

Sepsiste Sağkalım Kampanyası:

Uluslararası Ağır Sepsis ve Septik Şokun Yönetimi Kılavuzu: 2012

R. Phillip Dellinger¹, Mitchell M. Levy², Andrew Rhodes³, Djillali Annane⁴, Herwig Gerlach⁵, Steven M. Opal⁶, Jonathan E. Sevransky⁷, Charles L. Sprung⁸, Ivor S. Douglas⁹, Roman Jaeschke¹⁰, Tiffany M. Osborn¹¹, Mark E. Nunnally¹², Sean R. Townsend¹³, Konrad Reinhart¹⁴, Ruth M. Kleinpell¹⁵, Derek C. Angus¹⁶, Clifford S. Deutschman¹⁶, Flavia R. Machado¹⁸, Gordon D. Rubenfeld¹⁹, Steven A. Webb²⁰, Richard J. Beale²¹, Jean-Louis Vincent²², Rui Moreno²³, ve Sepsiste Sağkalım Kampanyası Kılavuz Komitesi, Pediatri Alt Grubu* dahil

¹Cooper Üniversite Hastanesi, Camden, New Jersey

²Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island

³St. George's Hastanesi, Londra, Birleşik Krallık

⁴Raymond Poincaré Hastanesi, Garches, Fransa

⁵Vivantes-Klinikum Neukölln, Berlin, Almanya

⁶Rhode Island Memorial Hastanesi, Pawtucket, Rhode Island

⁷Emory Üniversite Hastanesi, Atlanta, Georgia

⁸Hadassah Hebrew Üniversite Tıp Merkezi, Jerusalem, İsrail

⁹Denver Health Tıp Merkezi, Denver, Colorado

¹¹McMaster Üniversitesi, Hamilton, Ontario, Kanada

¹²Barnes-Jewish Hastanesi, St. Louis, Missouri

¹³Chicago Medical Center Üniversitesi, Chicago, Illinois

¹⁴California Pacific Tıp Merkezi, San Francisco, California

¹⁵Friedrich Schiller Üniversitesi, Jena, Jena, Almanya

¹⁵Rush Üniversitesi Tıp Merkezi, Chicago, Illinois

¹⁶Pittsburgh Üniversitesi, Pittsburgh, Pennsylvania

¹⁷Pennsylvania Üniversitesi, Perelman Tıp Fakültesi, Philadelphia, Pennsylvania

¹⁸Sao Paulo Federal Üniversitesi, Sao Paulo, Brazil

¹⁹Sunnybrook Sağlık Bilim Merkezi, Toronto, Ontario, Kanada

²⁰Royal Perth Hastanesi, Perth, Batı Avustralya

²¹Guy's and St. Thomas' Hastanesi Trust, Londra, Birleşik Krallık

²²Erasmee Üniversite Hastanesi, Brüksel, Belçika

²³UCINC, de São José Hastanesi, Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E., Lizbon, Portekiz

*2012 SSC Kılavuz Komitesi ve Pediatri alt grubu üyeleri bu makalenin sonunda Ek A'da listelenmiştir.

Bu makale için ek dijital metin bulunmaktadır. Direkt URL alıntılarını yazılı metinde görülmektedir ve bu derginin web sayfasında PDF versiyonu ve HTML formatı bulunmaktadır. (<http://journals.lww.com/ccmjjournal>).

Tüm yazarlar ve komite açıklamaları Ek Dijital Metin 1'de listelenmiştir (<http://links.lww.com/CCM/A615>).

Bu makale eşzamanlı olarak Critical Care Medicine and Intensive Care Medicine'de yayınlanmıştır.

Bu makaleyle ilgili ayrıntılı bilgi için, iletişim R. P. Dellinger (Dellinger-Phil@CooperHealth.edu).

Telif hakkı ©2013, Critical Care Medicine Derneği ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği tarafından.

Amaç: En son 2008 yılında yayınlanmış olan "Ağır Sepsis ve Septik Şokun Yönetimi Kılavuzu"nu güncellemek.

Tasarım: Otuz uluslararası organizasyonu temsil eden, 68 uluslararası uzmandan oluşan bir konsensüs komitesi toplanmıştır. Nominal gruplar (komite üyelerinin konferansa katıldığı) önemli uluslararası toplantılarda bir araya gelmiştir. Sürecin başlangıcıyla birlikte bir çıkar çatışması politikası belirlenerek süreç boyunca uygulanmıştır. Kılavuz sürecinin tümü endüstri finansmanından bağımsız bir şekilde yürütülmüştür. Alt grup başkanları, eş başkanlar ve seçilmiş bireylerden oluşan bağımsız toplantılar gerçekleştirilmiştir. Telekonferanslar ile alt gruplar ve tüm komite arasında düzenlenen elektronik bazlı tartışmalar gelişimin bütüncüsel kısmı işlevini görmüştür.

Yöntemler: Yazarlara kanıtların kalitesini yüksekte (A) düşüğe (D) doğru yönlendirmeleri ve önerilerin gücünü güçlü (1) ya da zayıf (2) olarak belirlemeleri amacıyla "Grading of Recommendations

Assessment, Öneriler Değerlendirme derecelendirilmesi Development and Evaluation (GRADE)" (Önerilerin Değerlendirmesini Dereceleme, Geliştirme ve Değerlendirme) sisteminin kurallarına uymaları tavsiye edilmiştir. Kalitesi düşük kanıtların varlığında güçlü öneriler yapmanın çekinceleri vurgulanmıştır. Bazı öneriler derecelenmemiştir (UG). Öneriler üç gruba ayrılmıştır: 1) Doğrudan ağır sepsisi hedef alanlar; 2) Kritik hastaların genel bakımını hedefleyenler ve ağır sepsiste yüksek önceliği olduğu düşünülenler; 3) Pediatrik hususlar.

Bulgular: Kategorilere göre temel tavsiye ve öneriler şunları içermektedir: Teşhisten sonraki ilk 6 saat boyunca septik hastanın erken kantitatif resüsitasyonu (1C); antibiyotik terapiden önce kan kültürü (1C); potansiyel enfeksiyon kaynağını doğrulamak amacıyla acil görüntüleme tetkikleri (UG); tedavi hedefi olarak septik şok teşhisinden (1B) ve septik şok olmaksızın ağır sepsisten (1C) sonra 1 saat içinde geniş spektrumlu antimikrobiyel tedavisi; uygun olduğunda günlük

azaltım amacıyla antimikrobiyel tedavinin yeniden değerlendirilmesi (1B); tanıdan sonraki 12 saat içinde seçilen yöntemin risk ve yararlarını değerlendirerek enfeksiyon kaynağının kontrol edilmesi (1C); kristalloid ile sıvı resüsitasyonuna başlanması (1B) ve uygun ortalama arteriyel basıncı (2C) sürdürmek, nişasta formülasyonlarından kaçınmak amacıyla (1C) önemli miktarda kristalloid gerektiren hastalarda albümin ilavesinin düşünülmesi; minimum 30 mL/kg kristalloid elde etmek amacıyla (bazı hastalarda daha hızlı uygulama ve daha fazla miktarda sıvı gerekebilir) sepsis kaynaklı doku hiperfüzyonu ve hipovolemi şüphesi bulunan hastalarda başlangıç sıvı yüklemesi (1C); dinamik ya da statik değişkenlere dayalı olarak, hemodinamik iyileşme sürdükçe devam eden sıvı yükleme tekniği (UG); ≥ 65 mmHg ortalama arteriyel basıncı sürdürmek amacıyla ilk vazopresör tercihi olarak noradrenalin (1B); uygun kan basıncını sürdürmek için ilave ajan gerektiğinde noradrenalin (2B); ortalama arteriyel basıncı hedef düzeye çıkarmak ya da noradrenalin dozunu azaltmak amacıyla noradrenaline vazopressin (0,03 U/min) eklenebilir, ancak başlangıç vazopresörü olarak kullanılmamalıdır (UG); çok iyi seçilmiş koşullar dışında dopamin önerilmemektedir (2C); şu koşullar mevcut ise dobutamin infüzyonu uygulanır ya da vazopresöre eklenir: a) yüksek kardiyak dolum basınçları ya da düşük kardiyak çıkışın düşündürdüğü miyokardiyal fonksiyon bozukluğu ya da b) uygun intravasküler hacim ve uygun ortalama arteriyel basınç elde edilmesine rağmen devam eden hipoperfüzyon belirtileri (1C); yetişkin septik şok hastalarında uygun sıvı resüsitasyonu ve vazopresör tedavisi ile hemodinamik stabilize düzeltilebiliyorsa intravenöz hidrokortizondan kaçınılması (2C); doku hipoperfüzyonu, iskemik koroner arter hastalığı ya da akut kanama yokluğunda 7-9 g/dL hemogloblin hedefi (1B); akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) için düşük tidal hacim (1A) ve inspiratuar plato basıncı (1B); ARDS'de en az minimum pozitif ekspirasyon-sonu basınç (PEEP) uygulaması (1B); Sepsis kaynaklı orta ya da yüksek dereceli ARDS bulunan hastalar için düşükten çok yüksek PEEP düzeyleri (2C); ARDS'ye bağlı ağır refrakter hipoksemi bulunan sepsis hastalarında rekruitment manevraları (2C); bu tür uygulamalarda deneyimli tesislerde PaO₂/FiO₂ oranı ≤ 100 olan sepsis kaynaklı ARDS hastalarında yatıklılık; (2C); kontrendike olmadıkça mekanik olarak ventile edilen hastalarda yatak başının yükseltilmesi (1B); doku hipoperfüzyonu bulgusu olmayan ARDS hastalarında konservatif sıvı stratejisi (1C); mekanik ventilasyondan ayrılma ve sedasyon protokolleri (1A); spesifik titrasyon bitiş noktalarını hedefleyen kesintili bolus sedasyonu ya da sürekli sedasyon infüzyonunun minimize edilmesi (1B); ARDS bulunmayan septik hastalarda mümkün ise nöromusküler blokerlerden kaçınılması (1C); erken ARDS ve PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg olan hastalarda kısa süreli bir nöromusküler bloker (48 saatten kısa) (2C); iki ardışık kan glikozu düzeyi > 180 mg/dL ölçüldüğünde, ≤ 180 mg/dL'lik bir üst düzey hedeflenerek başlanan insülin ile kan glikozu yönetimi amacıyla protokolleştirilmiş bir yaklaşım (1A); sürekli veno-venöz hemofiltrasyon ya da aralıklı hemodiyaliz denkliliği (2B); derin ven trombozu için profilaksi (1B); kanama riski faktörleri bulunan hastalarda üst gastrointestinal kanamaları önlemek amacıyla stres ülseri profilaksisinin kullanılması (1B); ağır sepsis / septik şok tanısından sonraki ilk 48 saat içinde tamamen açık ya da yalnızca intravenöz glikoz sağlanmasından çok tolere edildikçe oral ya da enteral (gerektiğinde) nütrisyon (2C); mümkün olduğunca erken bir şekilde, ancak hastanın yoğun bakım ünitesine alınmasından sonraki 72 saat içinde (2C), tedavi planları ve hayat sonunun planlanması (uygun şekilde) da dahil olmak üzere bakım hedeflerinin ele alınması (1B). Ağır sepsise özgü öneriler ise şunları içermektedir: solunum güçlüğü ve hipoksemi varlığında yüz maskesiyle oksijen tedavisi, yüksek akışlı nazal kanül oksijen ya da nazofaringeal sürekli PEEP (2C), kapiler yeniden dolum gibi fizik muayene terapötik son noktalarının kullanılması (2C); hipovolemi ile ilişkili septik şok için 5 ile 10 dakika boyunca 20 mL/kg'lık kristalloid (ya da albümin eşdeğeri) bolus verilmesi (2C); yüksek sistemik vasküler dirençle ilişkili düşük kalp debisi olan septik şok için inotropikler vazodilatörlerin daha yaygın bir şekilde kullanılması (2C); hidrokortizon

yalnızca kanıtlanmış ya da şüpheli "mutlak" adrenal yetmezliği bulunan çocuklarda kullanılması (2C).

Sonuç: Ağır sepsis bulunan hastalarda en iyi bakım için pek çok birinci düzey öneri üzerinde büyük bir uluslararası uzman topluluğu arasında güçlü bir görüş birliği olmuştur. Bakımla ilgili önemli sayıda yöntemlere nispeten zayıf destek söz konusu olmasına rağmen, sepsis ve septik şokun akut yönetimiyle ilgili kanıta dayalı öneriler bu önemli kritik hasta grubunda iyileşen sonuçların temelini oluşturmaktadır (Crit Care Med 2013; 41:580-637).

Anahtar Kelimeler: Kanıta dayalı tıp, Önerilerin Derecelendirilmesinin Değerlendirilmesi, Gelişim ve Değerlendirme kriterleri, kılavuzlar, enfeksiyon, sepsis, sepsis paketleri, sepsis sendromu, septik şok, ağır sepsis, Sepsiste Sağlık Kampanyası

Sponsor Organizasyonlar:

Amerikan Hemşire Yoğun Bakım Derneği, Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği, Amerikan Acil Hekimleri Derneği, Amerikan Toraks Derneği, Asya Pasifik Yoğun Bakım Derneği, Avustralya ve Yeni Zelanda Yoğun Bakım Derneği, Brezilya Yoğun Bakım Derneği, Kanada Yoğun Bakım Derneği, Çin Yoğun Bakım Derneği, Çin Tabipler Birliği, Emirates Yoğun Bakım Derneği, Avrupa Solunum Derneği, Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, Avrupa Yoğun Bakım Derneği, Avrupa Çocuk ve Yenidoğan Yoğun Bakım Derneği, Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, Hindistan Yoğun Bakım Derneği, Uluslararası Pan Arap Yoğun Bakım Derneği, Japon Akut Tıp Derneği, Japon Yoğun Bakım Derneği, Pediatrik Akut Akciğer Hasarı ve Sepsis Araştırmacıları, Akademik Acil Tıp Derneği, Critical Care Medicine Derneği, Hastane Tıbbi Derneği, Cerrahi Enfeksiyon Derneği, Yoğun Bakım Hemşire Federasyon Derneği, Dünya Pediatri Yoğun Bakım Derneği Federasyonu, Dünya Yoğun Bakım Derneği Federasyonu.

Katılım ve Destek:

Alman Sepsis Derneği ve Latin Amerika Sepsis Enstitüsü.

Dr. Dellinger, Biotest (Avrupa'da Immunglobulin konsantresi sepsiste kullanılır) ve Astra Zeneca (anti-TNF bileşeni tamamlanmış olan son sepsis klinik çalışmalarında başarısızdır) için danışmanlık yapmıştır. Çalıştığı kurum yeni ürün geliştirilmesi için IKARIA'dan danışmanlık geliri elde etmiştir (IKARIA, ARDS'de endikasyon dışı kullanımı olan inhale nitrik oksite sahiptir) ve Spectral Diagnostics Inc'den hibe almıştır (şu an klinik çalışmalardan endotoksin çıkarıldı); Eisai için konuşmacı olarak hizmet vermiştir (Yararlı klinik çalışmalarda anti-endotoksin bileşeni başarısızdır).

Dr. Levy Eisai'den hibe almıştır (Ocean State Clinical Coordinating Center'dan klinik araştırma desteği (\$500K), EliLilly'den hizmet karşılığı ödeme almıştır (Hindistan'da ders verme ücreti \$8,000) ve sepsiste sağ kalım kampanyasının başlangıcından beri ekiptedir.

Dr. Rhodes, Eli Lilly'ye (PROWESS şok çalışmasındaki komite) ve LiDCO'ya danışmanlık yapması nedeniyle kurumuna ve kendisine ödeme yapılmıştır; Eli Lilly ve LiDCO'dan seyahat/konaklama ödeneği almış, veri gözlemeleme panoları ve Orion ve Eli Lilly'nin istatistiksel analizleri gibi katıldığı gözden geçirme aktiviteleri için para almıştır; erken amaca yönelik terapileri tarif eden yazıların yazarıdır ve minimal invazif hemodinamik monitörizasyonu destekleyenlerdendir.

Dr. Annane, Fresenius Kabi Uluslararası Danışma Kurulu'nda yer almıştır (2000 euro ödeme). Finansal olmayan deklarasyonu NIRS doku oksijen satürasyonu riskinin erken bulunmasının faydasının değerlendirilmesini konu alan tamamlanmış çok merkezli randomize kontrollü çalışmanın sorumlu araştırmacılığını içerir; adrenalin ve noradrenalin'in (CATS araştırması) randomize kontrollü çalışmasında sorumlu araştırmacıdır (Lancet 2007) ve ayrıca halen sürmekte olan kristalloide karşı kolloid'lerin çok uluslu randomize kontrollü araştırmasında sorumlu araştırmacıdır (Crystal çalışması).

Dr. Gerlach, herhangi bir çıkar çatışması olmadığını ve kendisinin cerrahi hastalarda aktif hale getirilmiş protein C kullanımını üzerine bir

gözden geçirme yazısının yazarı olduğunu ifade etmiştir (New England Journal of Medicine, 2009'da yayınlanmış).

Dr. Opal, Genzyme Transgenics'e (transgenic antithrombin üzerine danışman \$1000), Pfizer'e (TLR4 inhibitör projesi üzerine danışman \$3000), British Therapeutics'e (polyclonal antibody projesi üzerine danışman \$1000) ve Biotest A'ya (immunoglobulin projesi üzerine danışman \$2000) danışmanlık yapmıştır. Kurumu Novartis (toplumsal kökenli ciddi pnömonilerde (ISCAP) Doku faktörü Yolu İnhibitörü (TFPI)) kullanılarak Faz 3 çalışmaların hasta kaydına yardımcı olması için Klinik Koordinasyon Merkezi, 2 yıl için \$30,000), Eisai (3 yıl için \$30,000), Astra Zeneca (1 yıl için \$30,000), Aggenix (1 yıl için \$30,000), Inimex (\$10,000), Eisai (\$10,000), Atobio (\$10,000), Wyeth (\$20,000), Sirtris (Klinik öncesi araştırma \$50,000) ve Cellular Bioengineering'den (\$500) maddi destek almıştır. Novartis (SCAP için Klinik değerlendirme komitesi TFPI araştırması \$20,000 ve Eisai'dan (\$25,000) ödeme almıştır. Seyahat/konaklama ödeneklerini Sangart (veri ve güvenlik izlemeleri \$2,000), Spectral Diagnostics (veri ve güvenlik izlemeleri \$2,000), Takeda (veri ve güvenlik izlemeleri \$2,000) ve Kanada çalışma grubu ROS II oseltamivir araştırması'ndan (veri ve güvenlik izlemeleri kurulu (ödenek yok) almıştır. Ayrıca Tetrphase'in Veri Güvenliği İzleme Kurulundadır (2012 yılında \$600 almıştır).

Dr. Sevransky, kurumu için Sirius Genomics Inc'den hibe desteği almıştır; Idaho Technology için danışmanlık yapmıştır (\$1,500); protokoller ve yatan hasta ölümleri gibi yoğun bakım ünitesinin organizasyonel ile biçimsel faktörlerinin arasındaki bağı değerlendiren çok merkezli araştırmanın ortak-birincil araştırmacıdır. Protokollerin sepsis ya da diğer hayati tehlike oluşturan hastalıklarda yoğun doktorlara birer hatırlatıcı olmakta faydalı olduğunu belirtir.

Dr. Sprung, kurumu için Artisan Pharma (\$25,000-\$50,000), Eisai, Corp (\$1,000-\$5,000 ACCESS), Ferring Pharmaceuticals A/S (\$5,000-\$10,000), Hutchinson Technology Incorporated (\$1,000-\$5,000), Novartis Corp,'dan (\$1,000'dean az) hibe aldı. Kurumu klinik araştırmalarda yer alan hastalar için Eisai corporation'dan (PI. ACCESS araştırmasında hastalar için \$50,000-\$100,000) ve Takeda'dan (hastalar kayıtlı olmadan önce araştırma sonlandırıldı) hibe desteği aldı. Kurumuna ödenen hibeler ve danışmanlık gelirini Artisan Pharma/Asahi Kasei Pharma American Corp'dan (\$25,000-\$50,000) dan aldı. NICE-SUGAR araştırması için Avustralya ve Yeni Zelanda Yoğun Bakım Klinik Deneyleri Derneği üyesidir (para alınmamıştır); Uluslararası Sepsis forumu konsey üyesidir (Ekim 2010'dan beri); Sepsiste steroidleri, Corticus'un PI araştırmasını, hayati sonlandırmaya karar vermeyi ve Ethicatt ve Welpicus araştırmalarının PI'ını uzun zamandır araştırmaktadır.

Dr. Douglas, kurumuna Eli Lilly (PROWESS şok grubu), Eisai (çalışma grubu), National Institutes of Health (ARDS Network), Accelr8 (VAP diagnostics), CCCTG (Oscillate Çalışması), ve Hospira (Dexmedetomidine in Alcohol Withdrawal RKÇ) tarafından yapılan ödemeleri almıştır. Dr. Douglas'ın kurumu Society of Critical Care Medicine'den (Paragon ICU Improvement)'dan ödeme almıştır; kurumunun politikasına uygun olarak, Dr. Douglas Eli Lilly (PROWESS Shock SC and Sepsis Genomics Study) için danışmanlık yapmıştır; (Smith Moore Leatherwood LLP)'dan bilirkişi tanıklığı hizmeti karşılığında ödeme almıştır; seyahat / konaklama masrafları 2009-2011 yılları arasında yılda 4 kez olmak üzere Eli Lilly ve şirketi (PROWESS Shock Steering Committee) ve Yoğun Bakım Derneği (Hospital Quality Alliance, Washington DC) yine kendisine Covidien (non-CME lecture 2010, US\$500) ve Minnesota Üniversitesi Yoğun Bakım Merkezi Yoğun Bakım CME programdan (2009, 2010) ödemeler yapıldı; "a bed backrest" elevation monitör için verilmiş bir patente sahiptir.

Dr. Jaeschke herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını açıklamıştır.

Dr. Osborn, Sui Generis Health (\$200) için danışmanlık yapmıştır. Kurumu National Institutes of Health Research, Health Technology Assessment Programme-United Kingdom (trial doctor for sepsis-related RKÇ)'dan ödemeler almıştır. Maaşı NIHR devlet tarafından finanse (nonindustry) edilerek ödenmiştir. Şef araştırmacının ödeneği

ICNARC tarafından karşılanmıştır. ProMiSe'de yapılan çalışmalarda klinisyen olarak çalışmaktadır.

Dr. Nunnally'e diyabet üzerine olan yazıdaki bir bölüm nedeniyle ödeme yapılmıştır; kendisi klasik glukoz kontrolünün sıkı bir şekilde yapılmasının yanlış olduğunu ispatlamaya çalışan yazılar yazmaktadır.

Dr. Townsend sağlık kalitesinin iyileştirilmesini savunan bir kişidir.

Dr. Reinhart, EISAİ (Araştırma Komite Üyeleri US \$10,000 daha az); BRAHMS Diagnostics (US \$10,000 daha az); ve SIRSLab Jena (kurucu üye, US \$10,000 daha az) için danışmanlık yapmıştır. Ayrıca Biosyn Germany (€10,000 daha az) ve Braun Melsungen'deki (€10,000 daha az) konuşmacılar bürosu hizmeti dahil olmak üzere verdiği dersler için ücret almıştır. Ayrıca Edwards Life Sciences'de santral venöz oksijen kateter (~100,000 \$) satışından işletme payı almıştır.

Dr. Kleinpell, bilirkişi tanıklığı (geçen yıl içinde dört kez yeminli ifade ve bir kez de dava için) karşılığında ücret almıştır. Çalıştığı kurum the Agency for Healthcare Research and Quality ve the Prince Foundation'dan (4-yıl R01 hibe, PI ve 3-yıl vakıftan hibe Co-I) ödemeler almaktadır. Cleveland Kliniği ve Amerikan Yoğun Bakım Hemşire Derneği konferanslarında yaptığı açılış konuşmalarından ücret almıştır. McGraw Hill'den (kritik bakım derleme kitabının eş-editörü) telif hakkı almıştır. Seyahat/konaklama ücretini (ulusal konferansa geçirdiği bir gecelik otel masrafı) Amerikan Akademisi Hemşire Uygulayıcıları, Yoğun Bakım Derneği ve Amerikan Yoğun Bakım Hemşireler Derneği karşılamıştır.

Dr. Angus, Eli Lilly (Veri Güvenliği İzleme komitesi üyesi, septik şokta çok merkezli PC çalışması), Eisai Inc (ağır sepsiste Anti-TLR4 tedavisi), ve Idaho Technology (sepsis biomarkers) için danışmanlık yapmıştır. Eisai Inc.'dean (araştırmacı, ağır sepsis vakalarında olgularında bir anti-TLR4 ajanın faz III 3 çalışmasının uzun dönem izleminde) hibe desteği, (ağır sepsis anti-TLR4 tedavisi için) danışmanlık ücreti ve seyahat/konaklama gideri için yapılan ödemeyi almıştır. National Institutes of Health tarafından finanse edilen ve sürmekte olan ve sepsis kaynaklı doku hipoperfüzyonunun erken resüsitasyon stratejilerini karşılaştıran bir çalışmanın ana araştırmacıdır.

Dr. Deutschman, Society of Critical Care Medicine Glisemik Kontrol Kılavuzunun finansal karşılık almayan yazarlarından birisidir.

Dr. Machado, Brezilya'daki (Eli Lilly do Brasil) Sepsiste Sağlık Kampanyası uygulamasının karşılığında çalıştığı kuruma sınırsız hibe desteği yapıldığını bildirmiştir. Vazopressin ile ilgili sürmekte olan bir çalışmanın ana araştırmacıdır.

Dr. Rubinfeld, kar amacı gütmeyen National Institutes of Health (\$10 million), Robert Wood Johnson Foundation (\$500,000) ve CIHR (\$200,000) gibi kuruluş veya vakıflardan bağış almıştır. Çalıştığı kurum Advanced Lifeline System (\$150,000), Siemens (\$50,000), Bayer (\$10,000), Byk Gulden (\$15,000), Astra Zeneca (\$10,000), Faron Pharmaceuticals (\$5,000), ve Cerus Corporation (\$11,000) gibi kaâr amaçlı şirketlerden hibe almıştır. Bayer (\$500), DHD (\$1,000), Eli Lilly (\$5,000), Oxford University Press (\$10,000), Hospira (\$15,000), Cerner (\$5,000), Pfizer (\$1,000), KCI (\$7,500), Amerikan Solunum Bakımı Derneği (\$10,000), Amerikan Toraks Derneği (\$7,500), BioMed Central (\$1,000), National Institutes of Health (\$1,500), ve Alberta Heritage Foundation for Medical Research'dan (\$250)'den ödeme, danışmanlık ücreti, editörlük ücreti, telif hakkı ve Veri and ve Güvenlik İzleme Board üyeliği karşılığı verilen ücretleri almıştır. Veri tabanına erişim için veya (finansal olmayan) diğer entellektüel konularda Cerner'den destek almaktadır.

Dr. Webb, AstraZeneca (anti-enfeksiyon \$1,000- \$5,000) ve Jansen-Cilag (anti-enfektif \$1,000- \$5,000) için danışmanlık yapmıştır. NHMRC proje bağı (ARISE RECT of EGDT); NHMRC proje bağı ve Fresenius- karşılıksız bağış (CHEST RKÇ'sii, voluven vs. saline); Septik şokta plasebo ile steroid karşılaştırıldığı randomize kontrollü araştırma); NHMRC proje bağı (Septik şokta PRC ile bakteri tespiti konusunda BLISS çalışması), Intensive Care Foundation-ANZ (Infüzyon ile beta-laktam verilmesi konusunda BLING pilot çalışma);

Hospira (Sedasyon deliryum araştırması için SPICE programı); NHMRC Centres for Research Excellent Grant (Kritik hastalık mikrobiyoloji gözlemsel çalışmaları); Hospira-sınırsız bağış DAHLia'dan (ajite deliryumda deksmedetomidin kullanılması ile ilgili randomize kontrollü çalışma)'dan bağış desteği almıştır. Seyahat / konaklama masraflarını Jansen-Cilag (\$5,000-\$10,000) ve Astra Zeneca (\$1,000-\$5,000) karşılamıştır. Meningokok aşısı ile ilgili bir patente sahiptir. ANZICS Clinical Trials Group'un başkanıdır. Septik şok çalışmasında bakteri yükünün ve steroidin belirlenmesi için yapılan EGDT, PCR çalışmalarının araştırmacılarından birisidir.

Dr. Beale, Eisai, Inc, Applied Physiology, bioMérieux, Covidien, SIRS-Lab, and Novartis'de yönetim kurulu üyeliği karşılığında bir ücret almıştır. Çalıştığı kuruma danışmanlık ücreti ödemelerini PriceSpective Ltd, Easton Associates (akut respiratuar distress sendromu/akut akciğer hasarında destek tedavisi ve ventilatör stratejilerinde çözünürlük guanylate cyclase aktivatörü destek tedavisi), Eisai (eritoran), and Phillips (Respironics) yapmıştır. Eli Lilly Company için bilirkişi tanıklığı yapmıştır (ücreti kurumuna ödenmiştir). Applied Physiology (Applied Physiology PL SAB, Applied Physiology SAB, Brüksel, Satellite Symposium at the ISICEM, Brussels), bioMérieux (GeneXpert Focus Group, Fransa), SIRS-Lab (SIRSLAB SAB Forum, Brüksel ve SIRS-LAB SAB, Lizbon), Eli Lilly (CHMP Hearing), Eisai (lider görüşü ile eritoran, Brüksel), Eli Lilly (Lunchtime Symposium, Viyana), Covidien (erişkinde monitörizasyon öneri takımı toplantısı, Frankfurt), Covidien (Global Advisory Board CNIBP Boulder USA), Eli Lilly Company (eğitsel sunumların geliştirilmesi-konuşmacı bürolarında hizmet (bölümde gerçekleştirilen yoğun bakım okulu) ödemeler (kurumuna) yapılmıştır. Seyahat ve konaklama masraflarını bioMerieux (GeneXpert Focus Group, France) and LiDCO (Winter Anaesthetic and Critical Care Review Conference), Sepsiste sağkalım kampanyası (SSK) (Publications Meeting, New York; Care Bundles Conference, Manchester), SSK yayın komite toplantısı and SSK Yönetici Komite toplantısı, Nashville; SSC Meeting, Manchester), Novartis (Advisory Board Meeting, Zürih), Institute of Biomedical Engineering (Hospital of the Future Grand Challenge Kick-Off Meeting, Hospital of the Future Grand Challenge Interviews EPSRC Headquarters, Swindon, Philips (Kick-Off Meeting, Boeblingen, Almanya; MET Conference, Kopenhag), Covidien (Erişkin Monitörizasyon Öneri Takımı Toplantısı, Frankfurt), Eisai (ACCESS Investigators Meeting, Barcelona) karşılamıştır. Parasal olmayan çalışması ise kolloidler konusunda ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) tarafından yapılan sıvı resüsitasyonu (replasmanı) ile ilgili açıklamanın yazarlığını (henüz kesinleşmedi) içermektedir.

Dr. Vincent, danışmanlık ücretinin ödemesinin Astellas, Astra Zeneca, Curacyte, Eli Lilly, Eisai, Ferring, GlaxoSmithKline, Merck, ve Pfizer tarafından kurumuna yapıldığını bildirmiştir. Astellas, Astra -Zeneca, Curacyte, Eli Lilly, Eisai, Ferring, Merck, ve Pfizer'den Dr. Vincent için yapılan ödemeleri, onun adına çalıştığı kurum almıştır. Çalıştığı kurum Astellas, Curacyte, Eli Lilly, Eisai, Ferring, ve Pfizer'den dea bağış desteği almıştır. Çalıştığı kurum Astellas, Astra Zeneca, Curacyte, Eli Lilly, Eisai, Ferring, Merck, ve Pfizer'den eğitsel sunumlar için ödeme almıştır.

Dr. Moreno, bioMerieux (uzman toplantısı) için danışmanlık yapmıştır. Dr. Moreno septik şok hastalarında kortikosteroid kullanımı konusundaki bir yazının ortak yazarlarından birisidir. Aynı zamanda sepsisin tanımlanması ve sepsis hastalarının sınıflandırılması üzerine yapılmış çeşitli yazılar yazmıştır. Yine sepsis demetlerinin (sepsis bundles) yararlılığının yanlış olduğunu ispatlamaya çalışan birkaç tane yazının da yazarıdır.

Sepsis, enfeksiyona karşı konağın verdiği, ağır sepsis (dokümente ya da şüpheli enfeksiyona sekonder akut organ disfonksiyonu) ve septik şoka (sıvı resüsitasyonu ile geri döndürülmeyen ağır sepsis artı hipotansiyon durumu) yol açan zararlı bir yanıttır. Ağır sepsis ve septik şok önemli sağlık problemleri olup, dünya genelinde her yıl milyonlarca insanı etkilemekte, her dört hastadan birinin (sıklıkla da

daha fazla) ölümüne yol açmakta ve insidansı giderek artmaktadır (1-5). Politravma, miyokardiyal enfarktüs ya da inmede olduğu gibi ağır sepsisten sonraki ilk saatlerde uygulanan tedavinin hızı ve uygunluğu sonucu etkileyebilmektedir.

Bu belgedeki önerilerin amacı, ağır sepsis veya septik şok bulunan hastaların bakımını yapan klinisyenlere rehberlik sağlamaktır. Bu kılavuzda bulunan öneriler, özgün klinik değişkenleri bulunan hastaların başvurduğu doktorların karar verme yetkisi ile değiştirilemez. Bu önerilerin çoğu yoğun bakım (YB) ve yoğun bakım dışı ortamlarda bulunan ağır sepsis hastaları için uygundur. Gerçekte komite, sonuçlardaki en büyük iyileşmenin, YB dışı ortamlarda ve akut bakım yelpazesi boyunca ağır sepsis hastalarının bakımlarını sağlayanlar için eğitim ve süreç değişimi ile yapılabileceğine inanmaktadır. Bazı kuruluşlarda ve ülkelerde kaynakların kısıtlı olması doktorların belirli önerileri uygulamalarını önleyebilmektedir. Bu nedenle de bu önerilerin amacı en iyi uygulamaları sunmak olup (komite bunu klinik uygulama için bir hedef olarak görmektedir), bakım standardını temsil etmek üzere oluşturulmamıştır. Sepsiste Sağkalım Kampanyası (SSC) Kılavuz Komitesi zamanla özellikle de eğitimler ve resmi denetimlerle geribildirim performans iyileştirme girişimleri sayesinde bu kılavuzun dünya genelindeki sepsis yükünü azaltacak şekilde yatak başı sağlık bakım uygulayıcı davranışına etki edeceğini ümit etmektedir.

