikarbonat tedavisi

- Hipoperfüzyona bağlı laktik asidozu ($\text{pH} \geq 7,15$ olduğu sürece) tedavi ederken hemodinamiyi iyileştirmek veya vazopressör gereksinimini azaltmak için bikarbonat kullanılmamalıdır

Derin ven trombozu profilaksisi

- Ciddi sepsisli hastalara VTE profilaksisi uygulanmalıdır
- Cilt altı DMAH tercih edilmelidir
- Heparin kullanımı için kontrendikasyonu olan hastalara farmakolojik tedavi uygulanmamalı ve bu hastalarda basınç çorapları veya aralıklı basınç cihazı gibi mekanik profilaktik araçlar kullanılmalıdır
- Kanama riski azalınca farmakoprofilaksi uygulanmalıdır
- Yüksek DVT riski olan hastalarda ilaç ve mekanik tedavi birlikte kullanılmalıdır

Stres ülser profilaksisi

- Kanama riski olan ciddi sepsisteki hastalara H2 bloker veya PPI profilaksisi uygulanmalıdır.
- Stres ülser profilaksisinde PPI tercih edilmelidir.
- Risk faktörü yoksa profilaksi verilmemelidir

Kan ürünlerinin kullanımı

- Kan basıncının düşük seyrettiği durumlarda, doku perfüzyonunun yeterince sağlanamadığı anemik hastalarda doku oksijenizasyonunu sağlamada hemoglobin (Hb) değerini yükseltmek önemlidir.
- Hb değeri $<7,0$ g/dL ise hedef Hb seviyesini 7,0-9,0 g/dL yapacak şekilde eritrosit süspansiyonu verilmelidir.
- Sepsise bağlı anemi tedavisinde eritropoetin kullanmanın faydası saptanmamıştır. Kanama veya planlanmış bir invaziv girişim yoksa laboratuvar testlerinde tespit edilen pıhtılaşma anormalliklerini düzeltmek için taze donmuş plazma (TDP) kullanmanın maliyeti yüksek olacağı gibi ek komplikasyonları da beraberinde getirecektir.

- Sepsiste ateş, koagülasyon bozuklukları ve bizzat sepsisin kendisi kanama için risk faktörüdür. Bu nedenle trombosit replasmanında hedef değerler 2012 kılavuzunda 2008 kılavuzuna göre arttırılmıştır.
- Trombosit sayısı $<10000/\text{mm}^3$ ise kanama olup olmamasına bakılmaksızın
- Trombosit sayısı $<20000/\text{mm}^3$ ise ve bariz kanama riski varsa trombosit verilmesi önerilmiştir.
- Cerrahi ve invaziv girişimlerde yüksek trombosit sayısı ($\geq 50000/\text{mm}^3$) gerekir.

Aktive protein C

- Protein C antikoagulan sistemde bulunan trombinin trombomodulin ile birleşmesi sonucu aktive olur ve oluşan aktive protein C, faktör Va ve VIIIa'yı inaktive ederek antikoagulan etki gösterir.
- Bu maddenin antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkilerinin de olduğu ileri sürülmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı 2008 sepsis kılavuzunda kontrendikasyon yoksa sepsise bağlı organ yetersizliği olan ve klinik olarak yüksek ölüm riskli (tipik olarak APACHE II ≥ 25 veya çoklu organ yetersizliği) rekombinant aktive protein C'nin (rhAPC) kullanılabileceği belirtilmiştir.
- Ancak, 1696 hasta üzerinde 2011 yılında yapılan PROWESS SHOCK çalışmasında rhAPC'nin septik şok hastalarında kullanımının fayda sağlamadığı gösterilmiş, aynı zamanda ilacın ciddi yan etkileri saptanmış olduğundan bu ilaç geri çekilmiş ve 2012 kılavuzunda öneriler arasına konulmamıştır.

Beslenme

- Ağır sepsis veya septik şok tanısı konduktan sonra ilk 48 saatte hasta oral veya enteral beslenmelidir.
- Tedavinin ilk haftasında düşük dozda beslenmeli, tolere ederse arttırılmalıdır.
- İlk bir hafta tek başına TPN veya enteralle beraber parenteral besleme yerine IV glukoz ile beraber enteral beslenmelidir.
- Ağır sepsiste immünmodölatör içeren besinler kullanmamalıdır

- Sepsisli hastalarda yapılan bazı önemli çalışmalarda farklı besin maddelerinin sepsiste sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir.
- Bunlardan ilkinde antioksidanlar ve balık yağı ile beslemenin, sepsis mortalitesini azalttığı gösterilmiştir.

(Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2006; 34: 2325-33)

- İkinci çalışma ise sepsis hastalarında selenyum kullanımının olumlu etkisini göstermiştir

(Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, et al. Selenium in Intensive Care (SIC) study: Results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. Crit Care Med. 2006)

- Ancak yapılan bir başka çalışmada septik şokta selenyum kullanımının antibiyotik ihtiyacını azaltmadığı sepsis-related organ failure score (SOFA) skorunda anlamlı düzeyde düşüşe neden olmadığı gösterilmiştir.

Wang Z, Forceville X, Van Antwerpen P, et al. A large-bolus injection, but not continuous infusion of sodium selenite improves outcome in peritonitis. Shock 2009;32:140-6.

- Bunun gibi birçok farklı çalışma sonuçları nedeniyle 2012 sepsis kılavuzunda sepsisteki hastalarda selenyum kullanımı önerilmemiştir.

Glisemik kontrol

- Kan şekeri düzeyindeki ani artış ve düşüşün kritik hastalardaki etkileri düşünülduğünde kan şekeri düzeyine ne zaman müdahale edileceği önemli bir sorudur. Cerrahi ve medikal yoğun bakım hastaları üzerinde yürütülen randomize kontrollü çalışmalarda yoğun insülin tedavisinin mortaliteyi ciddi düşürmediği saptandı.

Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008;358:125-39.

- NICE-SUGAR çalışmasında mortalitenin arttığı saptanmıştır.

NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1283-97.

- Birçok medikal organizasyonun dahil olduğu uzlaşıda yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda hipoglisemi riski ve sonuçları göz önüne alınarak kan şekere müdahalede üst sınır 180 mg/dl olarak belirlenmiştir.

Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2010;122:S768-86.

- Ağır sepsis ve septik şokta çoklu organ yetmezliği ile gidebilen yıkıcı tablonun geri döndürülebilme çabası; sıvı resüsitasyonu, antibiyotik tedavisi, vazopressör ve steroid tedavisi dışında yeni tedavi arayışlarına gidilmesine neden olmuştur.
- İntravenöz immunglobulin (IVIg) kullanımı bunlardan biridir ancak 624 yetişkin ve 3493 neonatal sepsis hastası üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, sepsiste IVIg kullanımının faydası gösterilememiştir.

Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. Crit Care Med 2007;35:2693-701.

INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. N Engl J Med 2011;365:1201-11.

- IV immunglobülin kullanımı önerilmemektedir.

- Sonuç olarak; ağır sepsis ve septik şok yaygın, tedavisi pahalı ve mortalitesi yüksek bir sağlık sorunudur.
- Klinikte çalışan tüm hekimlerin bilmesi gereken,
 - Yatan hastaların herhangi birinde tedavi sürecinin herhangi bir anında bu tablonun ortaya çıkabileceği
 - Organ yetersizlikleri başladıktan sonra ağır sepsise yönelik tedavinin erkenden başlatılması ve etkin bir şekilde uygulanması ile hastalara yaşam şansı verilebileceğidir.