Metodoloji

Tanımlar

Sepsis, enfeksiyonun sistematik belirtileri ile birlikte enfeksiyon (muhtemel ya da belgelenmiş) varlığı olarak tanımlanır. Ağır sepsis, sepsis ile birlikte sepsis kaynaklı organ disfonksiyonu ya da doku hipoperfüzyonu olarak tanımlanır (Tablo 1, ve 2) (6). Bu yazının bütününde ve performans iyileştirme açıklamalarında tanımlarla terapötik hedefler ve eşik değerler arasında bir ayırım yapılmıştır. Sepsis kaynaklı hipotansiyon ise sistolik kan basıncının (SKB) <90 mmHg ya da ortalama arteriyel basıncın (OAB) <70 mmHg olması veya diğer nedenlerin yokluğunda SBP'nin yaşa göre normal değerden >40 mmHg'lik bir değerde ya da iki standart sapmadan daha az olması şeklinde tanımlanır. Hipotansiyonun tersine çevrilmesine yönelik terapötik bir hedef ya da tipik bir eşik değer örneği vazopresör kullanımı için sepsis paketlerinde (bundles) görülmektedir. Paketlerde OAB eşik değeri ≥65 mmHg'dir. Tanıma karşın eşik değerlerin kullanılması bu makalenin tümünde bir kanıt oluşturacaktır. Septik şok, uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden sepsis kaynaklı hipotansiyon durumudur. Sepsis kaynaklı doku hipoperfüzyonu ise enfeksiyona bağlı hipotansiyon, yüksek laktat ya da oligüri olarak tanımlanır.

Kılavuzların Tarihçesi

Bu klinik uygulama kılavuzu ağır sepsis ve septik şok yönetimi için 2008 SSC kılavuzunun bir revizyonudur (7). 2004 yılında yayınlanan ilk SSC kılavuzunda (8) 2003 yılı sonuna kadar mevcut kanıtlar bulunmamakta idi. 2008 baskısında ise 2007 yılının sonuna kadar mevcut kanıtlar analiz edilmiştir. Bu son tekrar ise 2012 yılı sonbaharında geliştirilen metine eklenen güncel literatür araştırmasına dayanmaktadır.

Komite Üyelerinin Seçimi ve Organizasyonu

Komite üyelerinin seçimi sepsisin özel alanlarındaki ilgi ve uzmanlığa dayalı olarak yapılmıştır. Eş başkanlar ve yürütme kurulu üyeleri Society of Critical Care Medicine ve European Society of Intensive Care Medicine yönetme organları tarafından seçilmiştir. Her sponsor organizasyon tarafından sepsis uzmanlığı bulunan bir temsilci atanmıştır. Önceki komitelerin üyelikleri ile devamlılık sağlamak ve gelişim süreci için gerekli içeriği ele almak amacıyla ilave komite üyeleri ise eşbaşkanlarla yürütme kurulu tarafından atanmıştır. GRADE süreç uygulamasında (bu belgede GRADE grubu ya da Evidence-Based Medicine ([EBM]) (Kanıtıya Dayalı Tıp) grubu olarak anılacaktır) deneyimli dört uzman kılavuzların geliştirilmesinde yer almıştır.

Kılavuzun geliştirilmesi süreci özel uzmanlık alanlarına göre grup başkanları ve komite üyelerinin gruplara atanmasıyla başlamıştır. Her bir grup, belirlenen alanlarında 2008 baskısına bir başlangıç güncellemesi

yapmakla görevlendirilmiştir (geliştirilen metne 2011 sonu ve 2012 yıllarından gelen önemli bilgilerin de ilavesiyle).

EBM grubundan gelen girdilerle literatür taraması prosedürlerinin belirlenmesi ve kanıt analiz tablolarının geliştirilmesi amacıyla bir ilk grup toplantısı düzenlenmiştir. Komitelerle alt grupları çalışmalarına

telefon ve internet üzerinden devam etmiştir. Ardından alt gruplarla kilit bireylerin toplantıları temel uluslararası toplantılar (nominal gruplar) olarak gerçekleştirilmiş ve çalışmalar altgruplarla komitenin tüm üyeleri arasında telekonferanslar ve elektronik bazlı tartışmalar şeklinde devam etmiştir. Son olarak değerlendiricilere sunulmak üzere taslak belgeye

Tablo 1. Sepsis için tanısal kriterler

Belgelenmiş ya da şüpheli enfeksiyon ve aşağıdakilerden bazıları:

Genel değişkenler

Ateş (> 38,3 °C)

Hipotermi (santral sıcaklık <36 °C)

Kalp atış hızı yaş için normal değere göre >90/dk ya da yaşa göre normal değer 2 Standart Sapma (SS) yukarısı

Takipne

Bilinç durumunda değişiklik

Belirgin ödem ya da pozitif sıvı dengesi (24 saat boyunca >20 mL/kg)

Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukozu >140 mg/dL ya da 7,7 mmol/L)

İnfalamatuvar değişkenler

Lökositoz (BK >12,000 μ L⁻¹)

Lökopeni (BK <4000 μ L⁻¹)

Normal BK sayısı ve immatür formların %10'dan fazla olması

Normal değer 2 SS'den daha fazla üzerinde plazma C-reaktif proteini

Normal değer 2 SS'den daha fazla üzerinde plazma prokalsitonini

Hemodinamik değişkenler

Arteriyel hipotansiyon (erişkinde SKB <90 mmHg, OAB <70 mmHg, veya SKB'sinde >40 mmHg azalma veya normal yaşa göre iki SS daha düşük)

Organ disfonksiyon değişkenleri

Arteriyel hipoksemi (PaO₂/FiO₂ <300)

Akut oligüri (uygun sıvı resütitasyonuna rağmen en az 2 saat boyunca idrar çıkışı <0,5 mL/kg/saat)

Kreatinin artışı >0,5 mg/dL ya da 44,2 μ mol/L

Koagülasyon anormallikleri (INR >1,5 ya da aPTT >60 saniye)

İleus (barsak sesleri yok)

Trombositopeni (trombosit sayısı <100,000 μ L⁻¹)

Hiperbilirübinemi (plazma toplam bilirübini >4 mg/dL ya da 70 μ mol/L)

Doku perfüzyon değişkenleri

Hiperlaktatemi (>1 mmol/L)

Azalmış kapiller yeniden dolum ya da deride beneklenme

BK: = beyaz küre; SKB: = sistolik kan basıncı; OAB: = ortalama arteriyel basınç; INR: = uluslararası normal oran; aPTT: = aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

Tablo 2. Ağır Sepsis

Ağır sepsis tanımı = sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu (aşağıdakilerden herhangi birisinin enfeksiyona bağlı olduğunun düşünülmesi)

Sepsis kaynaklı hipotansiyon

Laboratuar olarak normal değerlerin üstündeki laktat

Uygun sıvı resütitasyonuna rağmen 2 saatten daha fazla bir süre için <0,5 mL/kg/saatlik idrar çıkışı

Enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni yokluğunda PaO₂/FiO₂ <250 ile akut akciğer hasarı

Enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni varlığında PaO₂/FiO₂ <200 ile akut akciğer hasarı

Kreatinin düzeyi >2,0 mg/dL (176,8 μ mol/L)

Billirübin düzeyi >2 mg/dL (34,2 μ mol/L)

Trombosit sayısı <100,000 μ L

Koagülopati (uluslararası normalleştirilmiş oran >1,5)

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250–1256'dan alınmıştır

son halinin verilmesi amacıyla tüm grup başkanları, yürütme kurulu üyeleri ve diğer kilit komite üyelerinin katıldığı bir toplantı düzenlenmiştir.

Araştırma Teknikleri

Açık bir şekilde belirlenmiş her konu için ayrı bir literatür araştırması yapılmıştır. Komite başkanları, alt grubun genel konusuna kesişen ve en az sepsis, ağır sepsis, septik şok ile sepsis sendromunu içeren araştırma terimlerinin yanında alt gruba özgü spesifik konuya uygun anahtar kelimeleri saptamak üzere alt grup başkanlarıyla birlikte çalışmıştır. Genel konu araştırmaları ya da son zamanlarda yapılmış çalışmalarla ilgili oldukları sürece önceki baskılarda yer alan hususlar da araştırılmıştır. Yazarların özellikle kendi konuları ile ilgili mevcut meta-analizleri araştırmaları ve en az bir genel veri tabanı (yani MEDLINE, EMBASE) ile Cochrane Kütüphanesi'ni (hem tThe Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)) hem de Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)) taramaları istenmiştir. Diğer veri tabanları ise Other databases were optional (ACP Journal Club, Evidence- Based Medicine Journal, Cochrane Registry of Controlled Clinical Trials, International Standard Randomized Controlled Trial Registry ([http://www.controlled- trials.com/isrctn/]) ya da metaRegister of Controlled Trials ([http://www.controlledtrials.com/mrct/]) opsiyonel tutulmuştur. Uygun olduğunda, mevcut kanıtlar kanıt tablosu formatında özetlenmiştir.

Önerilerin Derecelendirilmesi

Yazarlara, kanıt kalitesini yüksekten (A) çok düşüğe (D) kadar değerlendirmeleri ve önerilerin gücünü belirlemeleri amacıyla Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) sistemini kullanmalarını tavsiye ettik (Tablo 3 ve 4) (9-11). SSC

Yönlendirme Komitesi ve bireysel olarak yazarlar, SSC kılavuzu revizyon süreci sırasında sistemi uygulamak üzere GRADE temsilcileriyle işbirliği yapmıştır. GRADE grup üyeleri, dereceleme kararları ile ilgili olarak tüm tartışma ve görüşmelere kişisel ya da e-posta yoluyla kılavuz komitesi üyeleriyle birlikte doğrudan katılım sağlamıştır.

GRADE sistemi kanıt kalitesinin art arda değerlendirilmesini takiben yönetim önerisinin gelişim ve derecelendirilmesine yol açan yararlar ve riskler, yük ve maliyet arasındaki dengenin değerlendirilmesine dayalıdır. Kanıt kalitesinin değerlendirilmesi ve önerinin gücünü açık bir şekilde ayrı tutmak GRADE yaklaşımının önemli ve belirleyici bir özelliğini oluşturmaktadır. Bu sistemde kanıt kalitesi yüksek (grade A), orta (grade B), düşük (grade C) ve çok düşük (D) olarak sınıflandırılmaktadır. Randomize çalışmalar kaliteli kanıtlarla başlamakta, ancak uygulamadaki sınırlamalar, tutarsızlık ya da beklenmeyen sonuçlar ve muhtemel raporlama ön yargıları nedeniyle kalitesi düşebilmektedir (Tablo 3). Kanıtların dolaylılığı hakkındaki örnekler, çalışılan popülasyon, kullanılan müdahaleler, ölçülen sonuçlar ve bunların konuyla ilgisini içermektedir. Başarılı gözlemsel (randomize olmayan) çalışmalar ise düşük kaliteli kanıtlar halinde başlamakta, ancak kalite düzeyi etkinin gücüne dayalı olarak yükseltilmektedir. Bunun bir örneği antibiyotiklerin erken verilmesidir. Kanıt tablolarının GRADEpro Kanıt Özeti'nin dijital içerik eklerine referanslar bu belgenin bütününde yer alacaktır.

GRADE sistemi önerileri güçlü (grade 1) ya da zayıf (grade 2) olarak sınıflandırmaktadır. Bu sınıflandırmayı etkileyen faktörler Tablo 4'de sunulmaktadır. Güçlü ya da zayıf sınıflandırması kanıt kalitesinin yazımından çok klinik önemine göre yapılmıştır. Komite,

Tablo 3. Kanıt kalitesinin belirlenmesi

Alta yatan metodoloji

A (yüksek) RKÇ'ler

B (orta) Orta kalitede RKÇ'ler veya yüksek kalitede gözlemsel çalışmalar

C (düşük) İyi planlı gözlemsel çalışmalar ve kontrol RKÇ'ler

D (çok düşük) Düşük kalitede kontrollü çalışmalar ya da diğer kanıtlara dayalı uzman görüşleri

Kanıtların gücünü azaltabilecek faktörler

1. Mevcut randomize çalışmaların yüksek ön yargı ihtimalini düşündürebilecek şekilde kalitesiz planlanması ve uygulanması

2. Alt grup analizleri de dahil olmak üzere sonuçların tutarsızlığı

3. Kanıtların dolaylılığı (farklı popülasyon, müdahale, kontrol, sonuçlar, karşılaştırma)

4. Sonuçların belirsizliği

5. Yüksek ön yargılı sonuç olasılığı

Kanıtların gücünü artıracak başlıca faktörler

1. Yüksek etki gücü (doğrudan kanıt, olası karıştırıcı olmaksızın rölatif risk >2)

2. Çok yüksek etki gücü (rölatif risk >5) ve validite ile ilgili sorun yok

3. Doz- - yanıt gradiyenti

Tablo 4. Kuvvetli ve zayıf önerileri belirleyen faktörler

Ne düşünülmesi? Öneriler Süreci

Yüksek veya orta derecede kanıt

(Yüksek veya orta derecede kalitede kanıt var mı?)

Yarar- - zarar dengesinin kesin olması (Kesinlik var mı?)

Kanıt kalitesi ne kadar yüksekse, öneri de o kadar güçlüdür.

İstenen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki fark ne kadar büyükse ve bu farkın kesinliği ne kadar doğruysa güçlü öneri olasılığı yüksektir. Net yarar ve bu yarar için kesinlik ne kadar azsa öneri o kadar güçsüzdür.

Benzer değerler için kesinlik

(Kesinlik mi, benzerlik mi?)

Kaynaklardan çıkartımlar

(Kaynaklar beklenen yararları sağlıyor mu?)

Değerler ve tercihler ne kadar kesin ve benzerlik taşırsa o kadar güçlü bir öneri olasıdır.

Alternatiflerle karşılaştırıldığında girişimin maliyeti ve karara yönelik diğer maliyetler ne kadar azsa- - yani daha az kaynak harcanırsa - güçlü öneri olasılığı yüksektir.

öneriye uyumun istenen etkilerinin istenmeyen etkilerine ağır basıp basmadığını ve önerinin gücünün bu değerlendirmede grubun güven derecesini yansıtır yansıtmadığı konusunda mütalaa yapmıştır. Böylelikle öneriye uyum konusunda istenen etkilerin elde edildiğine dair panel görüşünü yansıtan bir girişimin lehine olumlu bir önerinin etkileri (yararlı sağlık sonuçları; çalışan ve hastalar üzerinde daha az yük; tasarruf) istenmeyen etkilerden açık bir şekilde (sağlığa zarar; çalışan ve hastalara daha fazla yük; daha fazla maliyet) ağır gelecektir. Düşük kaliteli kanıtların varlığında güçlü öneriler yapmanın çekinceleri de hesaba katılmıştır. Müdahale yönündeki zayıf bir öneri, bu öneriye uyulmasının, istenilen etkilerinin muhtemelen istenmeyen etkilere ağır basacağını, ancak panelin düşük kaliteli kanıtlar (ve dolayısıyla yararlarla riskler arasındaki belirsizlik) ya da yararlarla çekincelerin çok yakın olması nedeniyle tatmin olmadığı konusundaki yargıyı işaret etmektedir. Güçlü bir öneri "iyi olacağını düşünmekteyiz" ile ifade edilirken, zayıf bir öneri ise "önermekteyiz" şeklinde ifade edilmiştir.

Belgenin tümünde derecelendirilmiş öneriler ya da tek başına numaralanmış "ungraded" (derecelenmemiş (IUG)) ifadeler yer almaktadır. Komitenin görüşüne göre bu öneriler GRADE sürecine yardımcı değildir.

Bir öneriyi güçlü olarak adlandırmak, iyi bilgilendirilmiş hastaların müdahaleyi kabullenmesi ve çoğu durumda klinisyenlerin bunu kullanmasını gerektirir. Hasta tercihleri ya da klinik karakteristiklerin öneriyi daha az uygun kılmaları nedeniyle birey için güçlü bir önerinin takip edilemeyeceği ya da takip edilmemesi gereken durumlar söz konusu olabilir. Güçlü bir öneri otomatik olarak bakım standardını gerektirmez. Örneğin, ağır sepsis tanısından sonraki bir saat içinde antibiyotik uygulamak konusundaki güçlü önerinin yanı sıra sepsis kaynaklı doku hiperperfüzyonundan sonraki 6 saat içinde 8 mmHg'lik bir santral venöz basınç (SVB) ve %70'lik bir santral venöz oksijen saturasyonuna ulaşma (ScvO2) konusundaki öneri de istenilen hedefler olmakla birlikte uygulama verileriyle doğrulanmadığından, henüz bakım standardı olmaktan uzaktır.

Pediyatrik popülasyonda sepsis tanı kriterleri inflamasyon belirtisi ve bulguları + enfeksiyon + hiper veya hipotermi (rektal sıcaklık >38,50 veya <35,0), taşikardi (hipotermik hastalarda olmayabilir) ve bozulmuş organ fonksiyonlarına ait bulgulardan en az birisi: Bilinç durumunda değişiklik, hipoksemi, serum laktatında artış veya zıplayan nabız.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250-1251 dean alınmıştır.

GRADE yaklaşımı üzerine komite üyelerinin eğitimi 2008 girişimleri sırasındaki çabalar üzerine kurulmuştur. Komitenin birkaç üyesine GRADEpro yazılımı eğitimi verilerek GRADE sisteminin daha resmi bir şekilde kullanılması sağlanmıştır (12). Kurallar yeterli kanıt değerlendirmesini sağlayacak şekilde dağıtılmış olup, GRADE temsilcileri süreç boyunca tavsiyeler için hazır bulunmuştur. Alt gruplar, Chicago'da Temmuz 2011 tarihinde toplanan alt grup başkanları, SSC Yürütme Kurulu (iki eş başkan, iki başkan vekili ve serbest genel komite üyeleri) ve çeşitli seçili kilit komite üyeleri arasındaki genel görüşmeler için sunulan taslak öneriler üzerinde elektronik olarak anlaşma sağlamıştır. Bu görüşmenin sonuçları önerilerin sonraki versiyonlarıyla birleştirilmiş olup, elektronik e-posta yoluyla tüm grupla birlikte yeniden tartışılmıştır. Taslak öneriler tüm komiteye dağıtılarak Ekim 2011 tarihinde Berlin'de düzenlenen ilave nominal toplantıda son haline getirilmiştir. Daha sonra müzakere ve kararlar onay için tüm komite üyelerine yeniden dağıtılmıştır. Başkanların ve izleyen müzakerelerin takdirinde önerilerin üslup teklifleri veya kanıt gücünün belirlenmesi konuları alt gruplar ve nominal grup toplantılarında çözüme kavuşmuştur. Metin daha sonra alt grup başkanları ve tüm komite tarafından son onayla birlikte stil ve biçim bakımından yazım grubu tarafından düzenlenmiştir. Yayın için metnin son aşamalarının onaylanması amacıyla ekran değerlendirmesini karşılamak üzere öneri için EBM önderliğinde çeşitli öneriler SSC yürütme kurulunun onayıyla düzenlenmiştir.

Çıkar Çatışması Politikası

2004 yılında SSC kılavuzuna başlanmasından bu yana komitenin hiçbir üyesi endüstriyi temsil etmemektedir; kılavuzların geliştirilmesi sürecine hiçbir endüstri girdisi dahil olmamıştır; hiçbir toplantıda endüstri temsilcileri yer almamıştır. Öneriler üzerine endüstri farkındalığı ya da önerilerine izin verilmemiştir. İlkeler komitesinin hiçbir üyesi 2004, 2008 veya 2012 kılavuzu sürecinde hizmet karşılığı ücret almamıştır.

Bu belgenin ekinde bulunan Ek Dijital İçerik 1'de ayrıntılı bir açıklama süreci ve tüm yazarların açıklamaları görünmektedir. Ek B COI (çıkar çatışması) açıklama sürecinin bir iş akışını göstermektedir. Finansal ya da finansal olmayan akademik çıkarları bulunmakla yargılanan komite üyeleri kapalı görüşme oturumları ve konu üzerindeki oylama sonucunda görevden el çektiler. Komite üyelerinin tüm potansiyel çelişkilerinin tamamen açığa kavuşturulması ve şeffaflığı sağlanmıştır.

Önceki bir incelemede komite üyeleri tarafından 68 çıkar çatışması ve 54 finansal olmayan çatışma sunulmuştur. COI komitesi tarafından 19 adet çıkar çatışması iddiasının içerikle ilgisinin bulunmadığı belirlenmiştir. Çıkar çatışması bulunduğu saptanan 9 üye için ise (finansal ya da finansal olmayan) görev değişikliği ve çıkar çatışmalarının tartışıldığı komite toplantılarında SSC'nin çıkar çatışması politikasına uymaları kararı çıkmıştır. Bunlardan dokuzunun, yeniden görevlendirme ile çözümlenemeyecek çıkar çatışmasına sahip olduğuna kanaat getirilmiştir. Bu kişilerden biri komiteden istifa etmiştir. Kalan 8 üye ise en az çıkar çatışması bulunacak gruplara atanmıştır. Bu kişilerin ilgili çıkar çatışması maddesi söz konusu olduğunda tam açıklıkla tartışmaları istenmiş olup, grup başkanı olmalarına izin verilmemiştir. Bu belgenin son onayının verilmesinde Çıkar Çatışması ifadesinin güncellenmesi istenmiştir. Başkaca bir hükmü gerektiren bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

AĞIR SEPSİS TEDAVİSİ

Başlangıç Resüsitasyonu ve Enfeksiyon Konuları (Tablo 5)

A. Başlangıç Resüsitasyonu

1. Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu (bu belgede, başlangıç sıvı yüklemesi sonrasında devam eden hipotansiyon veya kan laktat konsantrasyonu ≥ 4 mmol/L olarak tanımlanmış) olan hastalarda protokole bağlı, kantitatif resüsitasyonu önermekteyiz. Bu protokol hipoperfüzyon fark edildiğinde başlanmalıdır ve bekletilen YB yatışına ertelenmemelidir. Resüsitasyonun ilk 6 saati süresince, sepsise bağlı hipoperfüzyonun başlangıç resüsitasyonunun hedefleri, tedavi protokolünün bir parçası olarak aşağıdakilerin hepsini içermelidir (grade 1C).

- SVB 8-12 mm Hg.
- OAB ≥ 65 mm Hg.
- İdrar çıkışı $\geq 0,5$ mL/kg saat.
- Superior vena kava oksijenasyon saturasyonu (Scvo2) veya mikst venöz oksijen saturasyonu (Svo2) sırasıyla, %70 veya %65.

2. Doku hipoperfüzyon belirteci olarak yüksek laktat seviyeleri olan hastalarda laktatı normale getirecek resüsitasyon hedeflemesini önermekteyiz (grade 2C).

Gereke: Randomize, kontrollü, tek merkezli bir çalışmada, erken kantitatif resüsitasyon, sepsis şokla başvuran acil servis hastalarında sağkalımı iyileştirmiştir (13). Başlangıçtaki 6-saatlik periyod için tavsiye 1'de (yukarıda) ifade edilen fizyolojik amaçları hedefleyen resüsitasyon, 28 günlük mortalite oranında %15,9 mutlak azalma belirlenmiştir. Erken amaca yönelik tedavi olarak belirlenmiş bu strateji, Çin'deki sekiz merkezde, ağır sepsisli 314 hastanın çok merkezli çalışmasında değerlendirilmiştir (14). Bu çalışmada, 28 günlük mortalitede %17,7 mutlak azalma bildirilmiştir (sağkalım oranları, %57,5'e karşın

Tablo 5. Öneriler: Başlangıç Resüsitasyonu ve Enfeksiyon Konuları

A. Başlangıç Resüsitasyonu

1. Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu (bu belgede, başlangıç sıvı yüklemesi sonrasında devam eden hipotansiyon veya kan laktat konsantrasyonu ≥ 4 mmol/L olarak tanımlanmış) olan hastaların protokole bağlı, kantitatif resüsitasyonu. Resüsitasyonun ilk 6 saatindeki amaçlar:
 - a) Santral venöz basınç 8-12 mm Hg
 - b) Ortalama arteriyel basınç (OAB) ≥ 65 mm Hg
 - c) İdrar çıkışı $\geq 0,5$ mL/kg/saat
 - d) Santral venöz (superior vena kava) veya miks venöz oksijen satürasyonu, sırasıyla %70 veya %65 (grade 1C).
2. Yüksek laktat seviyeleri olan hastalarda laktatı normale getirecek resüsitasyonu hedefleme (grade 2C).

B. Sepsiste Tarama ve Performans Geliştirme

1. Ağır sepsiste tedavide daha erken düzelmeye sağlamak için potansiyel olarak enfekte ağır hastaların rutin incelenmesi (grade 1C).
2. Ağır sepsiste hastane bazlı performans iyileştirme çabaları (Grade yok=UG).

C. Tanı

1. Antimikrobiyal(ler)in başlanmasında anlamlı gecikme (> 45 dk) yoksa, antimikrobiyal tedavi öncesinde klinik olarak uygun olduğunda kültürler (grade 1C). Aparat yeni (<48 sa) takılmadıysa, en az biri perkutan ve biri vasküler girişim aparatından çekilmiş, en az iki set kan kültürünün (aerobik ve anaerobik şişeler), antimikrobiyal tedavi öncesi alınması (grade 1C).
2. Enfeksiyon nedeninin ayırıcı tanısında varsa ve invazif kandidiazis ise, 1,3 beta-D-glukan analizi (grade 2B), mannan ve anti-mannan antikor analizi (2C) kullanılması.
3. Potansiyel enfeksiyon kaynağını doğrulamak için vaktinde yapılan görüntüleme çalışmaları (UG).

D. Antimikrobiyal Tedavi

1. Tedavi amacı olarak, septik şokun (grade 1B) ve septik şok olmayan ağır sepsisin (grade 1C) doğrulanmasının ilk saati içinde etkin intravenöz antimikrobiyallerin uygulanması.
 - 2a. Olası tüm patojenlere (bakteriyel ve/veya fungal veya viral) karşı etkinliğe sahip ve sepsis kaynağı farz edilen dokulara uygun konsantrasyonlarda penetre olan, bir veya daha fazla ilaçla başlangıç ampirik antienfektif tedavi (grade 1B).
 - 2b. Potansiyel deeskalasyon için antimikrobiyal rejim günlük değerlendirilmelidir (grade 1B).
 3. Başlangıçta septik görünen fakat sonrasında enfeksiyon kanıtı olmayan hastalarda, ampirik antibiyotiklerin kesilmesinde, klinisyene yardım için düşük prokalsitonin seviyeleri veya benzer belirteçlerin kullanılması (grade 2C).
 - 4a. Ağır sepsisli nötropenik hastalarda (grade 2B) ve Acinetobacter ve Pseudomonas spp gibi tedavisi zor, çoklu ilaç dirençli bakteriyel patojenlerin olduğu hastalarda (grade 2B), ampirik tedavi kombinasyonu. Solunum yetmezliği ve septik şokla birlikte olan ağır enfeksiyonlu hastalarda, geniş spektrum beta laktam ve aminoglikozid veya florokinolon ile kombinasyon tedavisi P. Aeruginosa bakteriyemisi içindir (grade 2B). Bakteriyemik Streptococcus pneumoniae enfeksiyonlarına bağlı septik şok tanılı hastalarda beta laktam ve makrolid kombinasyonu (grade 2B).
 - 4b. Ampirik kombinasyon tedavisi 3-5 günden fazla uygulanmamalıdır. Duyarlılık profili bilinir bilinmez en uygun tekli antibiyotik tedavisine deeskalasyon yapılmalıdır (grade 2B).
 5. Tedavi süresi genellikle 7-10 gündür; yavaş klinik yanıt, drene edilemeyen enfeksiyon odağı, S. aureus bakteriyemisi; bazı fungal veya viral enfeksiyonlar, veya nötropeniyi içeren immunolojik yetersizlikleri olan hastalarda, daha uzun süreler uygun olabilir (grade 2C).
 6. Viral orijinli septik şok veya ağır sepsisli hastalarda mümkün olan en erken sürede antiviral tedaviye başlanmalıdır (grade 2C).
 7. Enfeksiyon kaynaklı olmadığı saptanan ağır inflamatuvar durumları olan hastalarda antimikrobiyal ajanlar kullanılmamalıdır (UG).

E. Kaynak Kontrolü

1. Acil kaynak kontrolü için değerlendirme gerektiren özel anatomik enfeksiyon tanılarının, mümkün olduğunca çabuk araştırılması ve tanı konması veya hariç tutulması, ve mümkünse, tanı konduktan sonraki 12 saat içinde kaynak kontrolü için girişimde bulunulması (grade 1C).
2. Potansiyel enfeksiyon kaynağı olarak enfekte peripankreatik nekroz saptandığında, canlı ve cansız dokuların uygun sınırlı oluşana kadar kesin girişimin ertelenmesi en iyisidir (grade 2B).
3. Ağır sepsisli hastada kaynak kontrolü gerektiğinde, en az fizyolojik travma yaratacak olan etkin girişim uygulanmalıdır (örneğin, absenin cerrahi drenajı yerine perkütan drenajı) (UG).
4. Intravasküler girişim materyali ağır sepsis veya septik şokun olası kaynağı ise, diğer vasküler girişim sağlandıktan sonra, hemen çıkarılmalıdır (Gradelenmemiş).

F. Enfeksiyonun Önlenmesi

- 1a. Selektif oral dekontaminasyon ve selektif dijestif dekontaminasyon, ventilatör ilişkili pnömoni insidansını azaltıcı yöntem olarak başlatılmalı ve araştırılmalıdır; bu enfeksiyon kontrol önlemi, daha sonra bu yöntemin etkin bulunduğu sağlık hizmeti ortamları ve bölgelerinde başlatılabilir (grade 2B).
- 1b. Oral klorheksidin glukonatın, ağır sepsisli YB hastalarında, ventilatör ilişkili pnömoni riskini azaltmak için orofarengeal dekontaminasyon şekli olarak kullanılması (grade 2B).

%75,2, $p=0,001$). Benzer hasta popülasyonlarında, erken kantitatif resüsitasyonun aynı formlarını kullanan fazla sayıdaki diğer gözlemsel çalışmalar, kurumun tarihsel kontrolleri ile karşılaştırıldığında, anlamlı mortalite azalması göstermektedir (Ek Dijital İçerik 2, <http://links.lww.com/CCM/A615>). Faz III, SSC aktiviteleri, uluslararası performans iyileştirme programı, hipotansiyon ve laktat ≥ 4 mmol/L ile seyreden

septik hastalarda mortalitenin, yukarıda sözü geçen birinci çalışmada bulunan %46,6 mortaliteye benzer, %46,1 olduğunu göstermiştir (15). Performans iyileştirme programlarının parçası olarak, bazı hastaneler, ağır sepsisli hastalarda, kantitatif resüsitasyonu tetiklemek için laktat eşliğini düşürmektedir, fakat bu eşikler randomize çalışmalara tabi tutulmamaktadır.

Uzlaşma paneli, resüsitasyon için fizyolojik hedefler olarak önerilen SVB ve Svo2 hedeflerini değerlendirdi. İntravasküler volüm durumu ve sıvılara yanıtın belirteci olarak SVB'ye sınırlamalar olmasına rağmen, düşük SVB genellikle, sıvı yüklemesine pozitif yanıtı güvenilir şekilde destekleyici olabilir. Oksijen saturasyonunun aralıklı veya sürekli ölçümleri kabul edilebilir olarak değerlendirildi. Resüsitasyonun ilk 6 saati süresince, devam eden doku hipoperfüzyonu varlığında, uygun intravasküler volüm dolgunluğu ile birlikte Scvo2 %70'den az veya Svo2 %65'e eşit veya küçük olacak şekilde devam eder ise, o zaman Scvo2 veya Svo2 amacına erişmek için, dobutamin infüzyonu (maksimum 20 µg/kg/dk'ya kadar) veya %30 veya daha fazla hematokrit değerine erişmek için eritrosit transfüzyonu seçeneklerdir. Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonun ilk 6 saatlik resüsitasyonunda, %70 Scvo2 ve 8 mmHg SVB'ye ulaşmak için güçlü tavsiye, istenilmesine rağmen, henüz uygulama verileri ile doğrulanmış bakım standardı değildir. Uluslararası SSC performans iyileştirme programının ilk sonuçlarına ait yayınlar, başlangıç resüsitasyonu için SVB ve Scvo2 hedeflerine uyumun düşük olduğunu göstermiştir (15).

Mekanik olarak ventile edilen hastalarda veya önceden varlığı bilinen azalmış ventriküler kompliyanslı hastalarda, dolumdaki engeli karşılamak için, daha yüksek 12-15 mmHg'lik SVB hedefine ulaşılmalıdır (16). Artmış intraabdominal basınç durumlarında benzer yaklaşım gerekebilmektedir (17). Yüksek SVB ayrıca, intravasküler volümü değerlendirmede bu değişkenin kullanımının doğru olmadığı, önceden var olan klinik olarak anlamlı pulmoner arteriyel hipertansiyonla birlikte de görülebilir. Septik hastalarda taşikardi nedeninin çok faktörlü olmasına rağmen, sıvı resüsitasyonu ile yüksek nabız hızındaki azalma, sıklıkla düzeltilmiş intravasküler dolunun yararlı bir belirteçidir. Yayınlanmış gözlemsel çalışmalar, septik şokta iyi klinik sonuç ile Scvo2 \geq 70 (aralıklı veya sürekli olarak süperior vena kavada ölçülen (18)) ve OAB \geq 65 mm Hg arasında bir ilişki göstermiştir. Bazı çalışmalar, ağır sepsis ve sepsise bağlı doku hipoperfüzyonunda erken protokole bağlı resüsitasyonun önemini desteklemektedir (19-24). Şoktaki hastalardaki çalışmalar, Svo2'nin, Scvo2'den %5-%7 daha düşük değerlerde seyrettiğini göstermiştir (25). Komite, resüsitasyon hedeflerindeki çelişkiyi fark etmekle birlikte, SVB ve venöz kan gazlarını kullanan erken kantitatif resüsitasyon protokolünün, acil servis ve YB ortamlarında kolaylıkla yerleştirilebileceğini farketmiştir (26). Statik ventriküler dolum basıncı ölçümlerine ait sınırlamalar sıvı resüsitasyonu için de vardır (27,28), fakat SVB ölçümü, sıvı resüsitasyonunda şu an en kolaylıkla sağlanabilir hedefdir. Resüsitasyon sırasındaki sıvı yanıtının dinamik ölçülerini hedeflemede, akım ve olası volümetrik indeksler ve mikrosirkulatuvar değişiklikler avantaj olabilir (29-32). Mevcut teknolojiler, yatak başında akım ölçümüne izin verir (33, 34); fakat, erken sepsis resüsitasyonuna bağlı klinik sonuçları etkilemede, bu monitörizasyon tekniklerinin etkinliği yetersiz kalmıştır ve onaylamadan önce ileri çalışmalar gerektirir.

Başlangıçta laktat \geq 4 mmol/L ile birlikte hipotansiyon veya yalnız hipotansiyon veya yalnız laktat \geq 4 mmol/L olan ağır sepsisli hastaların global sıklığı, sırası ile %16,6, %49,5 %5,4'tür (15). Hipotansiyon ve laktat \geq 4 mmol/L olan hastalarda mortalite yüksektir (%46,1) (15), yalnız hipotansiyonu olan (%36,7) ve yalnız laktat \geq 4 mmol/L olan (%30) ağır septik hastalarda da artmıştır (15). Scvo2 mevcut değilse, laktatı normal düzeye getirme, ağır sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu olan hastalarda uygulanabilir seçenek olabilir. Scvo2 ve laktatı normal düzeye getirme, ikisi de mevcut olduğunda ortak hedef olarak kullanılabilir. İki çok merkezli randomize çalışma, tek hedef olarak veya Scvo2 normalizasyonu ile birlikte laktatı düşürmeyi içeren resüsitasyon stratejisini değerlendirmiştir (35, 36). İlk çalışma, laktat klirensine (en az %10 azalma) dayanan erken kantitatif resüsitasyonun, %70 veya daha fazla Scvo2'ye dayanan erken kantitatif resüsitasyondan daha az etkin olmadığını raporlamıştır (35). Müdahale gerektiren (intention-to-treat) gruptaki sayı 300'dü fakat gerçekte Scvo2 normalizasyonu veya laktat klerensi gerektiren hasta sayısı azdı (n=30). İkinci çalışma

laktat seviyeleri \geq 3 mmol/L olan 348 hastayı içermektedir (36). Bu çalışmadaki strateji Scvo2 hedefine ek olarak, ilk 8 saatin 2 saatinde laktat seviyelerinde %20 veya daha fazla düşüş hedefine dayanmaktaydı, ve mortalitede %9,6 mutlak azalma bildirilmişti (p=0,06; düzeltilmiş risk oranı, 0,61; %95 CI, 0,43-0,87; p=0,006).

B. Sepsiste Tarama ve Performans Geliştirme

1. Sepsisin erken saptanmasını artırmak ve erken sepsis tedavisinin uygulanmasını sağlamak için, ağır sepsise bağlı potansiyel olarak enfekte ağır hastaların rutin incelenmesini önermekteyiz (grade 1C).

Gerekeç: Sepsisin erken saptanması ve erken kanıta dayalı tedavilerin uygulanmasının sonuçları düzelttiği ve sepsis ilişkili mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır (15). Ağır sepsis tanı zamanının kısalmasının, sepsis ilişkili çoklu organ disfonksiyonuna bağlı mortaliteyi azaltmanın kritik ögesi olduğu düşünülmektedir (35). Erken tanıdaki eksiklik, sepsis demetini başlatmada büyük engeldir. Sepsis tarama araçları YB hastalarını gözlemlmek için geliştirilmektedir (37-41), ve onların uygulanması azalmış sepsis ilişkili mortalite ile birlikte (15).

2. Ağır sepsiste performans geliştirme çabaları hasta sonuçlarını düzeltmek için kullanılmalıdır (UG).

Gerekeç: . Ağır sepsiste performans geliştirme çabaları, düzeltilmiş hasta sonuçları sağlar (19, 42-46). Sepsis kalite endikatörleri ile artan uygunluk yoluyla bakımda iyileşme, ağır sepsis performans geliştirme programının amacıdır (47). Sepsis yönetimi, başarı şansını arttırmak için multidisipliner takım (doktorlar, hemşireler, eczacı, solunum terapistleri, diyetisyenler ve yönetim) ve çoklu uzmanlık işbirliği (dahiliye, cerrahi ve acil tıp) gerektirir. Süreç değişim değerlendirme, sürekli eğitim, protokol gelişimi ve uygulaması, veri toplama, göstergelerin ölçümü ve sürekli performans gelişimini kolaylaştırmak için, geri bildirim gerektirir. Devam eden eğitimsel oturumlar, gösterge uygunluğunda geribildirim sağlar ve ilave iyileştirme çabaları için alanlar saptamaya yardım edebilir. Kılavuzları klinik pratiğe uygulamak için geleneksel devam eden tıp eğitimi çabalarına ilaveten, davranış değiştirmede, yüksek kalite kanıt kullanımını teşvik etme anlamında, bilgi aktarma çabaları, yakın zamanda başlatılmıştır (48). Eğitim ve performans geri bildirimini ile birlikte protokol uygulamanın, klinisyenin davranışını değiştirdiği gösterilmiştir ve ağır sepsiste maliyet etkinliği ve sonuçlarda düzelme ile birlikte (19, 23, 24, 49). "The Institute for Healthcare Improvement" ile ortaklıkta, davranış ve klinik etkide değişimin olduğu hastane ortamlarında önerilerin ("demet") listesini uygulamayı hedefleyen Sepsiste Sağlık Kampanyasının faz III'ü 3'ü "phase III of the Surviving Sepsis Campaign" ölçülmüştür (50). SSC kılavuzları ve demetler sepsis performans geliştirme programının temeli olarak kullanılabilir.

SSC sepsis demetlerinin uygulanması sepsis bakımında devam eden, sürekli kalite artışını sağlamıştır ve azalmış mortalite ile birlikte (15). Kampanyanın Faz III 3 bölümü olarak, 2011 Eylül süresince, 17 ülkede 239 hastaneden toplanan yaklaşık 32,000 hasta çizelgelerinden sağlanan verilerin analizi, 2012 kılavuzları ile birlikte demetlerin revizyonunu bildirmiştir. Sonuç olarak, 2012 sürümünde tedavi demeti değişmiş ve resüsitasyon bandı 2 parçaya ayrılmış ve Şekil 1'de gösterildiği gibi modifiye edilmiştir. Performans geliştirme kalite endikatörlerinde, resüsitasyon hedef eşikleri dikkate alınmamaktadır. Fakat, kılavuzlardan tavsiye edilen hedefler referans amaçlarındaki demetlerin içindedir.

C. Tanı

1. Antimikrobiyal(ler)in uygulamasına başlamada, bu kültürler anlamlı gecikmeye (>45 dk) neden olmuyorsa antimikrobiyal tedavi başlamadan önce uygun kültürler alınmasını önermekteyiz (grade

1C). Neden olan organizmaların saptanmasını optimize etmek için, antimikrobiyal tedavi başlamadan önce en az biri perkütan, diğeri de, aparat yeni (<48 saat) takılmamışsa, her bir vasküler yol aparatından alınmış, en az iki takım kan kültürü (aerobik ve anaerobik şişeler) alınmasını önermekteyiz. Bu kan kültürleri farklı yerlerden alınıyorsa, aynı zamanda alınabilir. Ayrıca, idrar, serebrospinal sıvı, yaralar, solunum sekresyonları, veya enfeksiyon kaynağı olabilecek diğer vücut sıvıları gibi, başka bölgelerden kültürler (uygun olduğunda tercihen kantitatif), antibiyotik uygulamada anlamlı gecikme yapmıyorsa, antimikrobiyal tedavi öncesinde alınmalıdır (grade 1C).

Gereke: . Örnek almanın, ağır sepsisli hastalarda (örn. şüpheli menenjitte lomber ponksiyon), antimikrobiyal ajanların zamanında uygulanmasını geciktirmemesi gerekmesine rağmen antimikrobiyallerin uygulanmasından önce uygun kültürlerin alınması enfeksiyonun ve sorumlu patojenlerin doğrulanması için ve duyarlılık profili sağlandıktan sonra antimikrobiyal tedavinin deeskalasyonuna izin verilmesi için esastır. İşlem hemen yapılamıyorsa örnekler dondurulabilir veya soğutulabilir. İlk antimikrobiyal dozdan sonraki birkaç saat içinde kan kültürlerinin hızlı sterilizasyonu oluşabileceği için, neden olan organizma saptanacaksa, bu kültürlerin tedaviden önce alınması esastır. İki veya daha fazla kan kültürü tavsiye edilmektedir (51). Kalıcı kateteri olan (48 saatten fazla) hastalarda, her vasküler giriş kateterinin her bir lümeninden en az bir kan kültürü alınmalıdır (uygunsa, özellikle inflamasyon belirtisi, kateter disfonksiyonu veya trombus oluşumu göstergeleri olan vasküler aparatlar için). Periferik olarak ve vasküler kateterlerinden kan kültürleri alınması önemli bir stratejidir. Her iki kültürde aynı organizma saptanırsa, bu organizmanın ağır sepsise yol açma olasılığı artar.

Ayrıca, kültür için eşit volümlerde kan alınır ve vasküler giriş aparatı periferik kan kültüründen daha önce pozitif olursa (yani, 2 saatten daha erken), veriler, vasküler giriş aparatının enfeksiyon kaynağı olduğu kavramını destekler (36, 51, 52). Kateter ve periferik kanın kantitatif kültürleri de, kateterin enfeksiyon kaynağı olup olmadığını saptamak için kullanışlı olabilirler. Kültür tüpü ile alınan kan volümü ≥ 10 mL olmalıdır (53). Solunum yolu sekresyonlarının kantitatif (veya yarı kantitatif) kültürleri ventilatör ilişkili pnömonide sıklıkla tavsiye edilmektedir (54), fakat diagnostik değeri belirsiz kalmıştır (55).

Gram boyaları, özellikle solunum yolu örneklerinde, inflamatuvar hücrelerin olup olmadığını saptamak için (beş polimorfonükleer lökositin fazla/yüksek odaklı saha, on yassı hücreden az/düşük odaklı saha) ve kültür sonuçları alt solunumsal patojenler için bilgi verici olacaksa, kullanışlı olabilir. Toplumda artmış influenza aktivitesi periyotlarında hızlı influenza antijen testi de tavsiye edilmektedir. Detaylı öykü alınması, özel doku bölgelerinde olası patojenler ve enfeksiyonun potansiyel risk faktörleri hakkında önemli bilgi sağlayabilir. Ağır sepsis ile seyreden hastalarda, enfeksiyonun tanısında belirteçlerin potansiyel rolü tanımsız kalmıştır. Prokalsitonin seviyeleri veya diğer belirteçlerin (C-reaktif protein gibi), sepsisin akut inflamatuvar modelini yaygın inflamasyonun diğer nedenlerinden (örneğin, postoperatif, şokun diğer formları) ayırt etmedeki yararı gösterilmemiştir. Ağır enfeksiyon ve diğer akut inflamatuvar durumları ayırmak için bu belirteçlerin kullanımına dair tavsiye verilememektedir (56-58).

Yakın gelecekte, majör antimikrobiyal direnç belirleyiciler ve patojenlerin daha hızlı saptanmasında, kültür bağımlı olmayan diagnostik yöntemler (polimeraz zincir reaksiyonu, kütle spektroskopisi, mikrodizi) yararlı olabilir (59). Bu yöntemler, kültürü zor patojenlerde veya kültür örnekleri alınmadan ampirik antimikrobiyal ajanların uygulandığı klinik durumlarda, özellikle yararlı olabilmektedir. Klinik deneyim sınırlı kalmıştır ve kültür olmayan moleküler yöntemlerin standart kan kültür yöntemlerinin yerini alması önerilmeden önce, daha çok klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (60, 61).

2. Enfeksiyonun ayırıcı tanısında invazif kandidiazis olduğu zaman 1,3 β -D-glukan analizi (grade 2B), mannan ve anti-mannan antikor analizlerinin (grade 2C) kullanımını önermekteyiz.

Gereke: Kritik hastada sistemik fungal enfeksiyon (genellikle kandidiyazis) tanısı zorlu olabilir ve antijen ve antikor tespit analizleri gibi hızlı diagnostik yöntemler YB hastasında kandidiazisin saptanmasında yararlı olabilir. Bu önerilen testler, standart kültür metodlarından anlamlı olarak daha erken pozitif sonuçlar vermektedir (62-67), fakat yalnız kolonizasyon ile yanlış pozitif reaksiyonlar olabilir, ve YB'de fungal enfeksiyon tedavisinde diagnostik kullanılabilirliği, ilave çalışmaları gerektirir (65).

Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası Demetleri

3 Saat İçinde Tamamlanması Gerekenler:

- 1) Laktat seviyesini ölçün
- 2) Antibiyotiklerin uygulanmasından önce kan kültürlerini alın
- 3) Geniş spektrum antibiyotiklere başlayın
- 4) Hipotansiyon veya laktat ≥ 4 mmol/L olduğunda 30 mL/kg kristaloid uygulayın

6 Saat İçinde Tamamlanması Gerekenler :

- 5) Ortalama arteriyel basıncı (OAB) ≥ 65 mmHg'de tutmak için (başlangıç sıvı resüsitasyonuna yanıt vermeyen hipotansiyonda) vazopresör uygulayın
- 6) Volüm resüsitasyonuna rağmen devam eden arteriyel hipotansiyon varlığında (septik şok) veya başlangıç laktat ≥ 4 mmol/L (36 mg/dL) olduğunda:
 - Santral venöz basıncı ölçün (SVB)*
 - Santral venöz oksijen saturasyonunu ölçün (ScvO₂)*
- 7) Başlangıç laktat düzeyi yüksek ise tekrar laktat ölçün*

*Kılavuzlarda yer alan kantitatif resüsitasyonda hedefler SVB ≥ 8 mmHg, ScvO₂ ≥ 70 ve laktatin normal düzeye gelmesidir.

Şekil 1. Sepsiste sağkalım kampanyası bakım demetleri

3. Enfeksiyonun potansiyel kaynağını doğrulamak için zamanlıca yapılan görüntüleme çalışmalarını önermekteyiz. Enfeksiyonun potansiyel kaynakları saptandığında ve transport ve invazif işlemlere dair hasta riski kaygısı olduğunda, örnekleme yapılmalıdır (örneğin, BT eşliğinde iğne aspirasyonu için transport kararı verilirse, dikkatli koordinasyon ve agresif monitörizasyon). Ultrason gibi yatak başı çalışmaları hasta transportunu önleyebilir (UG).

Gereke: Diagnostik çalışmalar, tedaviye yeterli yanıt şansını arttırmak için yabancı cismin çıkarılması ya da drenaj gerektiren enfeksiyon kaynağını saptayabilir. Çok iyi organize, yeterli çalışan olan sağlık tesislerinde bile, erişim ve monitörün zor olduğu, YB dışındaki görüntüleme cihazları ünitesinde hastalar zaman geçireceği için, transport tehlikeli olabilir. Risk ve yarar dengesi bu nedenle bu durumlarda zorunludur.

D. Antimikrobiyal Tedavi

1. Septik şok (grade 1B) ve septik şok olmaksızın ağır sepsis (grade 1C) tanısının ilk saatinde etkin intravenöz antimikrobiyallerin uygulanması tedavinin ilk saatinde etkin intravenöz antimikrobiyallerin uygulanması tedavinin amacı olmalıdır. Görüş: Kanıtların ağırlığı, ağır sepsis ve septik şokun tanısını takiben antibiyotiklerin hızlı uygulanmasını desteklemesine rağmen, klinisyenlerin uygulanabilirlik ile birlikte olan bu ideal duruma erişebilmeleri, bilimsel olarak değerlendirilmemiştir.

Gereke: Ağır sepsis veya septik şoktaki hastaların tedavisinde, vasküler yolun sağlanması ve agresif sıvı resüsitasyonunun başlanması birinci önceliklerdendir. Antimikrobiyal ajanların hızlı infüzyonu da

önceliklidir ve ilave vasküler girişler gerektirebilir (68, 69). Septik şok varlığında, etkin antibiyotik uygulamayı sağlamadaki saat başı gecikme, bazı çalışmalarda, ölçülebilir mortalite artışı ile birlikte (15, 68, 70-72). Genel olarak, verilerin çoğunluğu, septik şok olsun olmasın ağır sepsisli hastalarda, bir an önce antibiyotiklerin verilmesini desteklemektedir (15, 68, 70-77). Sorumlu patojenlere karşı aktivite spektrumu olan antimikrobiyal ajanların uygulanmasının, ağır sepsis veya septik şok tanısının 1 saati içinde etkin şekilde tedavi sağlanması olasıdır. Uygulamadaki etmenler, örneğin, hastaların erken saptanmasında klinisyenlerle tartışma veya ilaç dağıtım zincirindeki işlevsel karışıklıklar, bu amaca ulaşmayı etkileyebilen çalışılmamış değişkenleri gösterebilir. Gelecekteki çalışmalar, bu konuda kanıt tabanı sağlamaya yönelik olmalıdır. Her nerede olursa olsun, serviste, acil bölümünde veya YB'de, septik şok tanısı olan hastaların tedavisinde, bu hedef amaçlanmalıdır. Ağır sepsis veya septik şokun tanısının 1 saati içinde antibiyotiklerin uygulanmasına yönelik güçlü tavsiye, istenilen hedef olmasına rağmen, henüz, yayınlanmış uygulama verileri ile doğrulanmış bakım standardı değildir (15).

Antimikrobiyal ajanlar eczanede hemen karıştırılmaz ve verilemez ise, böyle acil durumlar için, önceden hazırlanmış antibiyotiklerimin temin etmek, hızlı uygulamayı garantilemek için uygun strateji olabilir. Bazı antibiyotikler solüsyonda ön karışım halinde ise stabil kalmayacaktır. Hızlı kullanılabilirliği olan antibiyotiklerde ön karışım solüsyonlarına güvenen kurumlarda, bu risk dikkate alınmalıdır. Antimikrobiyal rejimi seçerken, klinisyenler, bazıları uzun infüzyon gerektiren bazı antimikrobiyal ajanların bolus uygulama avantajına sahip olduğunun farkında olmalıdır. Böylece, vasküler girişim sınırlı ise ve bazı farklı ajanların infüze edilmesi gerekiyorsa, bolus ajanlar avantaj sunabilir.

2 a. Tüm olası patojenlere (bakteri ve/veya fungal veya viral) karşı aktivitesi olan ve sepsis kaynağı olduğu farz edilen dokulara uygun konsantrasyonlarda penetre olan bir veya daha fazla ilacı içeren başlangıç ampirik antienfektif tedaviyi önermekteyiz (grade 1B).

Gereke: Ampirik antimikrobiyal tedavi seçimi, ilaç intoleransı, son alınan antibiyotikler (önceki 3 ay), altta yatan hastalık, klinik sendromu içeren hasta anamnezi, ve hastanede ve toplumda önceden hastayı enfekte veya kolonize ettiği belgelenmiş patojenlerin duyarlılık modeli ile ilişkili olan kompleks konulara dayanmaktadır. Hastanede hastalarda septik şoka neden olan en yaygın patojenler Gram pozitif bakteriler, takiben Gram negatif ve karışık bakteriyel mikroorganizmalardır. Bazı hastalarda kandidiazis, toksik şok sendromları, ve çeşitli yaygın olmayan patojenler dikkate alınmalıdır. Nötropenik hastalarda özellikle çok çeşitli potansiyel patojenler mevcuttur. Son zamanlarda kullanılan antienfektif ajanlardan genellikle kaçınılmalıdır. Ampirik tedaviyi seçerken klinisyenler, bazı toplumlarda ve sağlık hizmeti ortamlarında, oksasilin (metisilin)-dirençli *Staphylococcus aureus*'un virülans ve artan prevalansının, ve Gram negatif basil içinde geniş spektrum beta laktamlar ve karbapenemlere direnç farkında olmalıdır. İlaç dirençli organizmaların sıklığının anlamlı olduğu bölgelerde, bu patojenleri kapsayacak uygunlukta ampirik tedavi garantilenmelidir.

Klinisyenler, başlangıç tedaviyi seçerken kandideminin olası patojen olup olmadığını da göz önünde bulundurmak zorundadır. Kanıtlandığında, ampirik antifungal tedavi seçimi (örn. ekinokandin, flukonazol gibi triazololler, veya amfoterisin B formülasyonu) en fazla prevalansı olan *Candida* türlerinin lokal modeline ve son alınan antifungal ilaçlara uygun hale getirilmelidir (78). Son "Infectious Diseases Society of America" (IDSA) kılavuzları hem flukonazol hem de ekinokandini önermektedir. Özellikle son zamanlarda antifungal ajanlarla tedavi edilen hastalarda veya daha önceki kültür verilerinden *Candida glabrata* enfeksiyonundan şüphelenilmiş ise, ağır hastalığı olan hastalarda ekinokandinin ampirik kullanımı tercih edilir. Antifungal ajanlara lokal direnç modelleri hakkında bilgi, varsa, fungal duyarlılık test sonuçları çıkana kadar, ilaç seçimine yol göstermelidir. Immünyüprese veya nötropenik durum, önceki yoğun antibiyotik tedavisi, veya çoklu yerlerde kolonizasyon gibi kandidemi için risk faktörleri de başlangıç tedavi seçiminde düşünülmalıdır.

Ağır sepsis ve septik şoklu hastalar, tedavi seçiminde düşük hata payına sahip olduğu için, başlangıç antimikrobiyal tedavi seçimi, olası tüm patojenleri kapsayacak genişlikte olmalıdır. Antibiyotik seçimleri, duyarlılık verileri ve bakteriyel patojenlerin lokal prevalans modelleri ile yönlendirilmelidir. Ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda, uygun tedavi (yan, neden olan ajan olarak sonradan saptanan patojene karşı tedavi) başlamadaki başarısızlık, artan mortalite ve morbidite ile beraberdir (68, 71, 79, 80). Son zamanlarda antibiyotiklere maruz kalış (son üç ay içinde) ampirik antibakteriyel rejim seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır. Ağır sepsis veya septik şoklu hastalar, neden olan organizma ve onun antimikrobiyal duyarlılıkları tanımlanana kadar geniş spektrum tedaviyi gerektirir. Antibiyotiklerin global kısıtlanması, antimikrobiyal direnç gelişimini azaltmak ve maliyeti azaltmak için önemli strateji olmasına rağmen, bu hasta popülasyonunda uygun strateji değildir. Fakat neden olan patojen saptanır saptanmaz, patojeni kapsayan, güvenli ve ucuz en uygun ajan seçilerek deeskalasyon yapılmalıdır. Antimikrobiyal yönetim programları ile işbirliği yapmak, septik hastaların tedavisinde, uygun seçimi garantilemeyi ve etkin antimikrobiyallerin hızlı uygulanabilirliğini destekler. Tüm hastalar her bir ajanın tam yükleme dozunu almalıdır. Sepsisli hastalar sıklıkla anormal veya değişen renal veya hepatik fonksiyonlara sahiptir, veya doz ayarlaması gerektiren agresif sıvı resüsitasyonuna bağlı anormal olarak yüksek dağılım volümlerine sahip olabilir. YB ortamında, vaktinde ölçülebilen ilaçlar için, bu ilaçların serum konsantrasyon izlemi yararlı olabilir. Etkinliği artmış, toksisitesi azalmış serum konsantrasyonlarını sağlamak deneyim gerektirir (81, 82).

2 b. Antimikrobiyal rejim, direnç gelişimini önlemek, toksisiteyi azaltmak ve maliyeti azaltmak için potansiyel deeskalasyon anlamında günlük değerlendirilmelidir (grade 1B).

Gereke: Neden olan patojen saptandığında, patojeni kapsayan, güvenli ve uygun maliyetli en uygun antimikrobiyal ajan seçilmelidir. Bazen, duyarlılık testleri mevcut olduğunda bile antimikrobiyallerin spesifik kombinasyonlarının devam eden kullanımı endike olabilir (örn. yalnız aminoglikozidlere duyarlı *Pseudomonas* spp.; enterokokkal endokardit; yalnız polimiksinlere duyarlı *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları). Kesin antibiyotik seçimi kararları, patojenin tipi, hasta özellikleri, hastaneye özgü rejimlere dayanmalıdır.

Antimikrobiyal kapsam spektrumunu daraltmak ve antimikrobiyal tedavi süresini azaltmak, *Candida* türleri, *Clostridium difficile*, veya vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* gibi diğer patojenik veya dirençli organizmalar ile hastada süperenfeksiyon gelişme olasılığını azaltacaktır. Fakat, süperenfeksiyonları ve diğer komplikasyonları azaltma isteği, ağır sepsis veya septik şoka neden olmuş enfeksiyonu iyileştirmede, uygun tedavi vermenin önüne geçmemelidir.

3. Septik görünen fakat sonrasında enfeksiyon kanıtı olmayan hastalarda, ampirik antibiyotiklerin kesilmesinde klinisyene yardımcı olması için, düşük prokalsitonin seviyelerinin veya benzer belirteçlerin kullanılmasını önermekteyiz (grade 2C).

Gereke: Bu öneri, gereksiz antimikrobiyallerin kesilmesi için bir araç olarak prokalsitonin kullanımı ile ilişkili yayınlanan literatürlerin üstünlüğüne dayandırılmaktadır (58, 83). Fakat, bu strateji ile ilgili klinik tecrübe sınırlıdır ve zarar potansiyeli kaygısı sürmektedir (83). Hiçbir kanıt, bu uygulamanın *C. Difficile*'ye bağlı antibiyotik ilişkili diyare riskinde veya antimikrobiyal direnç prevalansında azalma yaptığını göstermemektedir. Yeni bir çalışma, erken antibiyotik tedavisi veya sağkalımda, günlük prokalsitonin ölçümünün yararını göstermede başarısız kalmıştır (84).

4 a. Ampirik tedavi, enfeksiyonun lokal modeline, her bir hastanın gösterdiği hastalığa dayanan, en olası patojenlere karşı antimikrobiyal aktivite sağlamaya çalışmalıdır. Ağır sepsisli nötropenik hastalarda (grade 2B) ve *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* spp gibi tedavisi zor, çoklu ilaç direnci gelişen bakteriyel patojenlerin olduğu hastalarda (grade 2B), kombinasyon ampirik tedavi önermekteyiz. Solunum

yetmezliği ve septik şok ile birlikte olan ağır enfeksiyonlu seçilmiş hastalarda, *P. Aeruginosa* bakteriyemisi için, geniş spektrum beta laktam ve aminoglikozid veya florokinolon önerilmektedir (grade 2B). Benzer şekilde, bakteriyemik *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonlarına bağlı septik şoklu hastalarda, daha kompleks beta laktam ve makrolid kombinasyonu önerilmektedir (grade 2B).

Gereke: Yüksek derecede antibiyotik dirençli patojenlerin sık olduğu durumlarda, karbapenemler, kolistin, rifampin ve diğer ajanları içeren rejimler ile kompleks kombinasyonlar gerekebilir. Fakat yeni kontrollü bir çalışma, ampirik tedavi olarak florokinolonu karbapeneme eklemenin, dirençli mikroorganizmalar ile düşük enfeksiyon riskindeki popülasyonda, sonucu düzeltmediğini ileri sürmüştür (85).

4 b. Ağır sepsisli hastalarda, ampirik olarak kullanıldığında, kombinasyon tedavisinin 3-5 günden fazla verilmemesini önermekteyiz. Duyarlılık profili bilinir bilinmez en uygun tekli ajan tedavisine deeskalasyon yapılmalıdır (grade 2B). İstisnalar, uzun seyirli antibiyotik kombinasyonlarının gerektiği seçili endokardit formlarında ve özellikle *P. Aeruginosa* sepsisinde, çoğunlukla kaçınılması gereken aminoglikozid monoterapisini içerir.

Gereke: İlave gözlemsel çalışmalar ile birlikte eğilime dayalı eşleşme analizi, meta-analiz, meta-regresyon analizi, yüksek ölüm riski olan ağır septik hastalarda, kombinasyon tedavisinin üstün klinik sonuç sağladığını göstermektedir (86-90). Dünyanın bazı bölgelerinde, antimikrobiyal ajanlara artan sıklıktaki direnç göz önünde tutulursa, geniş spektrumlu kapsama, genellikle antimikrobiyal ajanların kombinasyonlarının başlangıçta kullanımını gerektirir. Bu bağlamda kullanılan kombinasyon tedavisi, antibiyotiklerin en az iki farklı sınıfını (genellikle bir makrolid, florokinolon, veya seçili hastalarda aminoglikozid ile birlikte bir beta laktam ajan) ifade eder. Bir kontrollü çalışma, dirençli mikroorganizmalar ile düşük enfeksiyon riski taşıyan popülasyonda, ampirik tedavi olarak karbapenem kullanıldığında, florokinolon ilavesinin hasta sonuçlarını düzeltmediğini göstermiştir (85). Birkaç diğer yeni gözlemsel çalışma ve bazı küçük prospektif çalışmalar, spesifik patojenlerin (örn. pnömokok sepsisi, çoklu ilaç dirençli Gram negatif patojenler) olduğu seçili hastalarda, başlangıç kombinasyon tedavisini destekler (91-93), fakat yüksek ölüm riski olan septik hastalar dışında, monoterapinin yerine kombinasyonu desteklemek için yeterince güçlü, randomize klinik çalışmalardan sağlanan kanıt mevcut değildir. Bazı klinik senaryolarda, kanıt, düzelmiş klinik sonuca işaret etmese de, kombinasyon tedavileri, biyolojik olarak makuldür ve klinik olarak yararlı olmaları olasıdır (89, 90, 94, 95). Şüpheli veya bilinen *Pseudomonas aeruginosa* veya duyarlılık sonuçları beklemede olan, diğer çoklu ilaç dirençli Gram negatif patojenlerde kombinasyon tedavisi, en az bir ilacın suşa karşı etkin olduğu ve sonucu olumlu etkilemesi olasılığını artırır (88, 96).

5. Klinik olarak endike ise, genelde 7-10 gün tedavi süresi önermekteyiz; yavaş klinik yanıt, drene edilemeyen enfeksiyon odağı, *S. aureus* ile bakteriyemi; bazı fungal ve viral enfeksiyonlar, veya nötropeniyi içeren immünolojik yetersizlikleri olan hastalarda daha uzun süreler uygun olabilir (grade 2C).

Gereke: Hasta faktörleri antibiyotik tedavisinin süresini etkileyebilmesine rağmen, genelde 7-10 günlük süre (kaynak kontrol sorunları olmadığında) yeterlidir. Bu nedenle antimikrobiyal tedaviye devam, tedaviyi daraltma veya kesme kararları klinik bilgiye ve klinisyenin kararına dayanarak alınmalıdır. Bu vakaların bazılarının büyük ihtimalle, bakteri veya mantar kaynaklı olması gerçeğine rağmen, klinisyenler, ağır sepsis veya septik şoklu hastaların anlamlı kısmında, kan kültürlerinin negatif olacağını farkında olmalıdır.

6. Viral orijinli ağır sepsis veya septik şoklu hastalarda mümkün olan en erken sürede antiviral tedavinin başlanmasını önermekteyiz (grade 2C).

Gereke: Antiviral tedavi için tavsiyeler: a) ağır influenzalı kişilerde (örn. ağır, komplike, veya progresif hastalığı olanlar veya hastane yatışı gerektirenler) şüpheli veya doğrulanmış influenza için antiviral

tedavisi; b) yüksek risk influenza komplikasyonları olan kişilerde şüpheli veya doğrulanmış influenza için antiviral tedavisi; ve c) 2009 H1N1 virüs, influenza A (H3N2) virüs, veya influenza B virüs kaynaklı influenzalı kişilerde, veya influenza virüs tipi veya influenza A virüs alt tipi bilinmediğinde, nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir veya zanamivir) ile tedaviyi, içermektedir (97, 98). Antivirallere duyarlılık, influenza gibi hızla evrimleşen virüslerde oldukça değişkendir, ve tedavi kararları influenza epidemileri sırasında, en aktif, suş spesifik antiviral ajanlar hakkında güncellenmiş bilgilerin kılavuzluğunda olmalıdır (99, 100).

Özellikle ağır derecede immünitesi zayıflamış olmayan septik hastalarda, anlamlı patojenler olarak sitomegalovirüs (CMV) ve diğer herpes virüslerinin rolü netlik kazanmamıştır. Kritik hastalarda aktif CMV viremisi yaygındır (%15-30); CMV'nin kan dolaşımında varlığı, defalarca kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (101, 102). CMV'nin hastalığın ciddiyetinin basit bir işareti olup olmadığı veya septik hastalarda virüsün gerçekten organ hasarı veya ölüme katkısı olup olmadığı bilinmemektedir (103). Mevcut kanıt düzeyine dayanılarak tedavi tavsiyeleri verilemez. Ağır primer veya yaygın varisella zoster virüs enfeksiyonları olan bu hastalarda, ve yaygın herpes simpleks enfeksiyonları olan nadir hastalarda, asiklovir gibi antiviral ajanlar, erken başlanıldığında, enfeksiyonun seyriden oldukça etkin olabilirler (104).

7. Enfeksiyon kaynaklı olmadığı saptanan ağır inflamatuvar durumları olan hastalarda, antimikrobiyal ajanların kullanılmamasını önermekteyiz (UG).

Gereke: Enfeksiyonun olmadığı saptandığında, hastanın antimikrobiyal dirençli patojen ile enfekte olma veya ilaca bağlı yan etki gelişme olasılığını azaltmak için, antimikrobiyal tedavi hemen kesilmelidir. Gereksiz antibiyotikleri erken kesmek önemli olmasına rağmen, klinisyenler, hasta ampirik antimikrobiyal tedavi alıyorsa, ağır sepsis veya septik şoklu vakaların olguların %50'sinden fazlasında kan kültürlerinin negatif olacağını farkında olmalıdır; zira bu vakaların olguların bazılarının bakteri veya mantar nedenli olması olasıdır. Böylece, antimikrobiyal tedaviye devam, tedaviyi daraltma veya kesme kararları klinik bilgiye ve klinisyenin kararına dayanarak yapılmalıdır.

E. Kaynak Kontrolü

1. Acil kaynak kontrolü için değerlendirmeyi gerektiren, enfeksiyonun spesifik anatomik tanıların (örn. nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu, peritonit, kolanjit, bağırsak tıkanıklığı), mümkün olduğunca çabuk araştırılmasını, tanı konulmasını veya hariç tutulmasını ve mümkünse, tanı konulduktan sonraki 12 saat içinde kaynak kontrolü için girişimin yapılmasını tavsiye etmekteyiz (grade 1C).

2. Potansiyel enfeksiyon kaynağı olarak enfekte peripankreatik nekroz saptandığında, canlı ve cansız dokuların uygun sınırı oluşana kadar, kesin girişimin ertelenmesinin en iyi yaklaşım olduğunu önermekteyiz (grade 2B).

3. Ağır septik hastalarda kaynak kontrolü gerektiğinde, en az fizyolojik travma ile birlikte olan etkin girişim uygulanmalıdır (örn. absenin cerrahi drenajı yerine perkütan drenajı) (UG).

4. İntravasküler girişim aparatları ağır sepsis veya septik şokun olası kaynağı ise, diğer vasküler girişim sağlandıktan sonra, hemen çıkarılmalıdır (UG).

Gereke: Sepsis tedavisinde kaynak kontrolü prensipleri, enfeksiyonun spesifik yerinin hızlı tanınması ve kaynak kontrol önlemlerinden (özellikle abse drenajı, enfekte nekrotik dokunun debrütmanı, potansiyel olarak enfekte cihazın çıkarılması, devam eden mikrobiyal kontaminasyon kaynağının kesin kontrolü) etkilenen enfeksiyon odağının belirlenmesini içerir (105). Kaynak kontrol önlemlerinden kolaylıkla etkilenen enfeksiyon odakları, intraabdominal abse veya gastrointestinal perforasyon, kolanjit veya piyelonefrit, barsak iskemisi veya nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu ve ampiyem, septik artrit gibi diğer derin mesafe enfeksiyonunu kapsar.

Bu enfeksiyon odakları, başarılı başlangıç resüsitasyonu takiben en kısa zamanda kontrol altına alınmalıdır (106-108) ve ağır sepsis veya septik şokta potansiyel olarak kaynak olan intravasküler giriş aparatları, vasküler giriş için farklı yerler sağlandıktan sonra hemen çıkarılmalıdır (109, 110).

Peripankreatik nekroz için erken ve geç cerrahi girişimi karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışma (RKÇ), gecikmiş yaklaşım ile daha iyi sonuçlar olduğunu göstermiştir (111). Ayrıca, bir randomize cerrahi çalışma, uygun geciktirme süresi ve enfeksiyonun kesin dökümantasyonu gibi belirsiz alanlar olmasına rağmen, nekrotizan pankreatitlerde, minimal invazif, hızlandırılmış yaklaşımın hastalar tarafından daha iyi tolere edildiğini ve açık nekrozektomiden daha az mortaliteye sahip olduğunu göstermiştir (112). Optimal kaynak kontrol yöntemlerinin seçimi, hastanın transferinden kaynaklanan riskler kadar özel girişimin yarar ve risklerini de tartmalıdır (113). Kaynak kontrol girişimleri, kanama, fistüller veya istenmeyen organ hasarı gibi daha ileri komplikasyonlara neden olabilir. Diğer girişimsel yaklaşımlar uygunsuz olduğunda veya radyolojik değerlendirmeye rağmen tanıda belirsizlik devam ettiği zaman, cerrahi girişim düşünülmelidir. Özel klinik durumlar, mevcut seçenekler, hastanın tercihleri ve klinisyenin tecrübesinin göz önünde tutulmasını gerektirir.

F. Enfeksiyonun Önlenmesi

1 a. Selektif oral dekontaminasyon (SOD) ve selektif dijestif dekontaminasyonun (SDD)'un ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) insidansını azaltıcı yöntem olarak başlatılmasını ve araştırılmasını önermekteyiz; bu enfeksiyon kontrol önlemi, daha sonra bu yöntemin etkin bulunduğu, sağlık hizmeti ortamları ve bölgelerinde başlatılabilecektir (grade 2B).

1 b. Ağır sepsis tanılı YB hastalarında, VIP riskini azaltmak için, orofaringeal dekontaminasyon şekli olarak oral klorheksidin glukonatin (CHG)'in kullanılmasını önermekteyiz (grade 2B).

Gerekeç: Dikkatli enfeksiyon kontrol uygulamaları (örn. el yıkama, uzman hemşire bakımı, kateter bakımı, bariyer önlemleri, hava yolu yönetimi, yatak başının kaldırılması, subglottik aspirasyon), Sepsiste Sağlık Kampanyası'ndaki bakım önerilerinde olduğu gibi, septik hastaların bakımı sırasında başlatılmalıdır (114). Sistemik antimikrobiyal profilaksi ve onun değişik biçimleri (örn. SOD, CHG) ile birlikte SDD'nin rolü, ilk olarak gündeme geldiği 30 yıl önceden beri tartışmalı bir konu olmuştur. Fırsatçı, sıklıkla çoklu ilaç dirençli, sağlık hizmeti ile alakalı olan mikroorganizmaların edinilmesini sınırlayan kavram, sindirim sistemi mukozal yüzeyleri boyunca var olan yerleşik mikroplardan kaynaklanan "kolonizasyona direnç" oluşmasına sahip olmasıdır. Fakat, SDD'nin etkinliği, güvenilirliği, antibiyotik direncini önleme veya artırmaya eğilim ve maliyet etkinliği, birkaç olumlu meta analiz ve kontrollü klinik çalışmalara rağmen tartışmalıdır (115). Veriler, bazı çalışmalardaki seçili popülasyonlar dışında, VIP'te tam azalma olduğuna, fakat mortalitede istikrarlı azalma olmadığına işaret etmektedir. Çoğu çalışma sepsisteki hastalarda SDD'nin etkinliğini özellikle de elimizde başka

Oral CHG'nin nispeten uygulaması kolaydır, nozokomiyal enfeksiyon riskini azaltır, ve SDD rejimleri ile antimikrobiyal direncin aşırı artma potansiyel kaygısını azaltır. Antimikrobiyal direnç insidansının mevcut SDD rejimleri ile gözle görülür derecede değişmediğinin yakın dönem kanıtına rağmen, bu konu önemli bir tartışma konusu olarak kalmıştır (119-121). SOD ile olandan daha az yayınlanmış literatüre rağmen daha iyi kabul edilen önlem olduğu ve CHG ile riskin daha az olduğu düşünüldüğünden, SOD ve CHG için Grade 2B uygun görülmüştür.

Ek Dijital İçerik 3 (<http://links.lww.com/CCM/A615>), VIP'e karşı profilakside, topikal sindirim sistemi antibiyotikleri ve CHG kullanımına yönelik "GRADEpro" Kanıt Özeti Tablosunu göstermektedir.

G. Ağır sepsiste sıvı tedavisi

1. Ağır sepsiste ve septik şokta sıvı resüsitasyonunda başlangıç sıvı seçiminde kristalloidleri önermekteyiz (grade 1B).

2. Ağır sepsiste ve septik şokta hidroksietil nişastanın (HES) sıvı resüsitasyonunda kullanımını önermemekteyiz (grade 1B). (Bu öneri VISEP ([128]), CRYSTMAS ([122]), 6S ([123]) ve CHEST ([124]) çalışmalarının sonuçlarına dayanmaktadır. Yakın zamanda tamamlanan CRYSTAL çalışmasının sonuçları göz önünde bulundurulmamıştır.)

3. Ağır sepsiste ve septik şokta önemli miktarda kristalloid ihtiyacı olan hastalarda albümin kullanımını önermekteyiz (grade 2C).

Gerekeç: Kolloid solüsyonlarının kristalloid solüsyonlarla karşılaştırıldığında, kolloidlere ait harcama gideri de dahil edildiğinde, belirgin bir yararının bulunmayışı; ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda başlangıç sıvı resüsitasyonunda kristalloid solüsyonlarının kullanımı için yüksek kanıt seviyesini desteklemektedir.

Yakın zamanda %6 HES 130/0,4 solüsyonunun (tetra starches) değerlendirildiği çok merkezli üç randomize kontrollü çalışma yayınlanmıştır. CRYSTMAS çalışmasında septik şoktaki hastaların resüsitasyonunda HES ile %0,9 normal salin arasında mortalite açısından fark bulunmamıştır (%31 ile %25,3, p=0,37) ancak bu çalışma HES'in mutlak mortalite üzerine etkisini belirlemede yetersiz kalmıştır (122). Septik hastalar üzerinde, İskandinav'da yürütülen çok merkezli bir çalışmada (6S çalışma grubu) sıvı resüsitasyonunda %6 HES 130/0,42, Ringerli asetat ile karşılaştırıldığında artmış mortalite hızları gösterilmiştir (%51 ile %43, p=0,03) (123). Heterojen popülasyondan oluşan yoğun bakım hastaları üzerinde yürütülen CHEST çalışmasında (HES ile izotonik salin, n=7000 yoğun bakım hastası) 130 kD/0,40 moleküler ağırlıklı %6 HES ve izotonik salin ile resüsitasyon arasında 90-günlük mortalite açısından fark bulunmamış (%18 ile %17, p=0,26); renal replasman tedavisine ihtiyaç HES grubunda daha yüksek bulunmuştur (%7,0 ile %5,8; rölatif risk (RR), 1,21; %95 güven aralığı (CI), 1,00-1,45; p=0,04) (124). 56 Elli altı randomize çalışmadan oluşan bir meta-analizde başlangıç sıvı resüsitasyonunda kullanılan kristalloidler ve yapay kolloidler (modifiye jelatinler, HES, dekstran) arasında mortalite açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (125). Heta-, hexa- veya pentastarch'in diğer sıvılarıyla karşılaştırıldığı 3 randomize çalışmadan (n=704 ağır sepsis/septik şokta hastalar) elde edilen verilere göre heta-, hexa- veya pentastarch'in yaşam beklentisine yararı gösterilmemiştir (RR, 1,15; %95 CI, 0,95-1,39; rasgele etki; I= %0) (126-128). Bununla birlikte bu solüsyonlar akut böbrek yetmezliği riskini önemli ölçüde artırmıştır (RR, 1,60; %95 CI, 1,26-2,04; I= %0) (126-128). Ağır sepsis ve septik şoktaki hastaların sıvı resüsitasyonunda özellikle de elimizde başka sıvı seçenekleri mevcut iken HES solüsyonlarının kullanımının uygun olmadığını, HES solüsyonlarının zararlı etkilerini ortaya koyan 6S, CHEST ve meta analiz çalışması desteklemektedir. Yakın zamanda tamamlanan, kristalloidlerle kolloidlerin karşılaştırıldığı bir diğer geniş, prospektif, klinik çalışma olan CRYSTAL çalışması sıvı resüsitasyonunda HES kullanımına yeni bir anlayış kazandıracak bir çalışmadır.

SAFE çalışmasında albümin kullanımının güvenli olduğu ve %0,9 salin kadar etkin olduğu gösterilmiştir (129). Ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda albümin ile diğer solüsyonların karşılaştırıldığı 17 randomize çalışmadan alınan verilerle hazırlanan bir meta analizde (n=1977) albümin lehine sonuçlar elde edilmiştir (odds ratio (OR), 0,82; %95 CI, 0,67-1,00; I = %0); albümin ile tedavi edilen 961 hastadan 279'u, diğer sıvılar ile tedavi edilen 1016 hastadan 343'ü hayatını kaybetmiştir (130). Albüminle tedavi edilen hastalar kristalloid tedavi edilen hastalarla (7 çalışma, n=1441) karşılaştırıldığında albüminle tedavi edilen hastalarda ölümlerle ilgili tahmini rölatif risk (OR) önemli ölçüde düşmüştür (OR, 0,78; %95 CI, 0,62-0,99; I² = %0). Septik şoktaki hastalara 3 gün boyunca 8 saatte bir verilen intravenöz albümin (20 g, %20) ile intravenöz salin solüsyonunun karşılaştırıldığı çok

merkezli randomize bir çalışmada (130); albümin tedavisi 28 -günlük mortalitede net %2,2'lik bir düşüğe yol açmıştır (%26,3'ten %24,1'e), ancak bu değer istatistiki anlam taşımamaktadır. Bu veriler sepsiste ve septik şokta albümin kullanımını düşük kanıt seviyeli öneri grubuna sokar (J.P. Mira'nın kişisel bildirisinde belirtilmiş ve 32. Uluslararası ISICEM Kongresi 2012, Brüksel'de ve 25. ESICM Yıllık Kongresi 2012, Lizbon'da sunulmuştur).

4. Sepsis ilişkili doku hipoperfüzyonu, hipovolemi şüphesi olan hastalarda minimum 30 mL/kg kristalloid (bunun bir kısmı albümin ile karşılanabilir) miktarına ulaşacak şekilde başlangıç sıvı yüklemesi yapmayı önermekteyiz. Bazı hasta gruplarında daha hızlı ve miktar olarak daha fazla sıvı uygulaması gerekebilir (bkz. Başlangıç Resüsitasyon önerileri) (grade 1C).

5. Sıvı yüklemesi esnasında dinamik (örn. nabız basıncında, atım hacminde değişme) veya statik (örn. arterial basınç, kalp hızı) değişkenler (UG) üzerinden hemodinamik iyileşmeyi görene kadar sıvı uygulamasının devam etmesini önermekteyiz.

Gereke: Yoğun Bakım Ünitelerinde dinamik testler; hastaların sıvı tedavisine yanıtını değerlendirmede son yıllarda popüler olarak kullanılmaktadır (131). Bu testler mekanik ventilasyon esnasında veya spontan soluyan hastada pasif bacak kaldırma testinden sonra

ortaya çıkan atım hacmindeki, monitörde gözlemlenen değişimlere dayanmaktadır. Bir sistematik derlemede (29 çalışma, n=685 yoğun bakım hastası) sıvı yüklemesi veya pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP) uygulamasının ardından atım hacim farkı, nabız basıncı farkı ve/veya atım hacim farkı ve atım hacmi/kardiyak indeks değişimi arasındaki ilişkiye bakılmıştır (132). Nabız basıncı farkı ve atım hacmi farkı için sıvı yüklemesine yanıtın diyagnostik tahmini rölatif riski sırasıyla 59,86 (14 çalışma, %95 CI, 23,88-150,05) ve 27,34 (5 çalışma, %95 CI, 3,46-55,53) idi. Atriyal fibrilasyon, spontan soluma ve düşük basınç destekli soluma durumlarında nabız basıncı farkı ve atım hacmi farkının yararı sınırlanmıştır. Bu teknikler genelde sedasyon gerektirmektedir.

H. Vazopresörler

1. Vazopresör tedavinin ilk önce OAB'ı 65 mmHg'ye çıkartmayı hedeflemesini önermekteyiz (grade 1C).

Gereke: Vazopresör tedavi hipovolemi henüz çözülmemiş olsa dahi yaşamı devam ettirmek ve yaşamı tehdit eden hipotansiyon varlığında perfüzyonu sağlamak için gereklidir. Ortalama arteriyel basıncın eşik değerinin altında kritik vasküler yataklarda otoregüasyon kaybolabilir ve perfüzyon doğrusal olarak basınca bağlı olabilir. Bununla

Tablo 6. Öneriler: Hemodinamik Destek ve Yardımcı Tedavi

G. Ağır sepsiste sıvı tedavisi

1. Ağır sepsiste ve septik şokta sıvı resüsitasyonunda başlangıç sıvı seçiminde kristalloidler önerilir (grade 1B).
2. Ağır sepsiste ve septik şokta hidroksietil nişastanın sıvı resüsitasyonunda kullanımı önerilmez (grade 1B).
3. Albümin ağır sepsiste ve septik şokta önemli miktarda kristalloid ihtiyacı olan hastalarda önerilir (grade 2C).
4. Sepsis ilişkili doku hipoperfüzyonu, hipovolemi şüphesi olan hastalarda minimum 30 mL/kg kristalloid (bunun bir kısmı albümin ile karşılanabilir) uygulanmalıdır. Bazı hasta gruplarında daha hızlı ve miktar olarak daha fazla sıvı uygulaması gerekebilir (grade 1C).
5. Sıvı yüklemesi esnasında dinamik (örn. nabız basıncında, atım hacminde değişme) veya statik (örn. arterial basınç, kalp hızı) değişkenler (UG) üzerinden hemodinamik iyileşmeyi görene kadar sıvı uygulamasına devam edilmelidir.

H. Vazopresörler

1. Vazopresör tedavide ilk önce OAB'nın 65 mmHg'ye çıkartılması hedeflenmelidir (grade 1C).
2. Noradrenalin birinci tercih vazopresördür (grade 1B).
3. Adrenalin (noradrenaline ilave edilir ve potansiyel olarak noradrenalinin yerine geçebilir) ek ajana ihtiyaç duyulduğunda ve yeterli kan basıncı sağlanamadığında kullanılabilir (grade 2B).
4. Vazopressin 0.03 U/dk'nın üstünde hedef OAB'na ulaşma amaçlı veya noradrenalinin dozunu azaltmak amaçlı noradrenaline eklenebilir (UG).
5. Düşük doz vazopressin sepsis ilişkili hipotansiyonun tedavisinde tek başına başlangıç vazopresör olarak önerilmez ve vazopressinin 0.03-0.04 U/dk'dan daha yüksek dozları kurtarma tedavisi olarak kullanılır (yeterli OAB'na diğer vazopresör ajanlarla ulaşılamaz ise) (UG).
6. Dopamin oldukça seçilmiş hasta grubu için (taşiaritmi riski düşük olan ve gerçek veya rölatif bradikardisi olan hastalar gibi) noradrenaline alternatif bir vazopresör ajandır (grade 2C).
7. Fenilefrin aşağıdaki durumların dışında septik şokun tedavisinde önerilmez: (a) noradrenaline bağlı ciddi aritmi gelişimi, (b) kalp debisinin yüksek olduğunun bilinmesi ve kan basıncının persistan düşüklüğü veya (c) kombine inotrop/vazopresör ilaçlar ve düşük doz vazopressin'e rağmen hedef OAB'na ulaşılamaması (grade 1C).
8. Düşük doz dopamin renal koruma amaçlı kullanılmamalıdır (grade 1A).
9. Vazopresör ihtiyacı olan tüm hastalara olanaklar mevcut ise mümkün olan en kısa zamanda arteriyel kateter yerleştirilmelidir (UG).

I. İnotropik tedavi

1. Dobutamin infüzyonu 20 µg kg-1 dk-1'nin üzerinde uygulanmalı veya şu durumlarda vazopresörlere eklenebilir: (a) miyokardiyal disfonksiyon, artmış kardiyak ndolum basıncı ve düşük kalp debisi veya (b) yeterli intravasküler volüme ve yeterli OAB'a ulaşılmış olmasına rağmen hipoperfüzyon bulgularının devam etmesi (grade 1C).
2. Kardiyak indeksi önceden belirlenmiş normalin üstü seviyelerine çıkarma stratejisinin kullanılmaması (grade 1B).

J. Kortikosteroidler

1. Erişkin septik şok hastalarının tedavisinde, yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopresör tedavisi ile hemodinamik stabilite sağlandı ise intravenöz hidrokortizon kullanılmamalıdır (bkz. Başlangıç Resüsitasyon Hedefleri). Eğer hemodinamik stabiliteye ulaşılmadı ise intravenöz hidrokortizon günlük 200 mg dozunda verilmesi önerilir (grade 2C).
2. Hidrokortizon alması gereken septik şoklu erişkin hasta grubunu belirlemede ACTH stimülasyon testi kullanılmamalıdır (grade 2 B).
3. Steroid tedavisi alan hastalarda vazopresör ihtiyacı ortadan kalktığında steroid azaltılmalıdır (grade 2D).
4. Kortikosteroidler sepsis tedavisinde şok olmadığı sürece kullanılmamalıdır (grade 1D).
5. Düşük doz hidrokortizon verildiğinde, devamlı infüzyon kullanmayı önermekteyiz (grade 2D).

birlikte bazı hastalarda vazopresör tedavi minimal perfüzyon basıncı elde etmek ve yeterli akımı sağlayabilmek için de kullanılır (133,134). Noradrenalinin titrasyonu ile ulaşılan 65 mmHg kadar düşük bir OAB'de bile doku perfüzyonunun korunduğu gösterilmiştir (134). Unutulmamalıdır ki ağır sepsisin tanısında konsensusun sepsis ilişkili hipotansiyon tanımı (OAB <70 mmHg) bu öneri kılavuzunda kullanılan, kanıta dayalı hedef olan 65 mmHg'den farklıdır. Her vaka olgu için optimal OAB aynı olmamalı, kişiye göre şekillendirilmelidir; örneğin aterosklerozu ve/veya bilinen hipertansiyonu olan hastalarda optimal OAB kardiyovasküler komorbiditesi olmayan genç hastalara göre daha yüksek olabilir veya 65 mmHg'lik OAB kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan bir hasta için düşük bir değer iken normotansif olan genç bir hastada daha düşük OAB değeri yeterli olabilir. Bölgesel ve global perfüzyonun değerlendirilmesine yönelik kan basıncı, kan laktat konsantrasyonu, cilt perfüzyonu, mental durum ve idrar çıkışı önemli tamamlayıcı uç noktalarıdır. Septik şoktaki hastalarda yeterli sıvı resüsitasyonu hemodinamik yönetimin en önemli unsurudur ve ideal olarak vazopresörler ve inotropilerden önce gerçekleştirilmelidir; bununla birlikte vazopresörler ağır şoktaki hastalarda, diyastolik kan basıncı oldukça düşük olduğunda, erken dönemde acil önlem olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlar uygulanırken diğer yandan sıvı resüsitasyonuna devam edilerek vazopresörleri sonlandırmak yolunda çaba sarf edilmelidir.

2. Noradrenalinin birinci tercih vazopresör olarak önermekteyiz (grade 1B).

3. Yeterli kan basıncını sağlayabilmek için ek ajana ihtiyaç duyulduğunda adrenalin (noradrenaline ilave edilir ve potansiyel olarak noradrenalinin yerine geçebilecek olan ajandır) önermekteyiz (grade 2B).

4. Vazopressin (0,03 U/dk'nın üstünde) hedef OAB'a ulaşma amaçlı veya noradrenalinin dozunu azaltmak amaçlı noradrenaline eklenebilir (UG).

5. Düşük doz vazopressin sepsis ilişkili hipotansiyonun tedavisinde tek başına başlangıç vazopresör olarak önerilmez ve yeterli OAB'a diğer vazopresör ajanlarla ulaşılamaz ise vazopressinin 0,03-0,04 U/dk'dan daha yüksek dozları kurtarma tedavisi olarak tercih edilmelidir (UG).

6. Dopamini noradrenaline alternatif bir vazopresör ajan olarak; taşiaritmi riski düşük olan ve gerçek veya rölatif bradikardisi olan hastalar gibi oldukça seçilmiş küçük bir hasta grubunda önermekteyiz (grade 2C).

7. Fenilefrin aşağıdaki durumların dışında septik şokun tedavisinde önerilmez: (a) noradrenaline bağlı ciddi aritmi gelişimi, (b) kalp debisinin yüksek olduğunun bilinmesi ve kan basıncının persistan düşüklüğü veya (c) kombine inotrop/vazopresör ilaçlar ve düşük doz vazopressin'e rağmen hedef OAB'a ulaşılamaması (grade 1C).

Gereke: Vazopresörlerin fizyolojik etkileri ve septik şokta kombine inotrop/vazopresör seçimi literatürde oldukça geniş yer almaktadır (135-147). Tablo 7'de septik şok tedavisinde noradrenalin ile dopamini karşılaştıran bulguların özeti yer almaktadır. Dopamin primer olarak atım hacmini ve kalp hızını artırdığından OAB'ı ve kalp debisini artırır. Noradrenalin OAB'ı vazokonstriktif etkisinden dolayı artırır, dopaminle karşılaştırıldığında kalp hızında oldukça küçük değişikliğe ve atım hacminde daha az artışa yol açar. Noradrenalin dopamine göre daha potenttir ve septik şoktaki hastalarda hipotansiyonu düzeltmede daha etkilidir. Dopamin özellikle sistolik disfonksiyonu olan hastalarda faydalı olabilir ancak noradrenaline göre daha çok taşikardiye yol açar ve daha çok aritmogenik özellik taşır (148). Ayrıca hipotalamik pituitar aks üzerinden endokrin yanıtı etkileyebilir ve immünsupresif etkilere yol açabilir. Bununla birlikte dopamin ve noradrenalinin karşılaştırıldığı beş tane randomize çalışmadan (n=1,993 septik şoklu hasta) elde edilen bilgiler septik şokun yönetiminde dopaminin rutin kullanımını desteklemektedir (136, 149-152). Kısa dönem mortalite için rölatif

risk noradrenalin lehine 0,91 olarak bulunmuştur (%95 CI, 0,84-1,00; sabit etki; $I^2 = \%0$). Yakın zamana ait bir meta analiz dopaminin artmış risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir (RR, 1,10 (1,01-1,20); pP=0,035); aritminin bildirildiği iki çalışmada aritmi sıklığının noradrenaline göre dopaminde daha fazla olduğu gösterilmiştir (RR, 2,34 (1,46-3,77); pP=0,001) (153).

Adrenalin için bazı insan ve hayvan çalışmalarında splanknik dolaşımı bozduğuna ve hiperlaktatemiye yol açtığına dair veriler olmakla birlikte adrenalinin kötü sonuçlara yol açtığını gösteren klinik kanıtlar bulunmamaktadır ve adrenalin noradrenalinin ilk alternatifi olmalıdır. Noradrenalin ile adrenalinin karşılaştırıldığı dört randomize çalışmadan (n=540) elde edilen bilgilere göre ikisi arasında ölüm riski açısından fark olduğuna dair kanıt elde edilememiştir (RR, 0,96; CI, 0,77-1,21; sabit etki; $I^2 = \%0$) (142, 147, 154, 155). Adrenalin iskelet kasındaki β_2 -adrenerjik reseptörleri uyardığından aerobik laktat üretimini artırıyor olabilir ve ayrıca laktat klirensini de engelliyor olabilir. Tümünüyle pür α -adrenerjik etkiye sahip olan fenilefrin en az taşikardiye yol açan adrenerjik ajandır, ancak atım hacmini azaltabileceği için bazı istisnalar dışında septik şokta önerilmez; bu istisnalar: (a) noradrenaline bağlı ciddi aritmilerin gelişmesi, (b) kalp debisinin yüksek olduğunun bilinmesi veya (c) hedef OAB'a ulaşmada diğer vazopresör ajanlar yetersiz kaldığında kurtarıcı tedavi olarak kullanılmasıdır (156)]. Vazopressin seviyesinin septik şokta, herhangi bir şok durumundaki tahmini seviyesinin altında olduğu bildirilmiştir (157). Vazopressinin düşük dozları diğer vazopresörlere dirençli hastalarda kan basıncını yükseltmede etkin olabilir ve diğer potansiyel fizyolojik yararları da sahip olabilir (158-163). Terlipressin de benzer etkilere sahiptir ancak uzun etkilidir (164). Çalışmalar göstermektedir ki vazopressin konsantrasyonu septik şokun erken döneminde artmakta ancak hastaların büyük çoğunluğunda şok devam ederken 24-48 saat içinde normal seviyesine geri düşmektedir (165). Bu rölatif vazopressin eksikliği olarak adlandırılır çünkü hipotansiyon varlığında vazopressin seviyesinin yükselmesi beklenir. Bu bulgunun önemi henüz bilinmemektedir. Tek başına noradrenalin ile noradrenalin + vazopressinin (0,03 U/dk)'ın karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışma olan VASST çalışması popülasyonu tedavi etme sonuçları arasında fark bulunmamıştır (166). Bir nedenden sonuca tanımlanan alt grup analizinde randomizasyon esnasında <15 μ g/dk noradrenalin alan hastalar arasında sağkalımın ilave olarak vazopressin alanlarda daha iyi olduğu gösterilmiştir; bununla birlikte çalışma öncesinde yapılan bu stratifikasyonun gereksizi 15 μ g/dk ve üstünde noradrenalin ihtiyacı olan popülasyonda potansiyel yararı ortaya koymayı temel almaktaydı. Vazopressinin yüksek dozları kardiyak, dijital ve splanknik iskemi ile ilişkilendirilmiştir ve ancak alternatif vazopresörlerin yeterli gelmemesi durumunda vazopressinin yüksek dozlarına geçilmelidir (167). Noradrenalin ile vazopressinin (veya terlipressin) karşılaştırıldığı 7 çalışmadan (n=963 septik şoklu hasta) elde edilen veriler vazopressinin veya onun analogu olan terlipressinin rutin kullanımını desteklemektedir (93, 95, 97, 99, 159, 161, 164, 166, 168-170). Gerçekte rölatif ölüm riski 1,12 idi (%95 CI, 0,96-1,30; sabit etki; $I^2 = \%0$); bununla birlikte supraventriküler aritmi riski noradrenalinli grupta yüksekti (RR, 7,25; %95 CI, 2,30-22,90; sabit etki; $I^2 = \%0$). Normal veya artmış akımı sürdürmeyi hedefleyen kalp debisi ölçümü bu tür saf vazopresörler kullanılırken gereklidir.

8. Renal koruma amaçlı düşük doz dopamin kullanımını önermemekteyiz (grade 1A).

Gereke: Düşük doz dopamin ile plasebonun kullanıldığı geniş çaplı bir randomize çalışma ile bir meta-analizden elde edilen verilere göre ne primer sonuçlar (tepe serum kreatinin, renal replasman ihtiyacı, idrar çıkışı, normal renal fonksiyonlara ulaşma zamanı) arasında, ne de sekonder sonuçlar (YB'de veya taburculuk sonrası sağkalım, YB'de yatış süresi, hastanede yatış süresi, aritmiler) arasında fark bulunmamıştır (171, 172). Ayrıca şu anki mevcut veriler düşük doz

Tablo 7. Ağır Sepsiste Noradrenalin Dopamin Karşılaştırmasının Bulgu Özeti

Ağır sepsiste noradrenalin dopamin karşılaştırılması

Hasta veya popülasyon: ağır sepsisli hastalar

Uygulama yeri: Yoğun bakım ünitesi

Uygulama: Noradrenalin

Karşılaştırma: Dopamine

Kaynaklar: Analiz, Djillali Annane tarafından Sepsiste Sağlık Kampanyası için aşağıdaki çalışmalar kullanılarak yapılmıştır: De Backer D. N Engl J Med 2010; 362:779–789; Marik PE. JAMA 1994; 272:1354–1357; Mathur RDAC. Indian J Crit Care Med 2007; 11:186–191; Martin C. Chest 1993; 103:1826–1831; Patel GP Shock 2010; 33:375–380; Ruokonen E. Crit Care Med 1993; 21:1296–1303

Açıklayıcı karşılaştırmalı riskler a
(% 95 CI)

Sonuçlar	Tahmini	Rölatif etki (% 95 CI)	Katılımcı sayısı (çalışma)	Kanıt düzeyi	(GRADE)
Risk	Karşılanan Risk	Kısa-dönem mortalite			
Dopamin	Noradrenalin				
530/ 1000	Çalışma popülasyonu	482 / 1,000 (440-524)	RR 0,91	(0,80,99)	2,043
(6 çalışma)					
Ciddi yan etki - supraventriküler aritmiler					
229/1000	Çalışma popülasyonu	82 / 1,000 (34-195)	RR 0.47 (0.38-0.58)		1,931
(2 çalışma)	ort. ab,c				
Ciddi yan etki -ventriküler aritmiler					
39/1000	Çalışma popülasyonu	15 / 1,000	(8- 27) RR 0,35 (0,19-0,66)		1,931
(2 çalışma)	ort. ab,c				

a Tahmini risk kontrol grubu riskidir. Karşılanan risk (ve % 95 CI) karşılaştırma grubundaki farz edilen risk ve uygulanan grubun rölatif etkisine (% 95 CI) dayanmaktadır. CI: = güven aralığı, RR: = risk oranı.

b Sonuçlardaki güçlü heterojenite (I² = % 85), bununla birlikte bu etkinin yönünü değil derecesini yansıtır. Kanıt düzeyini düşürmekten vazgeçtik.

c Hipovolemik ve kardiyojenik şoklu hastaların De Backer, N Engl J Med 2010'daki etki sonuçları (152). Kanıt düzeyini bir basamak düşürdük.

dopaminin yalnızca renal fonksiyonları sürdürmek için kullanımını desteklememektedir.

9. Vazopresör ihtiyacı olan tüm hastalara olanaklar mevcut ise mümkün olan en kısa zamanda arteriyel kateter yerleştirilmesini önermekteyiz (UG).

Gerekeç: Şok durumlarında kan basıncını manşon kullanarak ölçmek oldukça hatalıdır; arteriyel kanül kullanılması arteriyel basıncın daha uygun ve tekrarlayan ölçümlerine olanak sağlar. Bu kateterler ayrıca devamlı analiz yapmaya olanak tanır böylece tedavi ile ilgili kararlar, hızlı ve tekrarlayan kan basıncı ölçümlerine uygun verilir.

I. İnotropik tedavi

1. Dobutamin infüzyonunun 20 µg kg⁻¹ dk⁻²'nin üzerinde uygulanmasını veya şu durumlarda vazopresörlere eklenmesini önermekteyiz: (a) miyokardiyal disfonksiyon, artmış kardiyak dolum basıncı ve düşük kalp debisi veya (b) yeterli intravasküler hacime ve yeterli OAB'a ulaşılmış olmasına rağmen hipoperfüzyon bulgularının devam etmesi (grade 1C).

2. Kardiyak indeksi önceden belirlenmiş normalin üstü seviyelerine çıkarma stratejisini önermemekteyiz

Gerekeç: Yeterli sol ventriküler dolum basıncı (veya yeterli sıvı resüsitasyonunun klinik değerlendirmesi) ve yeterli OAB'a sahip ancak düşük kalp debili hastalarda dobutamin ilk seçenek inotropdur. Sıvı resüsitasyonunun ardından hipotansiyonu devam eden septik hastalar düşük, normal ve artmış kalp debisine sahip olabilir. Bu nedenle kombine inotrop/vazopresör (noradrenalin veya adrenalin gibi) tedavisi kalp debisinin ölçülemediği durumlarda önerilir. Kan basıncının yanında kalp debisini de monitörize etme imkanı bulunduğu

noradrenalin gibi bir vazopresör belirli seviyede bir OAB'ı veya kalp debisini hedefleme maksatlı ayrıca kullanılabilir. Ağır sepsisli yoğun bakım hastalarının da dahil edildiği geniş çaplı prospektif klinik çalışmalarda dobutaminin oksijen dağıtımını artırdığına yönelik faydaları gösterilememiştir (173, 174). Bu çalışmalar spesifik olarak ağır sepsisli hastaları ve resüsitasyonun ilk altı saatini hedef almamıştır. Yeterli intravasküler volüme ve yeterli OAB'a rağmen doku hipoperfüzyonun devam ettiğine dair kanıtlar mevcut ise alta yatan nedeni ortadan kaldırmanın yanında en geçerli alternatif yöntem tedaviye bir inotrop eklemektir.

J. Kortikosteroidler

1. Erişkin septik şok hastalarının tedavisinde intravenöz hidrokortizon kullanımını, yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopresör tedavisi ile hemodinamik stabilite sağlandı ise önermemekteyiz (bkz. Başlangıç Resüsitasyon Hedefleri). Eğer hemodinamik stabiliteye ulaşılmadı ise intravenöz hidrokortizonu günlük 200 mg dozunda önermekteyiz (grade 2C).

Gerekeç: Septik şoktaki hastaların sıvı ve vazopresör tedavisine yanıtı, opsiyonel hidrokortizon tedavisi verilecek hastaların seçiminde en önemli faktör olarak görünmektedir. Vazopresöre yanıtız septik şoklu (sıvı resüsitasyonuna ve vazopresör tedaviye rağmen 60 dakikadan daha fazladır hipotansiyonun devam ettiği) hastalarda yapılan çok merkezli bir Fransız randomize kontrollü çalışmasında rölatif olarak adrenal yetmezliği olan hastalarda (adrenokortikotropin hormon (ACTH) sonrası kortizol artışı ≤9 µg/dL olarak tanımlanır) önemli oranda şokun düzeldiği ve mortalite hızının azaldığı gösterilmiştir (175). Daha

küçük çaplı iki randomize çalışmada steroid tedavisinin şoku düzeltme konusunda önemli etkileri olduğu ayrıca gösterilmiştir (176, 177). Bunların aksine, geniş çaplı çok merkezli bir Avrupa çalışmasında (CORTICUS) şokun sürekli devam etmediği ve Fransız çalışmasına göre daha düşük mortalite riskine sahip hastalar çalışmaya alınmış ve steroid tedavisinin mortalite üzerine katkısı gösterilememiştir (178). Vazopresör tedaviye yanıt vermeyen kan basınçlarına sahip şoklu hastalardan oluşan Fransız çalışmasının aksine CORTICUS çalışmasında septik şoklu hastaların kan basınçlarının vazopresör tedaviye verdiği yanıtı bakımaksızın çalışma grubu oluşturulmuş; çalışmada 28 -günlük mortalite hızı plasebo grubu referans alınarak sırasıyla %61 ve %31 olarak görülmüştür. ACTH testinin kullanımı (yanıt verenler ve vermeyenler) şokun daha hızlı çözülmesinin öngörüsünü yapmada işe yaramamıştır. Son yıllarda çok sayıda sistemik derleme septik şokta düşük doz hidrokortizon kullanımını irdelemiş ve birbiriyle çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur: Annane ve ark. (179) 12 tane çalışmanın sonuçlarını analiz etmişler ve erişkin septik şok hastalarında uzun süreli düşük doz steroid tedavisinin 28 -günlük mortalitede önemli oranda düşüğe yol açtığını hesaplamışlardır (RR, 0,84; %95 CI, 0,72-0,97; Pp=0,02). Sligl ve ark. da (180) da meta-analizlerinde benzer tekniği kullanmışlar ancak onlar yalnızca seviz çalışmayı ele almışlardır; bunlardan altı tanesi düşük hata riski oranına sahip yüksek seviyeli randomize kontrollü çalışma dizaynındadır (181). Sözü geçen derlemenin aksine bu analiz mortalitede istatistik olarak anlamlı fark ortaya koymamıştır (RR, 1,00; %95 CI, 0,84-1,18). Bununla birlikte her iki derleme de düşük doz hidrokortizonun şokun bulgularını geriletici etkisi olduğunu doğrulamaktadır (180, 181). Erişkin septik şoklu hastalarda steroid kullanımı ile ilgili yakın zamanda çıkan bir derleme, sistemik analiz için çalışmaların seçiminin önemine dikkat çekmiş ve sistemik derlemeye uygun olabilecek yalnızca 6 tane yüksek seviyeli randomize kontrollü çalışma belirlenmiştir (175-178, 182, 183). Yalnızca bu altı çalışma analiz edildiğinde üç çalışmadaki "düşük risk"li hastalarda (tüm hastaların büyük çoğunluğunu temsil eden, %50'nin altında plasebo mortalite hızına sahip hastalar) hidrokortizonun mortalite üzerine herhangi bir yararı gösterilememiştir (RR 1,06). Geriye kalan üç gruptaki, %60'ın üstünde plasebo mortalite hızına sahip, az miktarda hastada hidrokortizon kullanımına bağlı önemsiz bir mortalitede düşme eğilimi gözlenmiştir (Bkz. Ek Dijital İçerik 4, Bulgu Özeti Tablosu).

2. Hidrokortizon alması gereken septik şoklu erişkin hasta grubunu belirlemede ACTH stimülasyon testinin kullanılmasını önermemekteyiz (grade 2 B).

Gerekçe: Steroid kullanımı ile ACTH testi arasındaki potansiyel etkileşim, bir çalışmada istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır (175). Bunun yanında yakın zamana ait çok merkezli bir çalışmada ACTH testine yanıt verenlerle vermeyenler arasındaki ayırımı göstermede yeterli kanıt elde edilememiştir (178). Mutlak adrenal yetmezliği göstermede rastgele bakılan kortizol düzeyi halen yararlı bir yöntem olabilir ancak rölatif adrenal yetmezliğe sahip septik şoklu hastalarda (yeterli stres yanıtı olmadığı hastalar) rastgele bakılan kortizol düzeyinin yararlı olduğu gösterilememiştir. Kortizol immünosupresyonları aktüel kortizol seviyesinin üstünde veya altında tahminler yapabilir böylelikle hastaların yanıt verenler veya vermeyenler olarak tayin edilmesi işlemi bundan etkilenir (184). Klinik önemi henüz net olmamakla birlikte şimdilerde entübasyon indüksiyonunda kullanılan etomidatın hipotalamik-pitüiter-adrenal aksı baskılayacağı anlaşılmıştır (185, 186). Bundan başka CORTICUS çalışmasının bir subanalizi düşük doz steroid uygulamasından önce etomidat kullanımını artmış 28 -günlük mortalite hızı ile ilişkilendirmiştir (187). Geleneksel adrenal yetmezlik kılavuzuna göre septik şoklu bir hastada rastgele bakılan oldukça düşük kortizon düzeyi (<18 µg/dL) steroid tedavisine başlama endikasyonu kabul edilir.

3. Steroid tedavisi alan hastalarda vazopresör ihtiyacı ortadan kalktığına klinisyenlerin steroidi azaltmasını önermekteyiz (grade 2D).

Gerekçe: Steroid tedavisinin belirli bir kullanım süresi ile klinik olarak önerilen rejimini veya steroid tedavisinin azaltılması ile tedavinin kesilmesini kıyaslayan karşılaştırmalı çalışmalar mevcut değildir. Üç tane randomize kontrollü çalışmada tedavide steroidi belirli süre kullanım protokolü uygulanmıştır (175, 177, 178) ve iki randomize çalışmada şokun çözülmesi ile steroid tedavisi azaltılmıştır (176,182). Dört çalışmada steroid günler içerisinde azaltılmıştır (176-178, 182) ve iki randomize kontrollü çalışmada da birden kesilmiştir (175, 183). Bir çapraz (cross-over) çalışmada kortikosteroidin aniden kesilmesi ile hemodinamik ve immünolojik rebound etkileri gösterilmiştir (188). Bundan başka bir çalışma da septik şokta 3 veya 7 gün süre ile kullanılan düşük doz hidrokortizonun sonuçlar arasında fark yaratmadığını ortaya koymuştur; bu nedenle hidrokortizon tedavisinin optimal süresi ile ilgili bir öneri verilememektedir (189).

4. Kortikosteroid sepsis tedavisinde şok olmadığı sürece önermemekteyiz (grade 1D).

Gerekçe: Steroidler önceden steroid tedavisi alma hikayesi veya adrenal yetmezliği olanlarda endike olabilir ancak yoğun bakım hastalarında düşük doz steroidin ciddi sepsis ve septik şok insidansını azaltma yönünde bir engelleyici potansiyeli olup olmadığı sorusu henüz cevaplanmamıştır. Toplam kökenli pnömonide steroidin stres doz düzeyi ile ilgili bir taslak çalışmada küçük bir popülasyonda değerlendirilen sonuçlarda gelişme gözlenmiştir (190) ve yakın zamanda yapılan bir teyit edici randomize kontrollü çalışma, mortaliteyi etkilemeksizin hastanede yatış süresinin azaldığını ortaya çıkarmıştır (191).

5. Düşük doz hidrokortizon verildiğinde tekrarlayan bolus enjeksiyonların yerine devamlı infüzyon kullanılmasını önermemekteyiz (grade 2D).

Gerekçe: Septik şoklu hastalarda düşük doz hidrokortizon kullanımını ele alan pek çok randomize kontrollü çalışmada yan etki olarak önemli oranda hiperglisemi ve hipernatremide artış ortaya çıkmıştır. Küçük bir prospektif çalışmada tekrarlayan bolus dozlarda hidrokortizon uygulamasının önemli oranda kan şekerinde artışa yol açtığı; sürekli infüzyonda bu etkiye rastlanmadığı gösterilmiştir. Ayrıca bolus hidrokortizon uygulamasından sonra kişiler arasında tepe kan şekeri değerlerinde çeşitlilikler görülmüştür (192). Bununla birlikte hiperglisemi ve hipernatremi ile hasta sonuçları arasındaki ilişki gösterilememiştir; dolayısıyla hasta yönetiminde bu yan etkilerden sakınma ve/veya bu yan etkilerin tespiti stratejisi yer alır.

K. Kan Ürünü Uygulaması

1. Doku hipoperfüzyonu ortadan kalktığına; mlyokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi, akut kanama veya iskemik koroner arter hastalığı gibi hafifletici nedenlerin olmadığı erişkin hastalarda hemoglobün konsantrasyonu <7,0 g/dL'e düştüğünde hedef hemoglobün konsantrasyonu olan 7,0-9,0 g/dL'e ulaşmak için kırmızı kan hücresi transfüzyonunu önermemekteyiz (grade 1B).

Gerekçe: Ağır sepsisli hastalar için optimum hemoglobün konsantrasyonu henüz spesifik olarak araştırılmamıştır; Yoğun Bakımda Transfüzyon İhtiyacı çalışmasında 10-12 g/dL hemoglobün değeri ile karşılaştırıldığında yoğun bakım hastalarında artmış mortalite ile ilişkisi gösterilemeyen 7-9 g/dL hemoglobün konsantrasyonu önerilmektedir (193). Çalışma subgruplarından ciddi enfeksiyonu olanlar ile septik şokta olan hastalar karşılaştırıldığında 30 -günlük mortalite hızında anlamlı fark gösterilememiştir (%22,8 ve %29,7, sırasıyla; pP=0,36). Septik hastalar için daha az uygulanabilir bir strateji olmakla birlikte, kardiyopulmoner bypass cerrahisi geçiren hastalarda yapılan bir çalışmanın sonuçları; transfüzyon için eşik hemotokrit değeri olan <%30 (hemoglobün ≈ 10 g/dL) değerine eşdeğer olarak <%24 (hemoglobün ≈ 8 g/dL) değerini eşik hemotokrit değeri olarak kabul edip restriktif transfüzyon stratejisini desteklemiştir (194). Septik hastalarda eritrosit transfüzyonu oksijen dağıtımını artırır ancak çoğunlukla oksijen

Tablo 8. Öneriler: Ağır Sepsiste Diğer Destek Tedaviler

K. Kan Ürünü Uygulaması

1. Doku hipoperfüzyonu ortadan kalktığı; miyokardiyal iske mi, ciddi hipoksemi, akut kanama veya iskemik koroner arter hastalığı gibi hafifletici nedenlerin olmadığı erişkin hastalarda hemoglobin konsantrasyonu $<7,0$ g/dL'e düştüğünde hedef hemoglobin konsantrasyonu olan $7,0-9,0$ g/dL'e ulaşmak için eritrosit transfüzyonunu önermekteyiz (grade 1B).
2. Ağır sepsis ilişkili anemide spesifik tedavi olarak eritropoietin kullanılmamalıdır (grade 1B).
3. Kanaması olmayan veya invaziv bir girişim planlanmayan hastalarda pıhtılaşmayla ilgili anormal laboratuvar değerlerini düzeltmek için taze donmuş plazma kullanılmamalıdır (grade 2D).
4. Ağır sepsis ve septik şokta tedavide antitrombin uygulanmamalıdır (grade 1B).
5. Ağır sepsisli hastalarda platelet seviyesi $\leq 10,000$ mm³ ($10 \times 10^9/L$) olduğunda belirgin bir kanama olmasa dahi veya önemli oranda kanama riski varken platelet seviyesi $\leq 20,000$ mm³ ($20 \times 10^9/L$) olduğunda profilaktik olarak platelet verilir. Aktif kanama, cerrahi veya invaziv işlem durumlarında daha yüksek platelet seviyesi ($\geq 50,000$ mm³ ($50 \times 10^9/L$)) sağlanmalıdır. (grade 2D).

L. İmmünglobulinler

1. Ağır sepsis ve septik şoklu yetişkin hastalarda intravenöz immünglobulin kullanılmamalıdır (grade 2B).

M. Selenyum

1. Ağır sepsiste intravenöz selenyum kullanılmamalıdır (grade 2C).

N. Rekombinant Aktive Protein C (rhAPC) Kullanımına İlişkin Önerilerin Geçmişi

Artık kullanılmamakta olan rhAPC kullanımına dair SCC önerilerinin değişim hikayesi mevcuttur.

O. Sepsis İlişkili Akut Respiratuvar Distres Sendromunda (ARDS) Mekanik Ventilasyon

1. Hedef tidal hacim sepsis ilişkili ARDS'de tahmini vücut ağırlığına göre 6 mL/kg 'dır (grade 1A, 12 mL/kg ile karşılaştırıldığında).
2. ARDS'li hastalarda ölçülen plato basıncı ve pasif olarak inspiyum yapan akciğerde başlangıç üst limit plato basıncı hedefi $\leq 30\text{ cm H}_2\text{O}$ olmalıdır (grade 1B).
3. Pozitif end-ekspiratuar basınç (PEEP) ekspiryum sonunda alveolar kollapsı (atelektotrama) önlemek için uygulanır (grade 1B).
4. Sepsis ilişkili orta veya ağır ARDS'de düşük PEEP seviyelerinden daha çok yüksek PEEP değerlerine dayalı strateji kullanılır (grade 2C).
5. Ağır refrakter hipoksemisi olan sepsisli hastalarda rekrutment manevraları uygulanır (grade 2C).
6. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı ≤ 100 mm Hg olan sepsis ilişkili ARDS'li hastalarda pron pozisyon uygulanır (grade 2B).
7. Mekanik ventilatör desteği altındaki sepsis hastalarının yatak başları, aspirasyon riskini sınırlandırmak ve ventilatör-ilişkili pnömoni gelişimini engellemek için 30-45 derecede olacak şekilde ayarlanır (grade 1B).
8. Noninvaziv maske ventilasyonu (NIV) sepsis-ilişkili ARDS hastalarının çok az bir kısmında NIV'ün yararlarının risklerinden daha önemli olduğu ve dikkatlice belirlendiği hasta grubunda kullanılır (grade 2B).
9. Ağır sepsisli mekanik ventilasyon ile ventile edilen hastaların mekanik ventilasyondan ayrılabilme kabiliyetlerini değerlendirmek için weaning protokolü olarak düzenli bir şekilde spontan solunum denemeleri hastaların aşağıdaki kriterleri sağlamaları durumunda uygulanır: a) uyandırılabilir; b) hemodinamik olarak stabil (vazopresör ajan yok); c) yeni bir potansiyel ciddi durumun olmaması; d) düşük ventilatör ve ekspiryum sonu basınç ihtiyacı; ve e) yüz maskesi veya nazal kanül ile güvenli bir şekilde sağlanabilecek düşük FiO_2 ihtiyacı. Spontan solunum denemeleri başarılı ise hastanın ekstübasyonu değerlendirilmelidir.
10. Sepsis-ilişkili ARDS'li hastalarda rutin pulmoner arter kateterizasyonu önerilmemektedir (grade 1A).
11. Doku hipoperfüzyonu bulguları olmayan yerleşmiş sepsis-ilişkili ARDS'si olan hastalarda liberal sıvı tedavisinden daha çok konservatif sıvı stratejisi tercih edilmelidir (grade 1C).
12. Sepsis-ilişkili ARDS'de bronkospazm gibi spesifik endikasyonların olmaması durumunda tedavide beta 2-agonistler kullanılmamalıdır (grade 1B).

P. Sepsiste Sedasyon, Analjezi ve Nöromusküler Blokaj

1. Mekanik olarak ventile edilen sepsisli hastalarda devamlı veya aralıklı sedasyon belirli bir titrasyon dozunu hedefleyerek minimize edilmelidir (grade 1B).
2. Septik hastalarda ARDS'nin olmaması durumunda mümkün ise uzamış nöromusküler blokaj riskinden ötürü nöromusküler bloke edici ajanlardan (NMBA) sakınılmalıdır (grade 1C):
3. Erken sepsis-ilişkili ARDS hastalarında ve $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mm Hg olan hastalarda NMBA uygulaması 48 saati geçmemelidir (grade 2C).

Q. Glukoz kontrolü

1. Ağır sepsisli YB hastalarında kan şekeri yönetiminde protokole edilmiş yaklaşım; iki ardışık kan şekeri seviyesinin >180 mg/dL olduğunda insülin uygulamasına başlanması şeklindedir. Bu protokole edilmiş yaklaşım kan şekeri ≤ 110 mg/dL'den ziyade ≤ 180 mg/dL seviyesini hedeflemektedir (grade 1A).
2. Glukoz değerleri ve insülin infüzyon hızı sabitlenene kadar kan şekeri değerleri her 1-2 saatte bir kontrol edilmeli daha sonra her 4 saatte bir bakılmalıdır (grade 1C).
3. Kapiller kandan bakılan glukoz değerlerinin tam olarak arteriyel kan glukoz değerlerini veya plazma glukoz değerlerini yansıtmadığı göz önünde bulundurularak yorumlanması yapılmalıdır (UG).

R. Renal replasman tedavisi

1. Ağır sepsisli ve akut renal yetmezlikli hastalarda devamlı replasman tedavisi ile aralıklı hemodiyaliz birbirine eşittir (grade 2B).
2. Hemodinamik olarak stabil olmayan septik hastalarda sıvı yönetimini kolaylaştırmak için devamlı tedavi yöntemi kullanılmamalıdır (grade 2D).

S. Bikarbonat tedavisi

1. Hipoperfüzyon-ilişkili laktik asidemisi olan, $\geq 7,15$ pH'lı hastalarda hemodinamik iyileşme veya vazopresör ihtiyacını azaltma maksatlı sodyum bikarbonat tedavisi kullanılmamalıdır (grade 2B).

T. Derin ven trombozu profilaksisi

1. Ağır sepsisli hastalar venöz tromboemboliye (VTE) karşı günlük farmakoprofilaksi almalıdır (grade 1B). Bu günlük subkütan düşük-moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) ile sağlanmalıdır (günde iki defa yapılan UFH ile karşılaştırıldığında grade 1B, günde üç defa UFH ile karşılaştırıldığında grade 2C). Eğer kreatinin klirensi <30 mL/dk ise dalteparin (grade 1A) veya daha düşük renal metabolizma derecesine sahip LMWH'nin bir diğer formu (grade 2C) veya UFH (grade 1A) kullanılmalıdır.

Tablo 8. Devamı

2. Ağır sepsisli hastalar mümkün ise farmakolojik tedavi ve aralıklı pnömatik kompresyon cihazlarının kombinasyonu ile tedavi edilmelidir (grade 2C).
3. Trombositopeni, ciddi koagülopati, aktif kanama, yakın zamanlı intraserebral kanama gibi heparin kullanımı için kontraendikasyonu olan septik hastalarda farmakoprofilaksi verilmemeli (grade 1B) ancak kontraendikasyon yoksa dereceli kompresyon veya aralıklı kompresyon cihazları gibi mekanik profilaktik tedaviler verilmelidir (grade 2C). Risk ortadan kalktığına farmakoprofilaksiye başlanmalıdır (grade 2C).

U. Stres ülser profilaksisi

1. Kanama risk faktörlerine sahip ağır sepsis/septik şoktaki hastalarda stres ülser profilaksisi olarak H2 blokörler veya proton pompa inhibitörleri kullanılmalıdır (grade 1B).
2. Stres ülser profilaksisinde H2RA'dan daha çok proton pompa inhibitörleri tercih edilmelidir (grade 2D).
3. Risk faktörü olmayan hastalarda profilaksi verilmemelidir (grade 2B).

V. Nütrisyon

1. Ağır sepsis/septik şok teşhisinden sonraki ilk 48 saatte tolere ettiği sürece, yalnızca intravenöz glukozdan ziyade oral veya gerekli ise enteral nütrisyon uygulanmalıdır (grade 2C).
2. İlk haftada alması gereken kalorinin tamamını vermekten sakınılmalı, düşük doz nütrisyon önerisinden biraz daha fazla bir kaloriye ulaşılmalı (örn. günlük 500 kalorinin üstünde), tolere ettiği sürece kalori miktarı artırılmalıdır (grade 2B).
3. Ağır sepsis/septik şok teşhisinden sonraki ilk 7 günde intravenöz glukoz ve enteral nütrisyon, tek başına total parenteral nütrisyona (TPN) veya parenteral nütrisyon ile enteral nütrisyonun kombinasyonuna tercih edilmelidir (grade 2B).
4. Ağır sepsisli hastalarda spesifik immünomodülasyon ajanları içeren beslenme türü yerine spesifik immünomodülasyon ajanları içermeyen beslenme türü kullanılmalıdır (grade 2C).

W. Hasta Bakım Hedeflerini Oluşturma

1. Hasta bakım hedefleri ve prognoz hakkında hasta ve hasta yakınları ile görüşülmelidir (grade 1B).
2. Uygun olduğu yerde palyatif bakım ilkelerini kullanarak hasta bakım hedefleri, tedavinin ve yaşam-sonu bakım planının içine dahil edilmelidir (grade 1B):
3. YB'ya yatıştan sonraki ilk 72 saati geçmeyecek şekilde, mümkün olan en erken zamanda tedbir hedefleri belirlenmelidir (grade 2C).

tüketimini artırmaz (195-197). Transfüzyon eşik değeri olan 7 g/dL hemoglobin değeri; septik şok resüsitasyonunun ilk 6 saatinde, düşük Scvo2'li hastalarda hedef hemotokrit değeri olarak %30'u kullanan erken hedefe-yönelik resüsitasyon protokolü ile uyusmamaktadır (13).

2. Ağır sepsis ilişkili anemide spesifik tedavi olarak eritropoietin kullanımını önermemekteyiz (grade 1B).

Gerekeç: Septik hastalarda eritropoietin kullanımına yönelik spesifik bilgi mevcut değildir, ancak yoğun bakım hastalarında eritropoietin uygulamasına yönelik klinik çalışmalar eritropoietinin klinik sonuçları etkilemeksizin eritrosit transfüzyon ihtiyacını azalttığını göstermektedir (198, 199). Eritropoietinin ağır sepsis ve septik şoktaki etkisinin diğer kritik koşullardaki etkisinden daha yararlı olacağı beklenmemelidir. Ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda eritropoietin kullanım endikasyonu doğurabilecek beraberinde ek problemler yer alabilir.

3. Kanaması olmayan veya invaziv bir girişim planlanmayan hastalarda pıhtılaşmayla ilgili anormal laboratuvar değerlerini düzeltmek için taze donmuş plazma kullanılmasını önermemekteyiz (grade 2D).

Gerekeç: Yoğun bakım hastaları üzerinde taze donmuş plazma transfüzyonunun etkilerini değerlendiren klinik çalışmalar mevcut olmamasına rağmen meslek kuruluşları koagülopatiyi düzeltmek için koagülasyon faktörlerinin ortaya konmuş bir eksikliğinin olması durumunda (artmış protrombin zamanı, INR veya parsiyel tromboplastin zamanı), aktif kanama durumunda veya cerrahi veya invaziv girişimler öncesinde taze donmuş plazma kullanımını önermektedir (200-203). Bunun yanında taze donmuş plazma transfüzyonu hafif anormalliği olan, kanaması olmayan hastalarda protrombin zamanını düzeltmede çoğu zaman başarısızdır (204, 205). Daha ciddi koagülasyon anormalliği olup kanaması olmayan hastalarda taze donmuş plazma transfüzyonunun yararını gösteren çalışmalar mevcut değildir.

4. Ağır sepsis ve septik şokta tedavide antitrombin uygulamasını önermemekteyiz (grade 1B).

Gerekeç: Yüksek doz-antitrombin ile yapılan bir faz III 3 klinik çalışmada ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda antitrombinin 28-günlük mortalite üzerine faydalı etkisi gösterilememiştir. Heparin ile birlikte uygulandığında yüksek doz antitrombin artmış kanama riski ile ilişkilendirilmiştir (206). Bir çoklu subgrup karşılaştırma (post hoc) analizinde ağır sepsis ve yüksek ölüm riski olan hastalardan antitrombin

alanlarda daha iyi sağkalım sonuçları elde edilmiş olmasına rağmen bu ajan daha ileri klinik çalışmalar yapılmadığı sürece önerilemez (207).

5. Ağır sepsisli hastalarda platelet seviyesi $\leq 10,000 \text{ mm}^3$ ($10 \times 10^9/\text{L}$) olduğunda belirgin bir kanama olmaması durumunda veya önemli oranda kanama riski varken platelet seviyesi $\leq 20,000 \text{ mm}^3$ ($20 \times 10^3/\text{L}$) olduğunda profilaktik olarak platelet verilir. Aktif kanama, cerrahi veya invaziv işlem durumlarında daha yüksek platelet seviyesi ($\geq 50,000 \text{ mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{L}$)) önerilir (grade 2D).

Gerekeç: Platelet transfüzyonu klavuzu kemoterapi-ilişkili trombositopenisi olan hastalarla ilgili deneyim ve görüş konsensusundan ortaya çıkmıştır. Kemoterapi ile tedavi edilen hastalara benzer şekilde ağır sepsisli hastalarda da platelet üretiminde sorunlar vardır fakat ağır sepsisli hastalarda ayrıca platelet tüketimi de artmıştır. Öneriler trombositopeni etiolojisini, platelet disfonksiyonunu, kanama riskini ve eşlik eden hastalıkları göz önünde bulundurarak oluşturulur (200, 202, 203, 208, 209). Ağır sepsisli hastalarda kanama riskini artırabilen ve yüksek platelet seviyelerini gerektiren faktörler sıklıkla yer almaktadır. Kemoterapi-ilişkili trombositopenisi olan hastalarda sepsis kendi başına kanama için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Ağır sepsisli hastalarda kanama riskini artıran diğer faktörler arasında 380 C'nin üzerinde vücut sıcaklığı, yakın zamanlı geçirilmiş minör kanama, platelet sayısında hızlı düşüş ve diğer koagülasyon anomalileri sayılabilir (203, 208, 209).

L. İmmünglobulinler

1. Ağır sepsis ve septik şoklu yetişkin hastalarda intravenöz immünglobulin kullanımını önermemekteyiz (grade 2B).

Gerekeç: Yetişkin hastalarda yapılan çok merkezli geniş bir randomize kontrollü çalışmada ($n=624$) ve neonatal sepsisli infantlarda yapılan çok uluslu geniş bir diğer randomize kontrollü çalışmada ($n=3,493$) intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanımının yararı gösterilememiştir. (Bu çalışma ile ilgili daha fazla bilgi için bkz. "Ağır sepsiste pediatrik değerlendirmeler"). Cochrane işbirliğince yapılan bir meta-analizde, bu son randomize kontrollü çalışmalar dahil edilmemiş, 10 tane poliklonal IVIG çalışması ($n=1,430$) ile 7 tane immünglobulin (Ig) M'den zengin poliklonal IVIG çalışması ele alınmıştır (212). Plasebo ile karşılaştırıldığında IVIG ile mortalitede önemli oranda düşüş saptanmıştır (sırasıyla RR, 0,81 and %95 CI, 0,70-0,93; ve RR,

0,66 ve %95 CI, 0,51-0,85). Ayrıca Ig M'den zengin IVIG sub grubunda (n=7 çalışma) plaseboya oranla önemli oranda mortalitede düşüş görülmüştür (RR, 0,66; %95 CI, 0,51-0,85). Düşük risk hata (bias) oranı ile yapılan çalışmalarda poliklonal IVIG ile mortalitede düşüş görülmemiştir (RR, 0,97; %95 CI, 0,81-1,15; beş çalışma, n=945). Bu çalışmalardan üçü (210, 213, 214) standart poliklonal IVIG, ikisi (215, 216) Ig M'den zengin IVIG kullanmıştır.

Bu bulgular başka Cochrane yazarlarınca daha önce yapılan iki meta-analizin (217, 218) sonuçları ile uyumludur. 21 Yirmi bir çalışmayı içeren bir sistematik derlemede (217) immünglobulin tedavisi ile rölatif ölüm riski 0,77 olarak gösterilmiştir (%95 %CI, 0,68-0,88); bununla birlikte yalnızca yüksek-kalite çalışmaların (toplamda 763 hasta) sonuçlarına göre rölatif risk 1,02'dir (%95 %CI, 0,84-1,24). Benzer şekilde Laupland ve ark. (218) IVIG tedavisinin kullanılması ile mortalitede önemli oranda düşüş bulmuşlardır (OR, 0,66; %95 CI, 0,53-0,83; Pp <0,005). Yalnızca yüksek-kalite çalışmalar bir araya getirildiğinde mortalite için OR 0,96'dir (%95 %CI, 0,71-1,3; pP=0,78). Hata kaynağını belirlemede daha az kriter kullanan veya çalışmanın kalitesini değerlendirmede kendi kriterlerini ortaya koymayan iki meta-analizde IVIG tedavisinin mortalite üzerine önemli oranda olumlu etkileri bulunmuştur (219, 220). En yakın zamanlı Cochrane derlemesinin aksine Kreymann ve ark. (219) yetişkin ve neonatal çalışmaları birleştirerek Ig M'den zengin preparasyonu araştıran beş tane çalışmayı yüksek-kanıt düzeyli çalışma olarak sınıflandırmış ve mortalite için 0,5 olarak bir OR bulmuştur (%95 %CI, 0,34-0,73).

Pek çok IVIG çalışması küçük örneklemlidir ve bazısında metodolojik eksiklikler vardır; tek geniş çalışmada (n=624) ise herhangi bir sonuç gösterilememiştir (210). Ig M'den zengin ve Ig M'den zengin olmayan formülasyonlar arasındaki subgrup sonuçları önemli heterojenite ortaya koymuştur. Ayrıca bu tavsiyeler derecelendirilirken dolaylı ve yayınsal hatalar göz önünde bulundurulmuştur. Düşük kanıt düzeyi zayıf öneri derecelendirmesine yol açar. Yüksek-kanıt düzeyli çalışmalardan elde edilen istatistikî veriler poliklonal IVIG'e ait olumlu sonuçları desteklemektedir. Ağır sepsisli hastalarda intravenöz olarak verilen diğer poliklonal immünglobulin preparatlarının etkinliğini değerlendiren, geniş, çok merkezli daha ileri çalışmaların yürütülmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

M. Selenyum

1. Ağır sepsisin tedavisinde intravenöz selenyum kullanımını önermemekteyiz (grade 2C).

Gerekçe: Selenyum septik hastalarda selenyum konsantrasyonundaki beklenen düşüşü düzeltmek ve farmakolojik antioksidan koruma etkisini sağlamak için kullanılır. Birkaç randomize çalışma mevcut olmasına rağmen intravenöz selenyum kullanımına ait kanıt düzeyi halen oldukça zayıftır. Yalnızca bir geniş çaplı klinik çalışmada selenyumun mortalite hızı üzerine etkisi araştırılmış ve tedavisi planlanan ağır sistemik inflamatuvar yanıt sendromlu, sepsisli veya septik şoklu popülasyon üzerinde anlamlı bir etkisi belirtilmemiştir (OR, 0,66; %95 CI, 0,39-1,10; pP=0,109) (221). Esasen mortalitede konsantrasyon bağımlı bir düşüşün olduğu, ikincil sonuçlarda fark olmadığı veya yan etkilere rastlanmadığı yönünde görüşler mevcuttur. Son olarak bu çalışmada 6 yıllık periyotta (1999-2004) iyileşme gösteren 249 hastada sepsis yönetiminin standardizasyonu hakkında görüş belirtmemiştir (221)

Küçük bir popülasyonda yapılan bir Fransız randomize kontrollü çalışma primer (şokun gerilemesi) ve sekonder (mekanik ventilasyonda kalma süresi, YB mortalitesi) sonuçlar üzerinde herhangi bir etki ortaya koyamamıştır (222). Bir diğer küçük çaplı randomize kontrollü çalışma selenyumlu grupta erken dönemde daha az ventilatör ilişkili pnömoni (VIP)'nin görüldüğünü ancak geç VIP'de fark olmadığını veya YB ya da hastane mortalitesi gibi sekonder sonuçlar üzerinde fark olmadığını ortaya koymuştur (223). İnfeksiyöz epizodların sayısının azaldığını (224)

veya glutatyon peroksidaz konsantrasyonunun arttığını (225) belirten iki randomize kontrollü çalışmaya göre sekonder sonuçlar (renal replasman, YB mortalitesi) üzerinde yararlı etkiler ortaya konmuştur (224,225).

Yakın zamanda yapılan geniş çaplı bir randomize kontrollü çalışmada yoğun bakım hastalarında parenteral nütrisyonla eklenen düşük doz selenyum ilavesinin (bu çalışmada ayrıca glutamin de test edilmiştir) enfeksiyon oranını azaltması ve sonuçlar üzerine olumlu etkisi ortaya konmaya çalışılmıştır (226). Selenyum ilavesi yeni enfeksiyon gelişimini dikkate alınır oranda etkilememiştir (OR, 0,81; %95 CI, 0,57-1,15) ve 6-aylık mortalite hızı üzerine etkisi görülmemiştir (OR, 0,89; %95 CI, 0,62-1,29). Ayrıca hastanede yatış süresi, antibiyotik kullanım süresi ve modifiye Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (SOFA) skoru selenyumdan anlamlı derecede etkilenmemiştir (227). Selenyum kullanımına ait yeterli kanıt düzeyinin olmamasının yanında selenyumun optimal dozu ve uygulama modu halen yanıtlanmamış sorular arasındadır. Hayvan çalışmaları bolus dozların daha efektif olabileceğini doğrularken (227); bir yüklem dozunun ardından infüzyonla devam edilen yüksek dozlu rejimlerin uygulandığı çalışmalar bildirilmiştir; ancak bu henüz insan çalışmalarında test edilmemiştir. Bu çözülmemiş problemler daha fazla çalışma yapılmasını gerektirmektedir; biz de intravenöz selenyumun ağır sepsisli hastalarda etkinliğini değerlendirmek için daha ileri, geniş çaplı, çok merkezli çalışmaların yürütülmesi gerektiğine inanmaktayız. Şunu da belirtmek gerekir ki bu öneriler selenyumun total parenteral nütrisyonundaki (TPN) standart minarellerin ve oligoelementlerin bir parçası olarak kullanımını dışlamamaktadır.

N. Rekombinan Aktive Protein C Kullanımının Geçmişi

Ağır sepsiste Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation (PROWESS) çalışmasının ardından 2001 yılında rekombinan human aktive protein C (rh APC) pek çok ülke tarafından ağır sepsiste kullanılmaya başlanmıştır. PROWESS çalışmasına 1,690 ağır sepsisli hasta dahil edilmiş, plasebo (%30,8, pP=0,005) ile karşılaştırıldığında rh APC ile (%24,7) mortalite önemli oranda düşüş gösterilmiştir (228). 2004 SSC kılavuzu, Birleşik Devletler ve Avrupa'dan düzenleyici otoritelerce ürün kullanım talimatında grade B kanıt düzeyi uygun görülen rh APC'nin kullanımını önermektedir (7, 8).

2008 SSC kılavuzu yayınlandığında ağır sepsiste rh APC kullanımı ile ilgili çıkan ek çalışmalarda ağır sepsiste olan ancak kritik hastalara göre durumu daha iyi olan hastalarda ve çocuklarda rh APC'nin etkisi olduğu gösterilmiştir (229, 230). 2008 SSC kılavuzu bu çalışmaların sonuçlarını göz önünde bulundurmuştur ve klinik olarak yüksek ölüm riskli olarak değerlendirilen, APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) 2II skoru ≥ 25 olan veya çoklu organ yetmezliği olan yetişkin hastalarda kullanılması önerilen rh APC'nin öneri derecesi düşürülmüştür (grade 2C; kanıt düzeyi 2004'tekine göre B'den C'ye düşürülmüştür) (7). 2008 kılavuzu ayrıca APACHE 2II skoru ≤ 20 olan düşük riskli yetişkin veya tek organ yetmezliği olan hastalarda (grade 1A) ve tüm pediyatrik hastalarda (grade 1B) rhAPC kullanımını önermemiştir.

PROWESS SHOCK çalışmasının (1,696 hasta) sonuçları 2011'in sonlarında yayınlanmış ve septik şoklu hastalarda rhAPC'nin herhangi bir yararı gösterilememiş (mortalite rhAPC için %26,4, plasebo için %24,2 %), rölatif risk 1,09 ve pP değeri 0,31 olarak bulunmuştur (231). Bu ilaç sonrasında piyasadan çekilmiştir, artık kullanılmamaktadır, bu ilacın kullanımıyla ilgili SSC kılavuzundaki öneriler ortadan kaldırılmıştır.

O. Sepsise Bağlı Akut Respiratuar Distres Sendromunda (ARDS) Mekanik Ventilasyon

1. Sepsise bağlı ARDS'de klinisyenlerin 6 mL/kg (tahmini vücut ağırlığına (ITVA)) göre tidal völüm hedeflemelerini önermekteyiz. (grade 1A, 12 mL/kg tidal hacimle karşılaştırıldığında).

2. ARDS hastalarında plato basıncının ölçülmesini ve pasif olarak

ventile edilen bir akciğerde plato basınç için başlangıçta üst limitin ≤ 30 cmH₂O tutulmasını önermekteyiz (grade 1B).

Gereke: Bu bölümdeki önerileri belirlemek için referans olarak kullanılan çalışmalara dahil edilen hastalar, Amerikan-Avrupa Akut Akciğer Hasarı (ALI) ve ARDS Kriterleri Konsensus Tanımlarına uygun olarak seçilmişlerdir (232). Bu döküman için biz güncellenmiş Berlin tanımlamalarını kullandık ve daha önce ALI ve ARDS olarak tanımlanan sendromlar için hafif, orta, şiddetli ARDS (sırasıyla PaO₂/FIO₂ ≤ 300 , ≤ 200 , ≤ 100 mmHg) tanımlarını kullanmayı tercih ettik (233). ARDS'li hastalarda yapılan birkaç çok merkezli randomize çalışma orta derecede tidal volüm uygulayarak inspiratuar basıncın sınırlandırılmasının etkisini değerlendirmiştir (234-238). Bu çalışmalar muhtemelen çalışma ve kontrol gruplarındaki hava yolu basınçlarındaki farklılıklar nedeniyle farklı sonuçlar vermişlerdir (233, 234,239). Birkaç meta-analiz, basınç ve volüm limitasyonu uygulayan bir strateji ile ARDS hastalarında mortalitenin azaldığını düşündürmektedir (240, 241).

Volüm ve basınç limitli strateji uygulayan en geniş çalışmada ARDS hastalarında 12 mL/kg yerine 6 mL/kg tidal volüm uygulanması (TVA'ya göre) ve plato basıncının ≤ 30 cmH₂O tutulmasının hedeflendiği durumlarda tüm sebeplere bağlı mortalitede %9 azalma olduğu gösterilmiştir (233). Akciğer koruyucu stratejilerin ARDS'li hastalarda kullanımı klinik çalışmalarla desteklenmiş ve geniş kabul görmüştür. Ancak, herhangi bir hasta için doğru tidal volümün seçiminde elde edilen plato basıncının seviyesi, seçilen PEEP düzeyi, torako-abdominal kompartmanın kompliansı ve hastanın solunum eforunun gücü gibi faktörler için ayarlama yapmak gerekebilir. Derin metabolik asidozu olan, yüksek dakika ventilasyonu olan ya da kısa boylu hastalar için tidal volümün ayrıca manipülasyonu gerekebilir. Bazı klinisyenler, plato basınç ≤ 30 cmH₂O olduğu müddetçe tidal volümün >6 mL/kg (TVA'ya göre) olmasının güvenli olduğuna inanırlar (242, 243). Bu tavan değer doğruluğu, aktif olarak soluyan hastalar belli bir plato basınç için pasif olarak ventile edilen hastalara göre daha yüksek transalveoler basınç oluşturdukları için, hasta eforuna bağlıdır. Karşıt olarak, çok rijit göğüs duvarı olan hastalar zorunlu klinik hedeflere ulaşmak için >30 cmH₂O plato basınca ihtiyaç duyabilirler. Bir retrospektif çalışmanın sonuçları, plato basınç ≤ 30 cmH₂O olsa bile, daha düşük plato basınçlarla daha düşük hastane mortalitesi gözlemlendiği için, tidal volümlerin düşürülmesi gerektiğini düşündürmektedir (244,245).

ARDS'de yüksek plato basınçlarıyla birlikte yüksek tidal volüm uygulanmasından kaçınılmalıdır. Klinisyenler, 1-2 saat içinde end-inspiratuar basıncı ≤ 30 cmH₂O ve tidal volümü (<6 ml/kg)'e düşürecek şekilde bir başlangıç noktası seçmelidirler. Şayet tidal volüm 6 mL/kg'ye (TVA'ya göre) düşürüldükten sonra hala plato basınç >30 cmH₂O ise, tidal volüm 4 mL/kg'ye (TVA'ya göre) kadar düşürülebilir (Ek C, ARDSNet ventilatör stratejisi ve TVA hesaplamak için formüller). Basınç ve volüm limitli ventilasyon maksimum tolere edilebilir solunum frekansıyla dahi hiperkapniye neden olabilir. Bu durumda, kontrendikasyon (intrakranial basınç yüksekliği, v.b.) yoksa ve tolere ediliyorsa hiperkapniye izin verilmelidir. Sodyum bikarbonat ya da trometamine (THAM) infüzyonu, kısıtlı ventilasyon ayarlarının kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan permisif hiperkapni durumlarında seçilmiş hastalarda kullanılabilir (246,247).

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda yapılan birkaç gözlemsel çalışma düşük tidal volüm kullanıldığında ARDS gelişim riskinde azalma olduğunu göstermiştir (248-251). Bu yüzden, ARDS gelişimi açısından risk taşıyan (sepsis hastalarında olduğu gibi) ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda yüksek tidal volüm ve plato basınçlarından kaçınılmalıdır.

Akciğer koruyucu ventilasyon açısından herhangi bir ventilasyon modunun (basınç kontrol, volüm kontrol) diğerlerine göre avantajlı olduğu gösterilmemiştir.

3. Ekspiryum sonunda alveoler kollapsa (atelektotravma) engel olmak açısından pozitif end ekspiratuar basınç (PEEP) uygulanmasını önermekteyiz (grade 1 B).

4. Sepsise bağlı orta/şiddetli ARDS vakalarında olgularında düşük PEEP'den ziyade yüksek PEEP'e dayalı ventilasyon stratejilerini önermekteyiz (grade 2C).

Gereke: ARDS'de PEEP'i yükseltmek akciğer ünitelerinin gaz değişimine katılacak şekilde açık kalmasını sağlar. PEEP ister endotrakeal tüp isterse de yüz maskesiyle uygulansın PaO₂'yi yükseltir (252-254). Hayvan deneylerinde, rölaf olarak yüksek plato basıncı kullanıldığında end-ekspiratuar alveoler kollapsdan kaçınılması ventilatörle ilişkili akciğer hasarının en aza indirilmesini sağlar. Üç çok merkezli, geniş seriden oluşan çalışma düşük tidal volüm kullanıldığında yüksek ya da düşük seviyeli PEEP kullanımının bir avantaj ya da dezavantaj sağlamadığını göstermiştir (255-257). Bir meta-analiz yüksek PEEP uygulamasının tüm ARDS popülasyonunda bir fayda sağlamadığını, ancak orta ya da şiddetli ARDS vakalarında olgularında (PaO₂ ≤ 200 mmHg) mortaliteyi azalttığını, hafif ARDS vakalarında olgularında ise etkili olmadığını göstermiştir (258). PEEP titrasyonu için iki seçenek önerilir. Birinci seçenek, PEEP'i yatak başı torakopulmoner komplians ölçümüne göre en iyi kompliansı elde edecek şekilde titre etmek, bu şekilde akciğer "rekrutment" ile "aşırı distansiyon" arasında tatminkar bir dengeyi oluşturmaktır (259). İkinci seçenek ise PEEP'i oksijenasyon defisitinin şiddeti ve uygun oksijenasyonu sağlayan FIO₂ değerine göre titre etmektir (234,255,256). Akciğerlerin kollabe olmasına engel olmak için genellikle 5 cmH₂O PEEP gereklidir (260). ARDSNet'in standart PEEP stratejisi Ek C'de görülmektedir. ALVEOLI çalışmasından elde edilen verilere dayanan ve ARDS için önerilen yüksek PEEP stratejisi Ek D'de görülmektedir (257).

5. Sepsis hastalarında ARDS'ye bağlı şiddetli refrakter hipoksemi varlığında rekrutment manevralarını önermekteyiz (grade 2C).

6. Sepsise bağlı ARDS vakalarında olgularında PaO₂/FIO₂ ≤ 100 mmHg olduğu durumlarda, tecrübesi olan kliniklerde, prone pozisyon uygulamasını önermekteyiz (grade 2B).

Gereke: ARDS'deki refrakter hipoksemimin tedavisi için birçok strateji mevcuttur (261). Transpulmoner basıncın geçici olarak yükseltilmesi, atelektatik alveollerin gaz değişimine izin verecek şekilde açılmasına yardımcı olabilir (260), fakat aynı zamanda hali hazırda havalanmakta olan alveollerin aşırı gerilmesine neden olarak ventilatörle ilişkili akciğer hasarının oluşmasına ve geçici hipotansiyona neden olabilir. Kısa süreli olarak sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulanması başlangıçta oksijenasyonu iyileştiriyor görünmektedir, ancak bu etki geçici olabilir (262). Her ne kadar şiddetli hipoksemisi olan seçilmiş bazı hastalar yüksek PEEP'le birlikte uygulanan rekrutment manevralarından yarar görse de, tüm ARDS vakalarında olgularında rekrutment manevralarının kullanımını destekleyen deliller azdır (262). Kan basıncı ve oksijenasyon rekrutment manevrası sırasında monitörize edilmesi ve bu değişimlerde bozulma olursa rekrutment manevrasının sonlandırılması gerekmektedir.

Hipoksemik solunum yetmezliği ya da ARDS hastalarında yapılan birkaç küçük örneklem büyüklüğüne sahip çalışma ve bir geniş vaka serisinden oluşan çalışma, hastaların çoğunda prone pozisyon uygulamasıyla oksijenasyonda iyileşme sağlandığını göstermiştir (263-266). ARDS hastalarında ya da hipoksik solunum yetmezliği olan hastalarda yapılan hiçbir çalışma prone pozisyonunun mortaliteyi azalttığını göstermemiştir (267-270). Bir metaanalizden elde edilen sonuçlar, ağır hipoksemi vakalarında ve PaO₂/FIO₂ oranının ≤ 100 olduğu durumlarda prone pozisyonun potansiyel olarak faydalı olduğunu, ancak daha az şiddetli vakalarda olgularda yararının olmadığını düşündürmektedir (270). Prone pozisyonunun, supine pozisyonunda daha az görülen endotrakeal tüpün ve göğüs tüplerinin çıkması gibi potansiyel olarak hayatı tehdit edici komplikasyonlara yol açabilme ihtimali vardır (270).

Refrakter hipoksemiye tedavi etmek için kullanılan yüksek frekanslı ossilatuar ventilasyon (HFOV), airway pressure release ventilation (APRV), ECMO gibi diğer metodlar bu konuda tecrübesi olan merkezlerde hayat kurtarıcı tedavi olarak kullanılabilir (261, 271-74).

Inhalasyon yoluyla nitrik oksid kullanımı ARDS'li hastalarda mortalite hızını azaltmaz ve rutin olarak kullanılmamalıdır (275).

7. Mekanik ventilasyon uygulanan sepsis hastalarında aspirasyona engel olmak ve ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP) insidansını azaltmak için 30-45 derece baş elevasyonu önermekteyiz. (grade 1B).

Gereke: Yarı-oturma pozisyonunun VIP insidansını azalttığı tespit edilmiştir (276). Enteral beslenmenin VIP gelişme riskini artırdığı, enteral beslenen hastalar yarı-oturma pozisyonunda tutulduklarında %9'unda, supine pozisyonunda tutulduklarında %50'sinde VIP geliştiği gösterilmiştir (276). Ancak, bu çalışmada baş pozisyonu göde bir kez kontrol edilmiş, arzu edilen baş elevasyonu sağlanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir (276). Bir çalışmada supine ya da yarı-oturma pozisyonunda tutulan hastalarda VIP gelişme sıklığı farklı bulunmamıştır (277); yarı-oturma pozisyonunda tutulan hastalar sürekli olarak amaçlanan baş elevasyonu derecesinde olmamışlar ve supine pozisyonundakilerde çalışmanın 7. günü baş elevasyonu derecesi yarı-oturma grubundakilere yaklaşmıştır (277). Hastalar gerektiğinde prosedürler, hemodinamik ölçümler, ve hipotansiyon epizodları için düz yatabilirler. Hastalar supin pozisyondayken enteral beslenmemelidir.

8. Sepsis ile ilişkili ARDS vakalarının olgularının küçük bir grubunda non-invazif mekanik ventilasyon (NIMV), faydaları dikkatlice göz önüne alınarak ve faydaları risklerinden yüksek bulunuyorsa kullanılabilir (grade 2B).

Gereke: Entübasyona ihtiyaç olmamasının çok sayıda avantajı vardır; daha iyi iletişim kurulabilmesi, enfeksiyon insidansının düşük olması, ve sedasyon ihtiyacının azalması gibi. İki randomize kontrollü çalışmada başarılı bir şekilde kullanıldığında NIMV'nun akut solunum yetmezliklerinde prognozu olumlu yönde etkilediğini bildirmiştir (278,-279). Ancak yaşamı tehdit eden hipoksemisi olan hastaların ancak küçük bir yüzdesinde NIMV ile başarılı olunabilir (280,-281).

Sepsise bağlı ARDS vakalarında olgularında şayet hasta stabil hemodinamiyle düşük düzey basınç desteği ve PEEP uygulamalarına cevap veriyorsa, rahatsa, kolayca uyandırılabilirse, hava yolunu koruyabiliyor, sekresyonlarını temizleyebiliyorsa ve hastanın hızlı bir şekilde iyileşmesi bekleniyorsa NIMV düşünülmelidir (280,-281). Ancak entübasyon için eşik değerler düşük tutulmalıdır.

9. Bir weaning protokolünün olmasını ve aşağıdaki kriterler oluştuğunda mekanik ventilasyon uygulanan sepsis hastalarının mekanik ventilasyondan ayrılabilme potansiyellerinin değerlendirilmesi için düzenli olarak spontan solunum denemelerinin yapılmasını önermekteyiz; a. uyandırılabilir, b. hemodinamik olarak stabil (vazopressör almadan), c. yeni oluşmuş potansiyel olarak tehlikeli durum yok, d. düşük ventilatör desteği ve PEEP ihtiyacının olması, e. FiO2 ihtiyacının nazal kanül ya da maskeyle güvenli bir şekilde verilebilecek kadar azalması. Şayet spontan solunum denemesi başarılı olursa hastayı mekanik ventilatörden ayırma işlemi düşünülmelidir (grade 1A).

Gereke: Spontan solunum denemeleri düşük düzeyli basınç desteği, CPAP (≈5 cm H2O) ya da T parçası ile yapılır. Çalışmalar günlük spontan solunum denemelerinin seçilmiş hastalarda mekanik ventilasyon süresini azalttığını göstermiştir (282,283). Bu spontan solunum denemeleri, spontan uyanmayla birlikte yürütülmelidir (284). Spontan solunum denemelerinin başarılı sonlanması, mekanik ventilatörden erken dönemde ayrılma şansının yüksek olduğunu gösterir.

10. Sepsise bağlı ARDS vakalarında olgularında pulmoner arter kateterinin rutin kullanımını önermiyoruz (grade 1A).

Gereke: Her ne kadar pulmoner arter kateteri, hastanın volüm durumu ve kardiyak fonksiyonları hakkında değerli bilgiler sağlarsa da, bu fayda sonuçların yorumlanmasındaki farklılıklar (285-287), pulmoner arter oklüzyon basıncı ile klinik cevap arasında klinik korelasyonun olmayışı (288), kateterle yapılan ölçümlerin hastanın prognozunu olumlu etkileyecek şekilde kullanılamadığına güvenli bir strateji olmayışı (173) gibi sebeplerle gözlemlenebilir. Birisi şok ya da ARDS

olgularında (289), diğeri sadece ARDS olgularında (290) yapılmış iki çok merkezli randomize çalışma, PA kateterlerinin ARDS'de rutin kullanımının herhangi bir fayda sağlanmadığını göstermiştir. Benzer şekilde farklı tiplerdeki kritik hastalarda yapılan diğeri çalışmalarda da rutin PA kullanımının kesin bir faydası olduğu gösterilememiştir (291-293). İyi seçilmiş hastalar, sadece önemli tedavi kararlarının PA kateteri aracılığıyla yapılan direk ölçümlere göre alınacağı durumlarda, PA kateteri için uygun aday olabilirler (292-294).

11. Sepsise bağlı ARDS olgularında doku hipoperfüzyonunun delilleri yoksa konservatif sıvı stratejisini önermekteyiz (grade 1 C).

Gereke: ARDS'de pulmoner ödem gelişmesinin mekanizması artmış kapiller permeabilite, artmış hidrostatik basınç, ve azalmış onkotik basınçtır (295). Bazı küçük olgulara serisinden oluşan prospektif çalışmalarda kritik hastalığı ve ARDS'li olan hastalarda vücut ağırlığındaki artışın az oluşunun oksijenasyonu olumlu etkilediği ve mekanik ventilasyona bağlı kalma süresini kısalttığı gösterilmiştir (297,298). Konservatif sıvı tedavisinin uygulandığı ARDS'li hastalarda, sıvı tedavisini ayarlamak için klinik kriterlerle birlikte santral venöz kateter (SVB<4 mmHg) ya da pulmoner arter kateteri (pulmoner arter wedge basıncı <8 mmHg) kullanıldığında mekanik ventilasyon süresi ve YB'de kalma süresi azalmakta, böbrek yetmezliği sıklığı ya da mortalite oranları değişmemektedir (299). Bu strateji sadece tablo netleşmiş ARDS olgularında uygulanmıştır; bu hastaların bir kısmı şok tablosundadır, konservatif sıvı stratejisi sadece şok periyodları dışında uygulanmıştır.

12. Bronkospazm gibi spesifik indikasyonların olmadığı durumlarda sepsise bağlı ARDS olgularında β2 agonistlerin kullanılması önerilmez (grade 1B).

Gereke: Sepsise bağlı ARDS olgularında sıklıkla vasküler permeabilitede artış görülür. Preklinik çalışmalar ve ilk klinik çalışmalardan elde edilen veriler β2-adrenerjik agonistlerin alveoler ödemin rezorbsiyonunu hızlandırabileceği izlenimini vermektedir (300). İki randomize klinik çalışmada β2 agonistlerin ARDS'li hastalardaki etkisi araştırılmıştır (301,302). Bu çalışmalardan birinde 282 ARDS hastasında aerosol şeklinde albuterol uygulaması ve plasebo karşılaştırılmıştır ve çalışma "futilite" prensibi gereğince durdurulmuştur (301). Albuterol alan hasta grubunda çalışmanın 2. gününde daha yüksek kalp hızı saptanmış ve bu grupta ventilatör ihtiyacı duyulmayan gün sayısında (hasta sağ ve ventilatöre bağlı değil) azalma eğilimi saptanmıştır (301). Albuterol grubunda hastanede ölüm oranı %23 iken, plasebo grubunda %17,7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların yarısından fazlasında ARDS sebebi pulmoner ya da nonpulmoner orijinli sepsis olarak belirlenmiştir (301).

Intra-venöz (IV) salbutamolün ARDS'de etkinliği BALTI-2 çalışmasında test edilmiştir (302). Bu çalışmada 326 ARDS hastası (251'i pulmoner ya da nonpulmoner sepsise bağlı olmak üzere) randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. 7 Yedi gün süreyle gruplardan birisine İV 15 µg/kg salbutamol (ideal vücut ağırlığına göre), diğeri plasebo verilmiştir. Salbutamol ile tedavi edilen grubun 28 gün içindeki mortalite oranlarının plasebo grubuna göre yüksek (%34 ve %23, sırasıyla; RR, 1,4, %95 CI: 1,03-2,08) olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır (302). β2 agonistlerin bronkospazm ya da hiperkalemi tedavisi gibi spesifik indikasyonları olabilir. Bu durumların yokluğunda, sepsise bağlı ARDS olgularının tedavisinde, β2 agonistlerin ne İV ne de aerosol formlarında kullanılmasını önermemekteyiz.

P. Sepsiste Sedasyon, Analjezi ve Nöromusküler Blokaj

1. Mekanik ventilasyon uygulanan sepsis olgularında, spesifik titrasyon hedefleri koyularak, gerek devamlı gerekse aralıklı sedasyonun asgariye indirilmesini önermekteyiz (grade 1 B).

Gereke: Gittikçe artan sayıda delil, mekanik ventilasyon uygulanan kritik hastalarda sedasyonun sınırlandırılmasının mekanik ventilasyon süresini, yoğun bakım ve hastanede yatış sürelerini

kısalttığını göstermektedir (303-305). Her ne kadar sedasyonu sınırlandıran çalışmalar çeşitli teşhislerle YB'de yatan kritik hastalardan oluşan karma bir hasta popülasyonunda yapılmışsa da, septik hastaların bu yaklaşımdan yarar görmeyeceğini farzetmek için çok az sebep vardır (305). Sedasyon uygulamalarını bir protokole göre yapmak sedasyonu sınırlamak için kullanılan metodlardan birisidir ve bir randomize kontrollü klinik çalışmada bir protokole göre uygulanan sedasyonun, geleneksel yöntemle kıyaslandığında mekanik ventilasyonun süresini, yatış süresini ve trakeotomi sıklığını azalttığı gösterilmiştir (305). Sedasyondan kaçınmak diğer bir stratejidir. 250 İki yüz elli kritik hastada yapılan yeni bir gözlemsel çalışmaya göre mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda derin sedasyon sıkırtı (306). Bir randomize kontrollü klinik çalışmaya göre İV morfin bolus dozları uygulanan hastalar morfine ilave olarak sedasyon amacıyla propofol ve midazolam alan hastalara göre daha kısa süre mekanik ventilatör ihtiyacı duymakta, YB'de ve hastanede daha kısa süre kalmaktadırlar (307). Ancak, çalışma grubunda (sadece İV morfin alan grup) daha fazla ajite deliryum gözlenmektedir. Her ne kadar spesifik olarak sepsis hastalarında yapılan çalışmalar olmasa da, çeşitli çalışmalarda aralıklı sedasyon uygulaması, sedasyona günlük olarak ara verilmesi, ve önceden belirlenen hedeflere göre sedasyonun titre edilerek verilmesi gibi uygulamaların mekanik ventilasyon süresini azalttığı gösterilmiştir (284,305,308,309). Nöromüsküler blokör ajan (NMBA) verilen hastalar sedasyonun kesilmesi açısından kişisel bazda değerlendirilmelidir, zira nöromüsküler blokörlerin sedatif ajanların kesilmesinden önce antagonize edilmeleri gerekir. Mekanik ventilasyon uygulanan kritik hastalarda aralıklı ya da devamlı sedasyon uygulamalarını karşılaştıran bir gözlemsel çalışmaya göre devamlı sedasyon alan hastaların mekanik ventilatöre bağlı kalma süreleri, YB ve hastanede kalış süreleri daha uzundur (310).

Klinik çalışmalarda devamlı uygulanan sedatif ajan infüzyonlarının günlük olarak kesilmesinin etkileri araştırılmıştır. Mekanik ventilasyon uygulanan 128 erişkin hastayı kapsayan prospektif, randomize kontrollü çalışma devamlı intravenöz sedasyon uygulanan hastalarda hergün belirli bir süre sedatif ajan infüzyonuna ara verilmesinin (hasta uyanıncaya kadar) mekanik ventilasyon ve YB'de kalış süresini azalttığını göstermiştir (283). Her ne kadar hastalar çalışma süresince devamlı sedasyon alsalar da her gün belirli bir süre sedasyona ara verilmesi ve hastanın uyanması sedasyonun titre edilmesine izin vermiş, sedasyon bir bakıma aralıklı uygulanmıştır. İlave olarak, spontan uyanma ile birlikte spontan solunum periyodlarının birlikte uygulandığı durumlarda mekanik ventilasyon süresi, YB'de ve hastanede kalış süresi ve 1 senelik mortalite azalmaktadır (284). Çok yakında yayınlanan, çok merkezli, mekanik ventilasyon uygulanan dahili ya da cerrahi 423 kritik hastayı kapsayan, randomize bir çalışmada gruplardan birisine bir protokole göre sedasyon uygulanmış, diğer gruba ise aynı şekilde protokole göre sedasyon uygulanmış ve sedasyona hergün belli sürelerle ara verilmiştir (311). Gruplar arasında mekanik ventilasyon süresi ve yatış süresi açısından fark yokken, sedasyona günlük olarak ara verilen grupta daha fazla opioid ve benzodiazepin kullanılmış, ve hemşirelerin iş yükünde artış ortaya çıkmıştır (311). Ayrıca, randomize, prospektif, kör, gözlemsel bir çalışmaya göre her ne kadar mekanik ventilasyon uygulanan kritik hastalarda miyokard iskemisi sık görülse de sedasyona günlük olarak ara verilen grupta miyokard iskemisi sıklığı artmamaktadır (312). Sedasyon yaklaşımından bağımsız olarak erken fiziksel rehabilitasyonun sağlanması amaçlanmalıdır (313).

2. Şayet mümkünse, uzun süreli nöromüsküler blokaj gelişmesi riski nedeniyle, ARDS'nin gelişmediği septik hastalarda NMBA'dan kaçınılmasını öneriyoruz (Öneri derecesi 2C). NMBA'nın verilmesi gerekiyorsa, gerektiğinde aralıklı doz uygulaması ya da train-of-four modeli uyarılarla nöromüsküler blokajın derinliği monitorize edilerek devamlı infüzyon şeklinde uygulama yapılmalıdır (grade 1C).

3. Erken dönem, sepsise bağlı ARDS tablosunda olan ve PaO₂/FiO₂ oranı <150 olan hastalarda kısa süreli (≤48 saat) NMBA uygulamasını önermekteyiz (grade 2C).

Gerekeç: Her ne kadar NMBA'lar kritik hastalarda sık kullanılsalar da, YB'deki rolleri iyi tanımlanmamıştır. NMBA'nın kritik hasta grubunda mortaliteyi ve majör morbiditeyi azalttığına dair delil yoktur. Ayrıca NMBA'nın özellikle septik hastalarda kullanımını araştıran herhangi bir çalışma yoktur.

NMBA'nın YB'de kullanımı için en sık endikasyon mekanik ventilasyona yardımcı olmaktır (314). Uygun kullanıldıklarında bu ajanlar göğüs duvarı kompliansını iyileştirebilir, respiratuar uyumsuzluğa engel olur, maksimum hava yolu basıncını azaltırlar (315). Kas paralizisi solunum işini ve solunum kaslarının kan akımını azaltarak oksijen tüketimini azaltabilir (316). Ancak şiddetli sepsis hastalarında yapılan randomize, plasebo kontrollü, klinik bir çalışmaya göre, derin nöromüsküler blokaj sırasında oksijen sunumunda, oksijen tüketiminde ve gastrik intramusküler pH'da iyileşme gözlenmemiştir (317).

Yeni bir randomize klinik çalışmada erken dönem ARDS tablosunda olan ve PaO₂/FiO₂ oranı <150 olan hastalarda, devamlı sisatrakuryum infüzyonu alan grupta plasebo alan gruba göre sağkalım hızları daha yüksek ve organ yetmezliği gelişmeyen gün sayısı daha fazla bulunmuş, YB-kaynaklı güçsüzlük insidansı ise artmamıştır (318). Araştırmacılar train-of-four monitörizasyonu yapmadan yüksek ve sabit dozda sisatrakuryum kullanmışlardır ve plasebo grubundaki hastaların yarısı en az tek doz NMBA almışlardır. Başka bir NMBA'nın benzer etkiler gösterip göstermeyeceği bilinmemektedir. Her ne kadar, bu çalışmaya dahil edilen hastaların çoğu sepsis kriterlerini karşılıyor görünse de, sepsis hastalarında da benzer sonuçların görülüp görülmeyeceği konusu kesin değildir. Ek dijital içerik 5 (<http://links.www.com/CCM/A615>)'de NMBA'nın ARDS'de kullanımı ile ilgili delillerin GRADEpro özeti tablo halinde görülmektedir.

Bazı olgu serileri ve prospektif, gözlemsel çalışmalar kritik hasta popülasyonunda NMBA kullanımı ile nöropati ve miyopati arasında bir ilişki olduğunu telkin etmektedir (315,319-322). Ancak NMBA'nın nöropati ve miyopatiye hangi mekanizma ile katkıda bulunduğu bilinmemektedir. Her ne kadar septik hasta popülasyonuna özgü çalışmalar yoksa da, mevcut bilgiler ışığında, uygun sedasyon ve analjezi ile sağlanamayan açık bir endikasyon olmadıkça, NMBA'nın kullanılmaması daha akıllıca görünmektedir (315).

Sadece bir prospektif, randomize kontrollü çalışma YB hastalarında periferik sinir stimülasyonu ile standard klinik değerlendirmeyi karşılaştırmıştır. Rudis ve ark. (323) nöromüsküler blokaj gerektiren 77 kritik hastayı randomize ederek iki gruba ayırmış ve hastalar train-of-four stimülasyonu ya da klinik değerlendirmeyle (kontrol grup) vekuronyum almışlardır. Periferik sinir stimülasyonu grubunda kontrol grubuna göre daha az NMBA kullanılmış, nöromüsküler blokaj ve spontan solunum daha hızlı geri dönmüştür. Nonrandomize gözlemsel çalışmalara göre periferik sinir stimülasyonu NMBA'nın etkisinin ortadan kaldırılmasını hızlandırmaktadır ya da etkisi yoktur (324, 325).

Nöromüsküler monitorizasyon, nöromüsküler fonksiyonun iyileşmesini hızlandırıyor, ve kısa sürede entübasyona olanak sağlıyor görünmektedir. Her ne kadar formal olarak çalışılmasa da, maliyeti düşürme açısından (NMBA'nın total dozunda azalma ve kısa entübasyon zamanı nedeniyle) potansiyel bir faydası da olabilir.

Q. Glukoz Kontrolü

1. Şiddetli sepsis hastalarında, iki ardışık kan glukoz düzeyi ölçümlerinde kan glukozunun >180 mg/dL olması durumunda insülin başlamak üzere kan glukozunun kontrolü için bir protokol uygulanmasını önermekteyiz. Bu yaklaşımda kan glukoz düzeyinin üst limiti ≤110 mg/dL yerine ≤180 mg/dL olmalıdır (grade 1A).

2. Kan glukoz düzeyi kan glukozu ve insülin infüzyon hızları stabil olana kadar her 1-2 saat'te, daha sonra her 4 saatte bir ölçülmeli (grade 1C).

3. Hasta başı ölçüm cihazlarıyla kapiller kan örneğinden yapılan glukoz düzeyi ölçümleri, arteriyel kan ya da plazma glukoz düzeylerini

doğru yansıtmayabileceği için, bu yöntemle elde edilen sonuçlar konusunda dikkatli olunmalıdır (UG).

Gereke: Bir geniş seriden oluşan randomize kontrollü, tek merkezli, çoğunlukla kardiyak cerrahi YB hastalarının dahil edildiği çalışmada kan glukoz düzeyinin 80-110 mg/dL arasında tutulması hedeflenmiş ve yoğun intravenöz insülin (Leuven protokolü) uygulanmıştır (326). YB mortalitesinde azalma saptanmıştır (326). Leuven protokolünün etkisini araştıran ikinci randomize kontrollü çalışmaya 3 dahili YB katılmış ve bu ünitelerde en az 3 gün yatması beklenen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ancak, Leuven protokolü ile mortalitede azalma gözlenmemiştir (327). Bu çalışmalardan (326,327) ve bir önceki "sepsiste sağkalım" (7) kılavuzundan sonra birkaç randomize kontrollü çalışma (128, 328-332) ve metaanaliz (333-337) yayınlanmıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda dahili ve cerrahi hastalardan oluşan karma hasta popülasyonu kullanılmış ve yoğun insülin tedavisinin mortaliteyi önemli oranda azaltmadığı saptanmıştır (128,328-332). Buna karşılık NICE-SUGAR çalışması yoğun insülin tedavisi ile mortalitede artış saptamıştır (331). Tüm çalışmalar (128, 326-332), yoğun insülin protokolü ile çok daha yüksek oranda şiddetli hipoglisemi (≤ 40 mg/dL) insidansı (%6-29) rapor etmiştir. Birkaç meta-analiz yoğun insülin tedavisinin cerrahi, dahili ya da karma YB hastalarında mortaliteyi azaltmadığını göstermiştir (333, 335, 337). Griesdale ve ark. 'ı (334) yaptıkları meta-analizde, 2001'de van den Berghe ve ark.'ı (326) tarafından yapılan çalışmalar arası karşılaştırma yöntemini kullanarak, yoğun insülin tedavisinin cerrahi yoğun bakım hastalarında yararlı olduğunu (RR, 0,63 ([0,44-0,9])) göstermişlerdir. Ancak Friedrich ve ark.'nın (336) yaptıkları meta-analiz ise, çalışma içi karşılaştırma yöntemini kullanarak, karma YB'de yatan cerrahi hastalarda yoğun insülin tedavisinin yararlı olmadığını (RR, 0,99 ([0,822-1,11])) ve cerrahi hastaların herhangi bir alt grubunun yoğun insülin tedavisinden yarar görmediğini göstermiştir. Enterasan olarak randomize kontrollü çalışmalarda yoğun insülin tedavisini yararlı bulanlar (326,327), yoğun insülin tedavisini karşılaştırdıkları kontrol grubunda kan glukoz düzeyini yüksek tutmuşlardır (180-200 mg/dL) (OR, 0,89 ([0,73-1,09])). Yoğun insülin tedavisini yararlı bulmayan çalışmalarda (330-332) ise kontrol grubunda kan şekeri (108-180 mg/dL) arasında tutulmuştur (OR, 1,14 ([1,02-1,26])). Bakınız Ek Dijital İçerik 6 (<http://links.lww.com/CCM/A615>).

İnsülin tedavisinin başlanması için kan glukozunun eşik değerinin 180 mg/dL olarak kabul edilmesinin temeli NICE-SUGAR çalışmasından elde edilen veriler nedeniyle (331). NICE-SUGAR'da insülin tedavisine başlama ve kesme için eşik değer olarak 180 mg/dL olarak kabul edilmiştir. NICE-SUGAR çalışması bugüne kadar YB hastalarında kan glukoz kontrolü ile ilgili yapılan en geniş, en ilgi çekici çalışma olup, çok sayıda YB'niin yanında çok sayıda hastane ve genel hasta popülasyonunu da kapsar. Amerikan Klinik Endokrinolojistler Derneği, Amerikan Diabet Derneği, Amerikan Kardiyoloji Derneği, Amerikan Yoğun Bakım Derneği'ni kapsayan tıbbi organizasyonlar hastanede yatan hastaların glisemik kontrolleri için konsensus açıklaması yayınlamışlardır (338-341). Bu açıklamalarda genellikle kan glukoz düzeyinin 140-180 mg/dL arasında tutulması gerektiği bildirilmiştir. Kan glukoz düzeyinin 140-180 mg/dL ile 110-140 mg/dL arasında tutulması arasında fark olduğuna dair yeterli delil olmadığı için kan şekerinin üst limiti ≤ 180 mg/dl olarak belirlenmiştir. Kan şekeri için alt limit belirlenmemiş, hipoglisemiden kaçınılması gerektiği belirtilmiştir. Tedavi hiperglisemiden (>180 mg/dL), hipoglisemiden ve kan şekeri düzeyindeki aşırı dalgalanmalardan kaçınmak şeklinde olmalıdır. Nütrisyonun kesilmesine rağmen insülin infüzyonunun devamı hipoglisemi açısından risk faktörü olarak belirlenmiştir (332). Dengeli nütrisyon, hipoglisemi riskini azaltabilir (342). Birkaç çalışma kan şekeri düzeyindeki dalgalanmaların mortalite açısından önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (343-345). Diabetik hastalarda hiperglisemi ve glukoz düzeyindeki dalgalanmalar nondiabetik hastalardakinin aksine mortalite ile ilişkili görünmemektedir (346,347).

Kullanılan ölçüm cihazının tipi ve modeli, kullanıcının tecrübesi, ve hastaya bağlı bazı faktörler (hematokrit, PaO₂ ve ilaçlar), hasta başı ölçüm cihazlarıyla kapiller kan örneğinden yapılan glukoz düzeyi ölçümünün doğruluğunu etkileyebilir (348). Hastabaşı ölçüm cihazlarıyla kapiller kan örneğinden elde edilen plazma glukoz düzeyi ölçümünün kan glukoz düzeyi normal sınırlardayken doğru olmayabileceği gibi, özellikle de hiperglisemik (351) ve hipoglisemik (349, 351) durumlarda, hipotansif hastalarda (352) ya da katekolamin alanlarda (353) yanlış sonuç verdiği, sıklıkla gerçek glukoz düzeyinden yüksek değerler verdiği tespit edilmiştir (349, 350). Kritik hastalar için hazırlanmış 12 farklı insülin infüzyon protokolünün incelenmesi sonucunda protokoller arasında doz önerilerinin ve hedeflenen glukoz düzeyinin oldukça farklı olduğu saptanmıştır (354). İntravenöz insülinin optimal dozu konusunda konsensus olmayışı protokollerin geliştirildiği ve test edildiği hasta popülasyonuna ilişkin farklılıklar (hastalık şiddeti, cerrahi ya da dahili hasta), pratik uygulamalardaki farklılıklar (nütrisyon yöntemleri, IV dekstroz uygulaması, v.b.) nedeniyle olabilir. Ayrıca, bazı protokoller, diğerlerinden daha etkili olabilir, farklı protokollerle rapor edilen hipoglisemi hızlarının farklı oluşu da bu görüşü destekler (128, 326-333). Birkaç çalışma kompütereye dayalı algoritmaların daha sıkı glisemik kontrol sağladığı, hipoglisemi riskinin daha düşük olduğunu düşündürmektedir (355,356). Kan glukoz düzeyinin kontrolü için efektif, güvenilir, doğruluğu teyid edilmiş protokollerin geliştirilmesi ve şiddetli sepsis popülasyonundaki değişkenliği tespit etmek için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

R. Renal Replasman Tedavisi

1. Devamlı renal replasman tedavisi (CRRT) ve aralıklı diyaliz tedavilerinin şiddetli sepsis ve akut böbrek yetmezliği tablosundaki hastalarda kullanıldıklarında benzer kısa süreli sağkalım oranları sağladıkları için eş değer olduklarını düşünmekteyiz (grade 2B).

2. Devamlı tedavileri, hemodinamik olarak stabil olmayan sepsis hastalarında sıvı dengesinin sağlanmasını kolaylaştırmak açısından önermekteyiz (grade 2D).

Gereke: Her ne kadar bir çok non-randomize çalışma devamlı metodlarla sağkalım sıklığında istatistiki önemi olmayan bir yükselme rapor etse de (357-364), iki meta-analiz (365,366) devamlı ve aralıklı renal replasman tedavileriyle hastane mortalitesinin değişmediğini göstermiştir. Sadece randomize kontrollü çalışmalar analiz edildiğinde de benzer şekilde renal replasman tedavilerinde bir modalite diğerine üstün bulunmamaktadır (366). Bugüne kadar yayınlanan 5 prospektif randomize kontrollü çalışmanın (367-371) dördünde (368-371) devamlı ve aralıklı tedavilerle mortalitenin farklı olmadığı gösterilmiş, birisinde ise devamlı tedavi grubunda daha yüksek mortalite saptanmıştır (367). Ancak bu çalışmada (367), dengesiz randomizasyon nedeniyle devamlı tedavi grubundaki hastaların çalışma başlangıcındaki hastalık şiddetinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çok değişkenli model kullanılarak hastalık şiddeti açısından gruplar eşitlendiğinde gruplar arasında mortalite açısından fark bulunmamıştır (367).

Kritik hastalarda renal replasman tedavisi modlarını karşılaştıran çoğu çalışmalar küçük örneklem büyüklüğüne sahip ve bazı majör metodolojik eksiklikleri olan çalışmalardır (randomizasyonun yetersiz oluşu, çalışma süresince çalışma protokolünün modifiye edilmesi, farklı tip renal replasman tedavilerinin kombine kullanılması, az sayıdan oluşan heterojen grupların çalışmaya dahil edilmesi, vb.). En yeni ve en geniş seriden oluşan çalışma (371) 360 hastayı kapsamaktadır ve devamlı ve aralıklı tedavi grupları arasında sağkalım açısından fark bulunmadığını tespit etmiştir. Üstelik renal replasman ihtiyacından bağımsız olarak sepsiste devamlı tedavilerin kullanımını destekleyen bir delil yoktur.

Hemodinamik tolerans açısından da devamlı tedavilerin daha iyi tolere edildiğine dair delil yoktur. İki prospektif çalışma (369,372) devamlı tedaviye daha iyi hemodinamik tolerans gerçekleştirdiğini,

ancak rejyonel perfüzyonda bir gelişme gözlenmediğini (372), sağkalım sıklığının değişmediğini bildirmişlerdir (369). Dört diğer prospektif çalışmaya göre, devamlı ya da aralıklı tedavi kullanımıyla ortalama arter basınçları arasında önemli fark oluşmamakta, iki yöntemle de sistolik kan basıncında benzer düşme gözlenmektedir (368,370,371,373). İki çalışma devamlı tedavi metoduyla sıvı balansı sağlama oranının daha yüksek olduğunu rapor etmiştir (367,369). Özet olarak, sepsisli hastalarda gelişen akut böbrek yetersizliği için belli bir replasman tedavisi modunu kuvvetle önermek için deliller yetersizdir.

Devamlı renal replasman tedavisinde dozun etkisini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir (374,375). Bu çalışmaların hiçbiri spesifik olarak sepsis hastalarında yürütülmemiştir. Her ne kadar sonuçlar ağırlıklı olarak renal replasman tedavisinde yüksek dozun prognoz açısından daha iyi olduğunu düşündürse de, bu sonuçlar genellenemez. Renal replasman tedavisinde dozu karşılaştıran iki geniş seriden oluşan, çok merkezli, randomize çalışmada (Acute Renal Failure Trial Network in the United States ve Renal Replacement Therapy Study in Australia and New Zealand) daha agresif renal replasman tedavisinin daha yararlı olduğu gösterilememiştir (376,377). Devamlı replasman tedavisi için tipik doz 20-25 mL/kg/saat effluent volümü oluşturacak şekilde olmalıdır.

S. Bikarbonat Tedavisi

1. Hipoperfüzyona bağlı laktik asidemide $pH \geq 7,15$ olduğunda hemodinamiyi iyileştirmek ya da vasopressör ihtiyacını azaltmak için sodyum bikarbonat verilmesini önermemekteyiz (grade 2B).

Gerekçe: Her ne kadar bikarbonat tedavisi permisif hiperkapni uygulamasında bazı koşullarda tidal volümü sınırlamak için kullanılabilirse de (Bakınız, ARDS'de mekanik ventilasyon), sepsiste hipoperfüzyona bağlı laktik asidemide bikarbonat kullanımını destekleyen deliller yoktur. İki kör, çapraz, randomize kontrollü çalışma eşdeğer molaritede serum fizyolojik ve bikarbonat uygulamasının laktik asidemide hemodinamik değişkenler ve vazopressör ihtiyacına üzerine farklı etki göstermediğini saptamıştır (378, 379). Bu çalışmalarda pH 'sı $\leq 7,15$ olan hasta sayısı azdı. Bikarbonat infüzyonu sodyum ve sıvı yüklenmesine, laktat ve $PaCO_2$ 'de artışa, ve serum iyonize kalsiyumunda azalmaya neden olmaktadır, fakat bu değişikliklerin prognoza etkisi kesin değildir. Sodyum bikarbonat tedavisinin düşük pH 'da hemodinamiye ve vazopressör ihtiyacına ve herhangi bir pH 'daki prognoza etkisi bilinmemektedir. Bikarbonat infüzyonunun prognoza etkisini araştıran hiçbir çalışma yoktur.

T. Derin Ven Trombozu Profilaksisi

1. Şiddetli sepsis hastalarında venöz tromboemboliye (VTE) karşı günlük farmakoprofilaksi uygulamasını önermekteyiz (grade 1B). Bunun, günlük subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile (grade 1B, günde 2 kez nonfraksiyone heparin uygulaması ile karşılaştırıldığında ve grade 2C, günde 3 kez anfraksiyone heparin uygulaması ile karşılaştırıldığında) sağlanmasını önermekteyiz. Kreatin klirensi <30 ml/dk ise dalteparin kullanımını (grade 1A) ya da renal metabolizma oranı düşük olan başka bir DMAH (grade 2C), ya da anfraksiyone heparin (grade 1A) kullanımını önermekteyiz.

2. Şiddetli sepsisteki hastalara mümkün olduğunda venöz VTE profilaksisi için farmakolojik tedavi ve aralıklı pnömatik kompresyon sağlayan cihazların birlikte uygulanmasını önermekteyiz (grade 2 C).

3. Heparin kullanımının riskli olduğu hastalara (trombositopeni, şiddetli koagülopati, aktif kanama, yeni geçirilmiş intraserebral hemoraji, vb.) farmakoprofilaksi uygulanmamasını önermekteyiz (grade 1B). Bu durumlarda, kullanımları için bir kontraendikasyon olmadığı takdirde, mekanik profilaktik tedavi önlemlerinin uygulanmasını (basıncı kompresyon çorabı ya da aralıklı kompresyon yapan cihazlar) önermekteyiz (grade 2C). Risk azaldığında farmakoprofilaksinin başlanmasını önermekteyiz (grade 2 C).

Gerekçe: YB hastaları VTE açısından risk altındadırlar (380). Şiddetli sepsis hastalarının genel YB popülasyonuna göre benzer ya da daha yüksek risk taşıdığını düşünmek mantıklıdır. Sepsis hastalarında VTE'nin sonuçları (hali hazırda hemodinamik açıdan stabil olmayan hastada artmış potansiyel fatal pulmoner emboli riski nedeniyle) fatal olabilir. Bu nedenle VTE profilaksisi, güvenli ve etkili bir şekilde yapılabilirse, yapılması yüksek derecede önerilir. Profilaksi genellikle etkilidir. Özellikle 9 plasebo kontrollü randomize çalışmada akut hastalıkta (karma hasta grubundan oluşan) VTE profilaksisinin etkilerini araştırılmıştır (381-389). Tüm çalışmalar DVT ve pulmoner emboli görülme sıklığında azalma saptamış ve bu sonuçlar yapılan meta-analizle de desteklendi (390,391). Bu nedenle VTE profilaksisini destekleyen yeterince güçlü deliller mevcuttur (grade 1A). Bu çalışmalara dahil olan hastaların %17'sinin enfeksiyon/sepsis tanısı olduğu saptanmıştır. Bir çalışma sadece YB hastalarında yapılmıştır ve hastaların %52'sinin enfeksiyon ya da sepsis hastası olduğu belirlenmiştir. Genel, akut hasta popülasyonundan elde edilen sonuçların kritik hastalara ve sepsis hastalarına uygulandığı durumlarda delillerin gücü azalmaktadır. Etki belirgin, veri güçlü olduğu için sonuçların kritik hastaya uyarlanması ile bir miktar öneri derecesi düşürülerek 1B düzeyine getirilmiştir. Hastaya DVT profilaksisi uygulamanın riski düşük, ucuz olup verilmemesinin bedeli ağır olduğu için öneri derecesi yüksektir (1).

Nasıl profilaksi uygulanacağına karar vermek daha güçtür. Kanada Yoğun Bakım çalışma grubu nonfraksiyone heparin (5000 IU, 2 x1) ile DMAH (dalteparin, 5000 IU, 1x1 ve 2. enjeksiyon olarak plasebo) karşılaştırmıştır (392). Asemptomatik DVT açısından iki grup farklı bulunmamıştır (hazard oranı, 0,92; %95 CI:0,68-1,23; $p=0,57$), fakat toraks BT'si, yüksek olasılıklı ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, ya da otopsi ile saptanan pulmoner emboli sıklığı DMAH grubunda önemli oranda düşük bulunmuştur (hazard oranı, 0,51; %95 CI, 0,30-0,88; $p=0,01$). Çalışma DMAH'ın diğer formları için bir yorum getirmemektedir. Bu çalışma DMAH'ın (dalteparin) günde iki kez verilen nonfraksiyone heparine tercih edilmesini gerektiğini düşündürmektedir. Çalışma septik hastaları da kapsadığı için dalteparinin günde iki kez kullanılan nonfraksiyone heparine üstünlüğü kritik hasta ve muhtemelen sepsis hastası için de geçerlidir. Benzer şekilde bir meta-analizde genel, dahili akut hasta popülasyonunda günde iki doz nonfraksiyone heparin kullanımı günde üç doz nonfraksiyone heparin kullanımı ile karşılaştırılmıştır (393). Nonfraksiyone heparinin günde 3 doz olarak uygulanması VTE'yi önlemede daha etkilidir, ancak günde iki dozla daha az kanama görülmektedir (393). Gerek kritik hastalar gerekse sepsis hastaları çalışmaya dahil edilmişlerdir, ancak bunların sayıları net değildir. Gene de akut dahili hasta grubunda nonfraksiyone heparinin günde 2 doz yerine 3 doz olarak kullanımını destekleyen delillerin kalitesi yüksektir (A). Halbuki DMAH kullanımını günde 2 doz nonfraksiyone heparin kullanımı ile karşılaştıran, ya da günde 2 ya da 3 doz nonfraksiyone heparin kullanımını birbiriyle karşılaştıran çalışmalardan elde edilen sonuçların sepsis hastalarına ekstrapolasyonu delillerin gücünü azaltır. Sepsis hastalarında ya da kritik hastalarda direkt olarak DMAH kullanımını günde 3 doz nonfraksiyone heparin kullanımı ile karşılaştıran, ya da günde 3 doz nonfraksiyone heparin kullanımını 2 doz nonfraksiyone heparin ile karşılaştıran bir veri mevcut değildir. Bu nedenle sepsis hastalarında DMAH'ın günde 3 doz olarak uygulanan nonfraksiyone heparine üstün olduğunu, ya da günde 3 doz olarak uygulanan nonfraksiyone heparinin günde 2 kez uygulanan nonfraksiyone heparine üstün olduğunu söylemek mümkün değildir. Bu durum delillerin kalitesini ve dolayısıyla öneri derecesini düşürür.

Douketis ve ark., akut böbrek hasarı olan ve 4-14 günler arası VTE profilaksisi için günde bir kez 5000 IU dalteparin alan hastalarda en az bir kez antifaktör Xa ölçümü yapmışlardır (394). Hiçbir hastada bio-akümülyasyon (en düşük anti-faktör Xa düzeyi $<0,06$ IU/mL) görülmemiştir. Majör kanama sıklığı, diğer ajanlarla yapılan çalışmalarda rapor edilen oranlardan bir miktar fazla bulunmuştur ancak diğer çalışmaların çoğunda kanama riskinin yüksek olduğu bilinen

kritik hasta popülasyonu dahil edilmemiştir. Daha fazlası, kanama sıklığı ile en düşük anti faktör- XA düzeyi arasında bir korelasyon belirlenmemiştir (394). Bu nedenle, akut böbrek yetmezliği olan kritik hastalarda dalteparinin kullanılmasını önermekteyiz (A). Diğer DMAH'ler hakkında yeterli veri yoktur. Dolayısıyla belki de diğer formlardan kaçınılmalı, ya da kullanılırsa da anti-faktör XA düzeyleri monitorize edilmelidir (grade 2C). Nonfraksiyone heparin renal yoldan atılmaz ve kullanımı güvenlidir (grade 1A).

Mekanik metodlar (aralıklı kompresyon cihazları ve basınçlı kompresyon çorabı) antikoagülasyonun kontrendike olduğu durumlarda önerilir (395-397). Altısı randomize kontrollü çalışma olmak üzere, 11 çalışmadan oluşan, "Cochrane Library" de de yayınlanmış bir meta-analiz, farmakolojik ve mekanik profilaksinin kombine uygulanmasının, DVT'nin önlenmesinde bu yöntemlerin tek tek uygulanmasına göre daha etkili olduğunu ve pulmoner embolizmin önlenmesinde de sadece kompresyon cihazı uygulanmasına göre daha etkili olduğunu göstermiştir (398). Bu analiz, ortopedik, pelvik, kardiyak cerrahi sonrası profilaksi uygulamalarını araştıran çalışmalara dayanır, kritik hasta ya da sepsis hastalarına odaklanmaz. İlave olarak farmakolojik tedavi amacıyla nonfraksiyone heparin, DMAH, aspirin ve varfarin gibi değişik tipte ilaçlar kullanılmıştır. Mamafih, kompresyon cihazlarını kullanmanın riskinin düşük olması, çoğu olguya için kombine tedaviyi önermemize neden olmuştur. Çok yüksek riskli hastalarda DMAH, nonfraksiyone heparine tercih edilir (392,399-401). Heparin alan hastalar heparine bağlı trombositopeni gelişme ihtimali nedeniyle monitörize edilmelidirler. Bu öneriler Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Koleji'nin geliştirdiği önerilerle uyumludur (402).

U. Stres Ülser Profilaksisi

1. Kanama riski olan şiddetli sepsis ya da septik şok tablosundaki hastalarda H2 reseptör blokleri ya da proton pompa inhibitörü kullanarak stres ülser profilaksisi uygulamasını önermekteyiz (grade 1B).

2. Stres ülser profilaksisi için H2 reseptör blokerinden ziyade proton pompa inhibitörünü önermekteyiz (grade 2C).

3. Risk faktörü taşımayan hastalara profilaksi yapılmamalıdır (grade 2B).

Gereke: Her ne kadar spesifik olarak sepsis hastalarında yapılmış çalışmalar yoksa da stres ülser profilaksisinin üst GIS kanamasını önlemedeki faydasını teyid eden çalışmalar, %20-25'i sepsis hastası olan genel yoğun bakım hasta popülasyonunda yapılmıştır (403-406). Ayrıca, GIS kanaması için risk faktörleri (koagülopati, en az 48 saat süreyle mekanik ventilasyon, muhtemelen hipotansiyon) sıklıkla şiddetli sepsis ve septik şok hastalarında mevcuttur (407,408). Bu risk faktörlerini taşımayan hastaların klinik olarak önemli kanama geçirmesi ihtimali pek mümkün değildir (%0,2, %95 CI, 0,02-0,5) (407). Gerek eski gerekse yeni meta-analizler, stres ülser profilaksisinin sağkalım sıklığını azaltmasa da klinik olarak önemli GIS kanamasında azalma sağladığını göstermektedir (409-411). Kar-zarar hesabı yapılarak, GIS kanamasının önlenmesinin faydaları ile yükseltilmiş mide pH'sının VIP ve C. difficile enfeksiyonuna neden olma potansiyelleri (kanıtlanmamış) karşılaştırılarak karar verilmelidir (409,412,413) (Bakınız, Ek dijital içerik 7 ve 8 [http://links.lww.com/CCM/A615]), tedavilerin prognoza etkisini gösteren kanıtların özetlendiği tablo). Bu nedenle kar-zarar dengesi hastanın karakteristikleri ve VIP, C.difficile gibi enfeksiyonların lokal epidemiyolojisine bağlıdır. Sadece asit üretiminin süpre edilmesi düşüncesi (sükralfat değil) Cook ve ark.'nın H2 reseptör antagonisti ve sükralfatı karşılaştırdıkları 1200 olguyakayı kapsayan çalışmaya dayanmaktadır (414). Daha yeni meta-analizler GIS kanamasını önlemede proton pompa inhibitörlerinin H2 reseptör antagonistlerine göre daha etkili oldukları yönünde düşük kalitede deliller sağlamaktadırlar (415-417). Hastaların profilaksinin devamına ihtiyaç duyup duymadıkları sürekli değerlendirilmelidir.

V. Nutrisyon

1. Ağır sepsis / septik şok tanısı konulduktan sonraki ilk 48 saat içerisinde nutrisyon uygulanmaması veya yalnız intravenöz glukoz verilmesi yerine tolere ettiği kadar oral veya enteral (gerekirse) nutrisyon uygulanmasını önermekteyiz (grade 2C).

2. İlk hafta içerisinde tüm kalori gereksiniminin karşılandığı nutrisyondan kaçınılmasını ve düşük dozda nutrisyon uygulanıp (örn. 500 kkal / gün) tolere edildiği kadar artırılmasını önermekteyiz (grade 2B).

3. Ağır sepsis / septik şok tanısı konulduktan sonraki ilk 7 gün içerisinde yalnız total parenteral nutrisyon (TPN) veya enteral – parenteral nutrisyon kombinasyonu uygulanması yerine intravenöz glukoz ve enteral nutrisyon uygulanmasını önermekteyiz (grade 2B).

4. Ağır sepsis olgularında nutrisyon önerilmemektedir (grade 2C).

Gereke: Erken enteral nutrisyon barsak mukoza bütünlüğünün korunmasında ve bakteriyel translokasyonun engellenmesinde teorik avantajlara sahiptir ancak özellikle hemodinamik açıdan anstabil hastalarda iskemik riski taşımaktadır.

Malesef septik hastalarda erken nutrisyonu konu alan klinik çalışma mevcut değildir. Farklı yoğun bakım hasta popülasyonlarını konu alan çalışmaların (özellikle cerrahi hastalar) sonuçları net değildir, çalışma ve kontrol gruplarında büyük farklılıklar mevcuttur; tümü düşük metodolojik kaliteye sahiptir (418-427); hiçbirisi mortaliteyi araştırmayı hedefleyen güce sahip değildir ve mortalite oranları çok düşüktür (418-420,423,426). Yoğun bakımda optimal nutrisyon stratejisini konu alan meta-analizlerin yazarlarının tümü dahil edilen çalışmaların yüksek heterojeniteye ve düşük kaliteye sahip olduklarını belirtmişlerdir (418-430). Mortalite üzerinde belirgin etkisi gösterilmemişse de erken enteral nutrisyonun sekonder belirteçler üzerinde yararlarına ait kanıtlar mevcuttur; örn. infeksiyöz komplikasyonların insidansında azalma (418,422,426,427-430), mekanik ventilasyon süresinde kısılma (421,427), ve yoğun bakım (421,427) ile hastane (428) kalış sürelerinde kısılma. Bu çalışmaların hiçbirisinde olumsuz etki bildirilmemiştir. Bu nedenle kuvvetli öneri için yeterli delil olmamakla birlikte muhtemel yararı ve olumsuz etkisinin gösterilmemesi belirli miktarda enteral nutrisyonun önerilmesini desteklemektedir.

Yoğun bakım hastalarında erken dönemde tüm kalori gereksiniminin karşılandığı enteral nutrisyon ile daha düşük hedeflerin karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları net değildir. Dört çalışmada mortalite üzerinde etkisi gösterilmemiştir (431-434); bir çalışmada infeksiyöz komplikasyonlarda azalma belirlenmiştir (431); diğer çalışmalarda ise tam kalori hedeflenen nutrisyon ile daha fazla oranda diyare ve gastrik rezidü (433,434) ve infeksiyöz komplikasyon insidansında artış (432) gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada yüksek hedeflerin amaçlanmasıyla daha yüksek mortalite belirlenmiştir ancak bu çalışmada nutrisyon stratejileri arasındaki fark belirsizdir ve örneklem büyüklüğü yetersizdir (435). Bu nedenle erken dönemde tam kalori gereksiniminin hedeflendiği nutrisyon için kanıtlar yetersizdir, hatta zarar verme olasılığı az da olsa mevcuttur. Ağır sepsis/septik şokun ilk haftasında düşük hedefler (%60-70) veya trofik nutrisyon (en fazla 500 kkal) daha iyi bir nutrisyon stratejisi olarak kabul edilebilir. Trofik nutrisyon için 500 kkal üst limiti tahmini bir rakamdır ve yakın zamanda yayınlanan iki çalışmada uygulanan 240-480 kkal miktarına dayanmaktadır (433,434). Düşük kalori hedefli ve trofik nutrisyon stratejileri hızla düzelen hastalarda nutrisyon miktarının tolere edildiği sürece artırılmasını kısıtlamamalıdır.

Elliden fazla çalışmada parenteral nutrisyon alternatif stratejilerle (nutrisyon uygulanmaması veya enteral nutrisyon) karşılaştırılmış ancak yalnız bir tanesi sepsis hastalarını konu almıştır (436). Ayrıca sekiz meta-analiz yayınlanmıştır (429,437-443). İki meta-analizde parenteral nutrisyon ile nutrisyon uygulanmaması veya IV glukoz uygulanması (437,438), altısında ise parenteral nutrisyon ile enteral

nütriyon karşılaştırılmış (429,439-443), bunların ikisi erken enteral nütrisyonu konu almıştır (441,442). Yakın zamanda eski çalışmalardan çok daha geniş serili bir çalışmada randomize olarak gruplandırılan erken dönemde enteral nütrisyona parenteral nütrisyon eklenen YB hastaları ile gerektiğinde geç dönem parenteral nütrisyon uygulanan YB hastaları karşılaştırılmıştır (444).

Sepsis hastalarında ilk 48 saat içerisinde parenteral nütrisyon uygulanmasının yararlı veya zararlı etkilerini gösteren kanıt yoktur. Kanıtlar daha çok cerrahi, yanık ve travma hastalarına aittir. Meta-analizlerin hiçbirisinde parenteral nütrisyonun mortaliteyi azalttığı gösterilmemiştir. Yalnız bir meta-analizde parenteral nütrisyonun geç başlanan enteral nütrisyona göre daha yararlı olabileceği savunulmuştur (442). Bazı çalışmalarda parenteral nütrisyonun nütrisyon uygulanmayan, İV glukoz uygulanan veya enteral nütrisyon uygulanan hastalara göre daha fazla enfeksiyöz komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir (429,431,438,439,442). Enteral nütrisyon parenteral nütrisyona göre daha fazla oranda enteral komplikasyonlara (örn. diyare) neden olmuştur (438). Dhaliwal ve ark. (440) enteral nütrisyonun parenteral nütrisyonla desteklenmesini araştırmışlar ancak yararlı etki belirlememişlerdir. Casaer ve ark.'nın (444) araştırmasında erken dönemde parenteral nütrisyona başlanması hastane ve YB'ye kalış sürelerini uzatmış, organ desteği uygulanan süreyi uzatmış ve YB-kaynaklı enfeksiyon insidansını artırmıştır. Bu çalışmada hastaların 1/5'i sepsis tanısına sahipti ve sepsis hastaları dahil olmak üzere alt gruplar arasında tedavi etkileri açısından heterojenite bulgusu yoktu. Bu nedenle ilk 24 saat içerisinde TPN'ni kullanmayan enteral nütrisyon uygulanan hastaların üstünlüğünü gösteren bir çalışma yoktur. Hatta enteral nütrisyonun enfeksiyöz komplikasyonlar ve olasılıkla YB ve organ desteği açısından TPN'ye üstün olduğuna yönelik görüşler vardır.

Arjinin, glutamin veya omega-3 yağ asitleri gibi belirli nütriyentlerin verilmesiyle immün sistem fonksiyonları modifiye edilebilir. Birçok çalışma bu ajanların nütrisyonel destek amacıyla kullanımının kritik hastalığın seyrine etkilerini araştırmıştır ancak çok az sayıda çalışma özel olarak sepsiste erken dönem kullanımlarını konu almıştır. Dört meta-analiz immün sistemi destekleyen nütrisyonu değerlendirmiş ancak hem cerrahi, hem de dahili hastalarda mortalite açısından fark bulmamışlardır (445-448). Ancak bu meta-analizlerde immün sistemi destekleyen maddeler ayır edilmeden tüm çalışmalar birlikte analiz edilmiştir ki bu durum sonuçları etkilemiş olabilir. Diğer çalışmalarda ise arjinin, glutamin, antioksidanlar ve/veya omega-3 karışımı içeren diyetlerle negatif sonuçlar elde edilmiştir (449-450). Septik hastaları konu alan, az sayıda hastayı içeren bir çalışmada ise YB mortalitesinde anlamlı olmayan artış olduğu gösterilmiştir (451,452).

Arjinin

Sepsiste arjinin kullanımının azalması sonucunda nitrik oksit sentezi azalabilir, mikrodolaşımın regülasyonu bozulabilir ve süperoksit ve peroksinitrit üretimi artabilir. Ancak arjinin suplementasyonu istenmeyen vazodilatasyon ve hipotansiyona neden olabilir (452,453). L-arjinin suplementasyonunu konu alan klinik çalışmalar genellikle küçük çaplıdır ve mortalite üzerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir (454-457). Septik hastaları konu alan tek çalışmada sağkalımda artış gösterilmiş ancak çalışma dizaynı açısından eleştirilmiştir (455). Diğer çalışmalarda ise septik hastalarda yararı gösterilmemiş (449, 454, 455) veya muhtemel zararlı etkileri olduğu savunulmuştur (455). Bazı yazarlar ise septik hastalarda enfeksiyöz komplikasyonlar (454,455) ve hastane kalış süresi (454) gibi sekonder sonuçları iyileştirdiğini savunmuşlardır ancak bu bulguların potansiyel zararıyla karşılaştırıldığında önemi netleşmemiştir.

Glutamin

Kritik hastalıkta glutamin düzeyleri de düşmektedir. Dışarıdan glutamin verilmesi barsak mukozal atrofisini ve permeabilite artışını iyileştirebilir ve olasılıkla bakteriyel translokasyonu azaltabilir. Diğer potansiyel yararları immün hücre fonksiyonlarında artış, proinflatuvar sitokin üretiminde azalma ve glutatyon ve antioksidan kapasitede

artıştır (452,453). Ancak bunların klinik önemi henüz net olarak ortaya konulmamıştır.

Daha önceki bir meta-analizde mortalitede azalma gösterilmişse de (428) daha sonraki dört meta-analiz bunu desteklememiştir (458-462). Bu meta-analizlerde yer almayan diğer küçük çaplı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (463,464). Yakın zamanda yapılan üç iyi dizayn edilmiş çalışmanın primer analizlerinde de mortalitede azalma belirlenmemiştir (227, 465, 466) ancak üçü de özellikle septik hastaları araştırmamıştır. Septik hastaları içeren iki küçük çaplı araştırmada mortalite üzerinde etkisi gösterilmemiş (467,468) ancak enfeksiyöz komplikasyonlarda belirgin azalma (467) ve organ disfonksiyonlarında daha hızlı düzelme (468) belirlenmiştir. Önceki yıllara ait birkaç çalışma ve meta-analizde enfeksiyöz morbidite (461,462,465) ve organ disfonksiyonları (462) gibi sekonder sonuçlarda iyileşme gösterilmiştir. Yararlı etkiler çoğunlukla enteral glutamin değil parenteral glutamin ile yapılan çalışmalarda elde edilmiştir. Ancak yakın zamanlı ve yeterli hasta sayısına sahip araştırmalarda parenteral glutamin uygulansa da enfeksiyöz komplikasyonlar (227) ve organ disfonksiyonunda (465,466) azalma belirlenmemiştir. Bin iki yüz hastayı içeren ve halen devam eden bir çalışmada (REDOXS) mekanik ventilasyon uygulanan kritik hastalarda enteral, parenteral glutamin ve antioksidan suplementasyonu araştırılmaktadır (469). Glutamin suplementasyonunu konu alan araştırmalarda belirgin yararı kanıtlanmamışsa da zararı da gösterilmemiştir.

Omega-3 yağ asitleri ve eicosapentaenoik asit (EPA) ve gamma-linolenik asit (GLA) eicosanoid prekürsörleridir. EPA/GLA'dan elde edilen prostaglandinler, lökotrienler ve tromboksanlar arashidonic asitten elde edilen eşdeğerlerine göre daha az potenttir ve immün yanıt üzerindeki pro-inflatuvar etkileri daha zayıftır (452,453). Üç çalışmayı içeren bir meta-analizde mortalitede anlamlı azalma, ventilatörden ayrı gün sayısında artış ve yeni oran disfonksiyonu riskinde azalma belirlenmiştir (470). Ancak bu çalışmalardan yalnız bir tanesi septik hastalarda yapılmıştır (471), hiçbirisi mortaliteyi araştırarak kadar yeterli hasta sayısına sahip değildir (472,473) ve içinde de kontrol grubuna yoğun bakım hastalarının standardında yer almayan yüksek omega-6 yağ asitlerini içeren diyet verilmiştir. Sepsiste ilk kez mortalitede azalma olduğunu gösteren araştırmacılar (471) tekrar çok merkezli takip çalışması yapmışlar ve mortalitede fark olmadan diğer sonuçlarda iyileşme olduğunu göstermişlerdir (474). Genel YB hastaları veya akut akciğer hasarı olan hastalarda enteral (475-477) veya parenteral (478-480) balık yağı uygulamasını konu alan diğer çalışmalarda bu sonuçlar desteklenmemiştir. Bu nedenle sepsiste immün sistemi modüle eden nütrisyon desteği kullanımının belirgin yararını gösteren yeterli kanıt yoktur ancak büyük çaplı araştırmalar devam etmektedir.

W. Bakım Hedeflerinin Belirlenmesi

1. Bakım hedefleri ve prognoz hastalar ve aileleriyle tartışılmasını önermekteyiz (grade 1B).
2. Bakım hedeflerinin tedavinin parçası olması ve gerekirse palyatif bakım prensiplerine uygun şekilde yaşam-sonu bakımın planlanmasını önermekteyiz (grade 1B).
3. Bakım hedefleri mümkün olduğu kadar erken belirlenmeli ve YB'ye yatıştan sonra 72 saati aşılmalıdır (grade 2C).

Gereke: YB hastalarının çoğu agresif, hayati önem taşıyan tam destek almaktadır. Çoğul organ yetersizliği veya ciddi nörolojik hasar gelişen çoğu hasta ölecek veya yaşam kalitesi düşük olarak yaşayacaktır. Bu hastalarda tedaviye daha az agresif olarak devam edilmesi hasta için en iyi alternatif olabilir ve hasta ve aileleri bunu isteyebilirler (481). Hekimler çalıştıkları bölge, kültür ve dini inanışlara bağlı olarak farklı yaşam-sonu pratiklerine sahiptir (482). Yoğun bakım tedavisinin prognoza yansıyan sonuçlarını kesin olarak tahmin etmek güç olsa da YB'ye hasta temelli bakımın desteklenmesi amacıyla gerçekçi tedavi hedeflerinin belirlenmesi önemlidir (483). YB'ye bakımın kolaylaştırılması için yapılacak girişimlerin yapılandırma modelleri, tedavi planlarına prognoz da düşünülerek bakım hedeflerinin

entegre edilmesinin önemini vurgulamaktadır (484). Ek olarak YB'de bakım hedeflerini sağlamak amacıyla prognoz ve prognoz kesinlik düzeyinin tartışılmasının karar verme mekanizmasının önemli bir bileşeni olduğu savunulmaktadır (485,486). Ancak, YB'de ileri bakım planlamaları, palyatif ve yaşam-sonu bakım entegrasyonu açısından oldukça önemli farklılıklar mevcuttur ve bu durum genel bakı kalitesini tehlikeye atacak derecede çelişki yaratabilir (487,488). YB'ye yatıştan sonraki ilk 72 saat içerisinde geleceğe yönelik tedavi hedeflerini belirlemek üzere ailelerle proaktif toplantılar yapılması aile ve YB ekibi arasındaki iletişimi ve anlayışı artırabilir; ailenin tatminini artırabilir; akrabalarındaki stres, endişe ve depresyonu azaltabilir; yaşam-sonu ile ilgili karar vermeyi kolaylaştırabilir ve YB'de hayatını kaybedecek olan hastaların kalış süresini kısaltabilir (489-494). YB hastası ve ailesinin desteğini konu alan klinik pratik kılavuzları aile stresini azaltmak ve iletişimde tutarlılığı geliştirmek için erken başlayan ve tekrar edilen bilgilendirme yapılmasını; esnek ziyaret saatleri olmasını; ziyaretler ve resüsitasyon sırasında ailenin YB'de bulunmasına izin verilmesini ve kültürel-manevi desteğe dikkat edilmesini önermektedir (495). Ek olarak ileri bakım planlaması ve ağrı, semptom kontrolü ve aile desteğine yönelik palyatif bakımın entegrasyonunun, semptom kontrolü ve hasta konforu ve aileyle iletişimi geliştirmesi açısından olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir (484,490,496).

Pediyatrik Hastada Ağır Sepsise Yaklaşım (Tablo 9)

Gelişmiş ülkelerdeki modern YB'leardea çocuklarda sepsis temel ölüm nedenlerinden birisi olmakla birlikte ağır sepsise bağlı mortalite erişkinlerle karşılaştırıldığında çok daha düşüktür (yaklaşık %2-10) (497-499). ABD'de ağır sepsise bağlı hastane mortalite oranı önceden sağlıklı çocuklarda %2, kronik hastalığı olan çocuklarda ise %8'dir (497). Sepsis, ağır sepsis, septik şok ve çoğul organ disfonksiyonu/yetersizliği sendromlarının tanımları erişkin tanımlarına benzerdir ancak yaşa-uygun nabız, solunum hızı ve lökosit eşik değerleri kullanılmalıdır (500,501). Bu dökümanda yalnız gelişmiş, kaynakları zengin, tam mekanik ventilasyon desteği uygulanabilen YB'lereara yatırılan termde doğan yenidoğanlar ve çocuklar için öneriler yer almaktadır.

A. Başlangıç Resüsitasyonu

1. Solunum distressi ve hipoksemi gelişen çocuklarda yüz maskesi aracılığıyla uygulanan oksijen ile veya gerekli ve sağlanabiliyorsa yüksek akımlı nazal kanül ile oksijen veya nazofarengeal CPAP ile tedaviye başlanılmasını önermekteyiz. Santral yol yoksa sıvı resüsitasyonu ve inotrop infüzyonu için periferik intravenöz veya intraosseöz yol kullanılabilir. Eğer mekanik ventilasyon uygulaması gerekiyorsa uygun kardiyovasküler resüsitasyon uygulanması entübasyon sırasında gelişebilecek olan kardiyovasküler instabiliteyi engelleyecektir (grade 2C).

Gereke: Düşük fonksiyonel rezidüel kapasite nedeniyle ağır sepsis gelişen küçük infantlar ve yenidoğanlarda erken entübasyon gereksinimi olabilir. Ancak yeterli kadar volüm verilmişse entübasyon ve mekanik ventilasyon sırasında artan intratorasik basınç venöz dönüşü azaltıp şoku ağırlaştırabilir. Yüz maskesiyle oksijen verilmesine rağmen desatüre kalan çocuklarda fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırmak ve solunum işini azaltmak; sıvı resüsitasyonu ve periferik inotrop uygulanması amacıyla intravenöz veya intraosseöz yolun sağlanmasını kolaylaştırmak için yüksek akımlı nazal kanülle oksijen verilebilir veya nazofarengeal CPAP uygulanabilir (502,503). Bu hastalarda sedasyon amacıyla uygulanan ilaçların önemli yan etkileri mevcuttur. Örneğin etomidat meningokokkal sepsis tanılı çocuklarda adrenal yetmezliğe yol açarak mortaliteyi artırabilir (504,505). Çocuklarda santral yolun sağlanması erişkinlere göre daha zor olduğundan santral yol sağlanana kadar periferik veya intraosseöz yol kullanılabilir.

2. Septik şokta başlangıç terapötik resüsitasyon hedeflerinin; kapiller dolum zamanı ≤ 2 sn, yaşına uygun kan basıncı, perifer ve santralde eşit olacak şekilde normal nabız sayısı, ılık ekstremiteler, idrar çıkışı >1 mL/kg/saat ve normal mental durum olmasını önermekteyiz. Daha sonra ScvO₂ ≥ 70 ve 3,3-6,0 L/dk/m²'lik kardiyak indeks hedeflenmelidir (grade 2C).

Gereke: Erişkin kılavuzunda laktat klirensinin de hedeflenmesi önerilmektedir ancak çocuklarda septik şok tablosunda sıklıkla laktat düzeyleri normaldir. ScvO₂ ve kardiyak indeks ölçümünde birçok seçenek olduğundan seçim klinisyenin kararına bırakılmıştır (506-512).

3. Septik şokun tedavisi için Amerikan Yoğun Bakım Derneği – Pediyatrik İleri Yaşam Desteği kılavuzu önerilmektedir (grade 1C).

Gereke: Önerilen kılavuz Şekil 2'de özetlenmiştir (510-512).

4. Refrakter şok durumunda pnömotoraks, perikard tamponadı ve endokrin acillerin araştırılması ve tedavi edilmesi önerilmektedir (grade 1C).

Gereke: Endokrin aciller hipoadrenalizm ve hipotiroididir. Bazı hastalarda intraabdominal hipertansiyon da akla getirilmelidir (513-515).

B. Antibiyotikler ve Kaynak Kontrolü

1. Ağır sepsis tanısından sonraki ilk 1 saatte ampirik antibiyotiklere başlanmalıdır. Mümkünse antibiyotik uygulanmaya başlanmadan önce kan kültürleri alınmalıdır ancak kültür alınması antibiyotik uygulamasını geciktirmemelidir. Ampirik ilaç seçimi epidemik ve endemik ekolojije göre yapılmalıdır (örn. H1N1, metisilin-dirençli S. aureus, klorkin dirençli malarya, penisilin-dirençli pnökokok, yakın zamanda YB'ye yatış, nötrope) (grade 1D).

Gereke: Yenidoğan ve çocuklarda damaryolu sağlanması ve kan alınması daha zordur. İntravenöz yol sağlanana kadar antibiyotikler intramüsküler veya oral (eğer tolere edilirse) yolla verilebilir (516-519).

2. Refrakter hipotansiyon olan toksik şok sendromunda klindamisin ve anti-toksin tedavileri önermekteyiz (grade 2D).

Gereke: Çocuklar, toksinlere karşı dolaşımda antikorları olmadığı için erişkinlere göre toksik şoka daha meyillidirler. Ağır sepsis, eritroderma ve şüpheli toksik şok sendromu olan çocuklarda toksin üretimini azaltmak amacıyla klindamisin uygulanmalıdır. Toksik şok sendromunda lVIG'in rolü değildir ancak refrakter toksik şok sendromunda düşünülebilir (520-527).

3. Erken ve agresif infeksiyon kaynak kontrolü yapılmasını önermekteyiz (grade 1D).

Gereke: Ağır sepsis ve septik şokta debridman ve kaynak kontrolü hayati önem taşır. Debridman ve drenaj gerektiren durumlar arasında nekrotizan pnömoni, nekrotizan fasiit, gangrenöz miyonekroz, ampiyem ve abseler yer alır. Perfore organ varlığında onarım ve peritona yıkama uygulanmalıdır. Uygun antibiyotik kullanımında gecikme, yetersiz kaynak kontrolü ve enfekte malzemelerin vücutta bırakılması sinerjistik şekilde mortaliteyi artırır (528-538).

4. Eğer tolere edilirse Clostridium difficile koliti enteral antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Daha ağır tablolarda oral vankomisin tercih edilmelidir (grade 1A).

Gereke: Erişkinlerde ilk seçenek metronidazoldür ancak C. difficile tedavisinde en iyi yanıt enteral vankomisine olabilir. İleostomi veya kolektomi gerektiren çok ağır tablolarda klinik gelişme sağlanana kadar parenteral tedavi düşünülmelidir (539-541).

C. Sıvı Resüsitasyonu

1. İnotroplar ve mekanik ventilasyona erişimin kolay olduğu gelişmiş YB'larda hipovolemik şokun başlangıç resüsitasyonu 5-10 dk içerisinde 20 mL/kg'a kadar izotonik kristaloid veya albümin boluslarıyla başlar, hepatomegali ve rallerin gelişimine yol açmadan hipotansiyonun geri döndürülmesi, idrar çıkışının artması, kapiller dolum zamanı ve periferik

Tablo 9. Öneriler: Pediatriye Özel Noktalar

A. Başlangıç Resüsitasyonu

1. Solunum distressi ve hipoksemi için yüz maskesiyle oksijen veya gerekli ve sağlanabiliyorsa yüksek akımlı nazal kanül ile oksijen veya nazofarengeal CPAP (NP CPAP) ile tedaviye başlayın. Dolaşımı desteklemek amacıyla, santral yol mevcut değilse sıvı resüsitasyonu ve inotrop infüzyonu için periferik intravenöz veya intraosseöz yol kullanılabilir. Eğer mekanik ventilasyon uygulaması gerekiyorsa uygun kardiyovasküler resüsitasyon uygulanması entübasyon sırasında gelişebilecek olan kardiyovasküler instabiliteyi engelleyecektir (grade 2C).
2. Septik şokta başlangıç terapötik resüsitasyon hedefleri: kapiller dolum zamanı ≤ 2 sn, yaşına uygun kan basıncı, perifer ve santralde eşit olacak şekilde normal nabız sayısı, ılık ekstremiteler, idrar çıkışı >1 mL kg⁻¹ saat⁻¹ ve normal mental durum. Daha sonra ScvO₂ \geq % 70 ve 3,3- – 6,0 L/dk/m²'lik kardiyak indeks hedeflenmelidir (grade 2C).
3. Septik şokun tedavisi için Amerikan Yoğun Bakım Derneği- – Pediatrik İleri Yaşam Desteği (ACCM-PALS) kılavuzunu takip edin (grade 1C).
4. Refrakter şok varlığında pnömotoraks, perikardiyal tamponad ve endokrin acilleri düşünün ve tedavi edin (grade 1C).

B. Antibiyotikler ve Kaynak Kontrolü

1. Ağır sepsis tanısından sonraki ilk 1 saatte ampirik antibiyotiklere başlanmalıdır. Mümkünse antibiyotiklere başlanmadan önce kan kültürleri alınmalıdır ancak antibiyotik uygulamasını geciktirmemelidir. Ampirik ilaç seçimi epidemik ve endemik ekolojiye göre yapılmalıdır (örn. H1N1, MRSA, klorokin dirençli malarya, penisilin-dirençli pnömokok, yakın zamanda YB'ye yatış, nötropeni) (grade 1D).
2. Refrakter hipotansiyon olan toksik şok sendromunda klindamisin ve anti-toksin tedaviler (grade 2D).
3. Erken ve agresif kaynak kontrolü (grade 1D).
4. Eğer tolere edilirse Clostridium difficile koliti enteral antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Daha ağır tablolarda oral vankomisin tercih edilmelidir (grade 1A).

C. Sıvı Resüsitasyonu

1. İnotropik ve mekanik ventilasyona erişimin kolay olduğu gelişmiş YB'lerde hipovolemik şokun başlangıç resüsitasyonu 5-10 dk içerisinde 20 mL/kg'ye kadar izotonik kristaloid veya albümin boluslarıyla başlar, hepatomegali ve rallerin gelişimine yol açmadan hipotansiyonun geri döndürülmesi, idrar çıkışının artması, kapiller dolum zamanı ve periferik nabızların düzelmesi hedeflenerek titre edilir. Eğer hepatomegali ve raller gelişirse sıvı resüsitasyonu yerine inotropik destek başlanmalıdır. Ağır hemolitik anemisi olan non-hipotansif çocuklarda (ciddi malarya veya orak hücreli anemi krizi) kan transfüzyonunun kristaloid veya albümin boluslarına üstün olduğu düşünülmektedir (grade 2C).

D. İnotropik/Vazopresörler/Vazodilatörler

1. Sıvı resüsitasyonuna yanıt alınmayan çocuklarda santral venöz yol sağlanana kadar periferden inotropik desteğe başlanmalıdır (grade 2C).
2. Kalp debisi düşük, sistemik vasküler direnci yüksek ve kan basıncı normal olan hastalara inotropiklere ek olarak vazodilatör tedavi verilmelidir (grade 2C).

E. Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO)

1. Refrakter pediatrik septik şok ve solunum yetersizliği için ECMO düşünülmelidir (grade 2C).

F. Kortikosteroidler

1. Sıvı tedavisine refrakter, katekolaminlere dirençli şok ve şüphe edilen/kanıtlanmış klasik adrenal yetersizliğinde hidrokortizon tedavisi (grade 1A).

G. Protein C ve Aktive Protein Konsantresi

Artık kullanılmadığından herhangi bir öneri yapılmamıştır.

H. Kan Ürünleri ve Plazma Tedavileri

1. Çocuklardaki hemoglobin hedefleri erişkinlerdeki gibidir. Düşük süperior vena kava oksijen satürasyonu ($<$ % 70) olan şok resüsitasyonu sırasında 10 g/dL hemoglobin düzeyi hedeflenir. Şok ve hipokseminin stabilizasyonu ve iyileşme dönemi sonrasında daha düşük bir hedef ($>$ 7,0 g/dL) mantıklı olabilir (grade 1B).
2. Çocuklardaki trombosit transfüzyon hedefleri erişkinlerdeki gibidir (grade 2C).
3. Çocuklarda progresif dissemine intravasküler koagülasyon, sekonder trombotik mikroanjyopati ve trombotik trombositopenik purpurayı içeren sepsise bağlı trombotik purpura bozukluklarında plazma tedavisi uygulanmalıdır (grade 2C).

I. Mekanik Ventilasyon

1. Mekanik ventilasyon sırasında akciğer koruyucu stratejiler (grade 2C)

Öneriler: Pediatriye Özel Noktalar

J. Sedasyon/Analjezi/İlaç Toksisitesi

1. Mekanik ventilasyon desteği altındaki sepsis tanılı kritik hastalarda sedasyon, sedasyon hedefi konularak uygulanmalıdır (grade 1D).
2. Ağır sepsis sırasında ilaç metabolizması yavaşladığından ilaç düzeyleri toksisite açısından izlenmelidir zira çocukları ilaçlara bağlı olumsuz etki açısından yüksek risk altına sokar (grade 1C).

K. Glisemik Kontrol

1. Hiperglisemi erişkinlerdeki gibi ≤ 180 mg/dL hedeflenerek kontrol edilmelidir. Yenidoğan ve çocuklarda insülin tedavisine glukoz infüzyonu eşlik etmelidir zira bazı hiperglisemik çocuklarda insülin salgılanmazken bazılarında insüline direnç mevcuttur (grade 2C).

L. Diüretikler ve Renal Replasman Tedavisi

1. Şok tablosu düzeldiğinde sıvı yükünü ortadan kaldırmak için diüretik kullanın. Eğer diüretikler başarısız olursa hastanın vücut ağırlığından $>$ % 10 sıvı yüklenmesini engellemek amaçlı devamlı venovenöz hemofiltrasyon (CVVH) veya aralıklı diyaliz uygulayın (grade 2C).

M. Derin Ven Trombozu (DVT) Profilaksisi

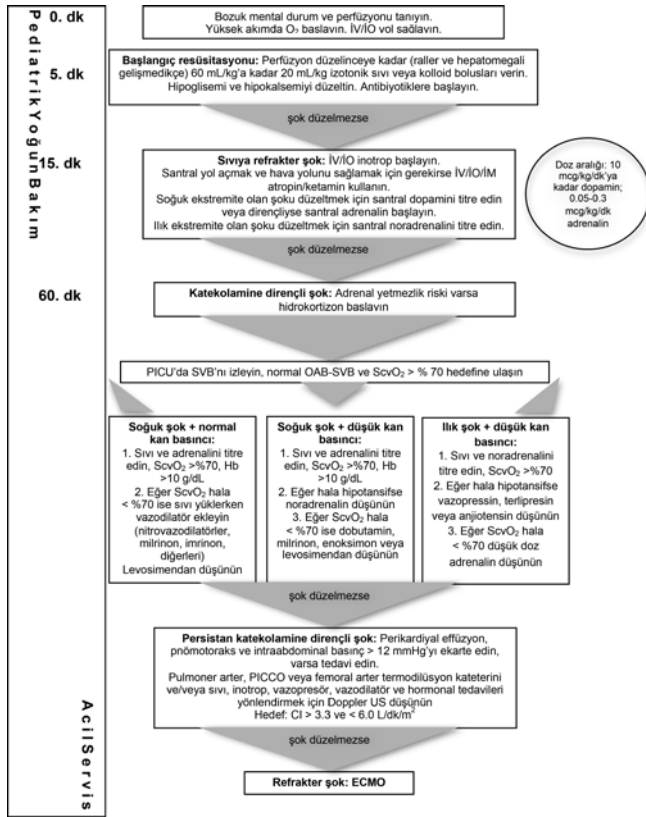
Ağır sepsis tanılı puberte öncesi çocuklarda DVT profilaksisi açısından herhangi bir öneri yapılmamıştır.

N. Stres Ülser (SÜ) Profilaksisi

Ağır sepsis tanılı puberte öncesi çocuklarda SÜ profilaksisi açısından herhangi bir öneri yapılmamıştır.

O. Nütrisyon

1. Enteral yoldan beslenebilen çocuklara enteral nütrisyon, beslenemeyenlere ise parenteral nütrisyon verilmelidir (grade 2C).



Şekil 1. Sepsiste sağkalım kampanyası bakım demetleri

nabızların düzelmesi hedeflenerek titre edilir. Eğer hepatomegali ve raller gelişirse sıvı resüsitasyonu yerine inotropik destek başlanmalıdır. Ağır hemolitik anemisi olan non-hipotansif çocuklarda (ciddi malarya veya orak hücreli anemi krizi) kan transfüzyonunun kristaloid veya albumin boluslarına üstün olduğu düşünülmektedir (grade 2C).

Gerekçe: Üç RKC'da hipovolemik, hummaya bağlı şok tanılı çocuklarda kolloid ve kristaloid kullanımı karşılaştırılmış ve iki grupta da %100'e yakın sağkalım gerçekleşmiştir (542-544). Gelişmiş ülkelerde yapılan iki öncesi-sonrası çalışmasında, purpura/meningokokkal sepsis şok tanılı çocuklar acil serviste sıvı bolusu, inotropikler ve mekanik ventilasyon ile tedavi edildiklerinde mortalitede 10 kat azalma belirlenmiştir (545, 546). Bir randomize çalışmada ScvO₂'yi %70'in üzerinde tutacak şekilde sıvı bolusları, kan ve inotrop verilmesi sepsis şok mortalitesini azaltmıştır (%40'dan %12'ye) (511). Bir kalite geliştirme çalışmasında da pediatrik acil serviste şokun klinik bulgularını düzeltmek amacıyla ilk saat içerisinde sıvı bolusları ve antibiyotik kullanılması ağır sepsis mortalitesini azaltmıştır (%4'den %2.4'e) (547).

Çocukların kan basıncı normalde erişkinlerden düşüktür ve kan basıncındaki düşmeler vazokonstriksiyon ve nabız hızında yükselme ile önlenebilir. Bu nedenle resüsitasyonun yeterliliğini değerlendirmede tek başına kan basıncının izlemi güvenilir bir hedef değildir. Ancak bir kere hipotansiyon geliştiğinde bunu kısa sürede kardiyovasküler kollaps izleyebilir. Bu nedenle hipovolemik şoktaki hem normotansif hem de hipotansif çocuklarda sıvı resüsitasyonu önerilir (542-554). Sıvı yüklenmesi olan çocuklarda hepatomegali ve/veya raller gelişeceğinden, bu bulgular hipovoleminin belirlenmesinde yardımcıdır. Bu bulgular yoksa fazla miktarda sıvı açığı vardır ve başlangıç resüsitasyonunda 40-60 mL/kg veya daha fazla sıvı gerekebilir. Ancak bu bulgular mevcutsa sıvı verilmesi durdurulmalı ve diüretik verilmelidir. Sıvıya refrakter şok gelişen çocuklarda sıklıkla inotrop infüzyonları ve mekanik ventilasyon gerekir.

D. İnotropikler/Vazopresörler/Vazodilatörler

1. Sıvı resüsitasyonuna yanıt alınamayan çocuklarda santral venöz yol sağlanana kadar periferden inotropik desteğe başlanmalıdır (grade 2C).

Gerekçe: Kohort çalışmaları inotropik tedavi kullanımındaki gecikmelerin mortalite riskinde majör artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (553, 554). Bu gecikme sıklıkla santral yol sağlanmasındaki zorlukla ilişkilidir. Başlangıç resüsitasyon fazında, hipovolemi henüz düzeltilmese de perfüzyon basıncını sağlamak için inotrop/vazopresör tedavisi gerekebilir. Ağır sepsis gelişen çocuklarda düşük kalp debisi ve yüksek sistemik vasküler dirençli, yüksek kalp debisi ve düşük sistemik vasküler dirençli veya düşük kalp debisi ve düşük sistemik vasküler dirençli şok görülebilir (555). Çocuk bir hemodinamik tablodan diğerine geçebilir. Vazopresör veya inotrop tedavisine hemodinamik tabloya göre başlanmalıdır (555). Dopamine refrakter şok adrenalin veya noradrenalin infüzyonuyla düzelebilir. Noradrenalin kullanımına rağmen aşırı düşük sistemik vasküler direnç devam ediyorsa, bazı olgu sunularında vazopressin ve terlipresin kullanılmıştır ancak pediatrik sepsiste güvenle kullanımlarına ait veri yoktur. İki RKC'da çocuklarda vazopressin veya terlipresin kullanımıyla sağkalımda artış belirlenmemiştir (556-559). İlginç olarak septik şok gelişen erişkinlerde vazopressin düzeyleri düşerken çocuklardaki düzeyler oldukça değişkenlik göstermektedir. Refrakter hipotansiyon için vazopresörler kullanıldığında yeterli kalp debisini sağlamak için sıklıkla inotropiklerin eklenmesi gerekmektedir (510, 511, 555).

2. Kalp debisi düşük, sistemik vasküler direnci yüksek ve kan basıncı normal olan hastalara inotropiklere ek olarak vazodilatör tedavi verilmelidir (grade 2C).

Gerekçe: Başlangıçta vazoaaktif ajan seçimi klinik bulgulara göre yapılmaktadır ancak invazif monitörizasyon uygulanan ve yeterli sıvı resüsitasyonu ve inotropik desteğe rağmen persistan düşük kalp debisi ve yüksek sistemik vasküler direnci olan çocuklarda vazodilatör tedavi şoku düzeltilebilir. Tip III fosfodiesteraz inhibitörleri (amrinon, milrinon, enoksimon) ve kalsiyum sensitivitesini artıran levosimendan reseptör desensitizasyonunu ortadan kaldırarak yardımcı olabilirler. Diğer önemli vazodilatörler arasında nitrovasodilatörler, prostasiklin ve fenoldopam yer alır. İki RKC'da pentoksifilin yenidoğanlarda ağır sepsise bağlı mortaliteyi azaltmıştır (510,560-569).

E. Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu

1. Sepsise bağlı refrakter sepsis şok veya solunum yetersizliği olan çocuklarda ECMO önermekteyiz (grade 2C).

Gerekçe: Sepsis şok veya sepsis-ilişkili solunum yetersizliği olan yenidoğan ve çocuklarda ECMO uygulanabilir (570, 571). ECMO uygulanan sepsis tanılı yenidoğanlarda sağkalım %73, daha büyük çocuklarda ise %39'dur ve en yüksek sağkalım venovenöz ECMO ile elde edilmiştir (572). Sepsis tanısı olan ve solunum yetersizliği için ECMO uygulanan çocuklarda sağkalım %41 olarak belirlenmiştir (573). Refrakter sepsis şok gelişen çocuklarda venoarteriyel ECMO yararlıdır (574); bir merkezde sternotomi ve santral kanülasyon uygulaması ile %74 sağkalım rapor edilmiştir (575). ECMO, H1N1 enfeksiyonu sonrasında refrakter solunum yetersizliği gelişen kritik pediatrik hastalarda başarıyla uygulanmıştır (576,577).

F. Kortikosteroidler

1. Sıvı tedavisine refrakter, katekolaminlere dirençli şok ve şüphe edilen/kanıtlanmış klasik adrenal yetersizliğinde hidrokortizon tedavisini önermekteyiz (grade 1A).

Gerekçe: Sepsis şok tanılı çocukların yaklaşık %25'inde mutlak adrenal yetmezlik vardır. Adrenal yetmezlik için risk taşıyan hastalar:

ağır ır septik ok ve purpura olan çocuklar, kronik hastalık için daha önce steroid tedavisi alan çocuklar ve hipofizer veya adrenal bozukluk olan ocuklar. Başlangıç tedavisi stres dozlarında (50 mg/m²/24 saat) hidrokortizon infüzyonudur; ancak kısa sürede oku düzeltilebilir için infüzyon dozunun 50 mg/kg/gün'e kadar çıkartılması gerekebilir. Absolü adrenal yetmezlik ve septik oka bağlı ölüm ilk 8 saat içerisinde gerçekleşir. Ampirik hidrokortizon verildiği sırada serum kortizol düzeyine bakılması yararlı olabilir (578-583).

G. Protein C ve Aktive Protein Konsantresi

Rekombinant Aktive Protein C Kullanımına Ait Önerilerin Tarihçesi bölümüne bakınız.

H. Kan Ürünleri ve Plazma Tedavileri

1. Çocuklarda erişkinlere benzer hemoglobin hedefleri önerilmektedir. Düşük süperior vena kava oksijen satürasyonu (<%70) olan çok resüsitasyonu sırasında 10 g/dL hemoglobin düzeyi hedeflenir. Çok ve hipokseminin stabilizasyonu ve iyileşme dönemi sonrasında daha düşük bir hedef (>7,0 g/dL) mantıklı olabilir (grade 1B).

Gereke: Yoğun bakımda ağır sepsis gelişen çocukta optimal hemoglobin değeri bilinmemektedir. Yakın zamanlı bir çok merkezli çalışmada yoğun bakımda yatan hemodinamik açıdan stabil ocuk hastada transfüzyon eşiğinin 7 g/dL ve 9,5 g/dL kabul edilmesinin mortalite açısından fark yaratmadığı gösterilmiştir; ancak ağır sepsis alt grubunda restriktif strateji ile nozokomiyal sepsiste artış belirlenmiş ve sonuçlardaki benzerliğe ait kanıt azalmıştır (584, 585). Dünya Sağlık Örgütü tarafından ciddi anemide, hemoglobin <5 g/dL olduğunda ve asidozda transfüzyon önerilmiştir. Pediatrik septik ok hastasında erken hedefe yönelik tedavi uygulamasını konu alan bir RKÇ'dea YB'yea yatışın ilk 72 saatinde ScvO₂ satürasyonu %70'in altında olan hastalara hemoglobin değeri 10 g/dL altına düşünce transfüzyon uygulanması multimodal müdahale grubunda sağkalımı artırmıştır (511).

2. Çocuklardaki trombosit transfüzyon hedeflerinin erişkinlerdeki gibi olması önerilmektedir (grade 2C).

3. Çocuklarda progresif dissemine intravasküler koagülasyon, sekonder trombotik mikroanjyopati ve trombotik trombositopenik purpurayı içeren sepsise bağlı trombotik purpura bozukluklarında plazma tedavisi uygulanması önerilmektedir (grade 2C).

Gereke: Trombositopeniye bağlı çoğul organ yetersizliği ve progresif purpura gelişen çocuklarda trombotik mikroanjyopatileri geri döndürmek için plazma verilmektedir zira taze donmuş plazmada protein C, antitrombin 3III ve diğer koagülasyon proteinleri mevcuttur. Şokun hızla resüsitasyonu ile çoğu dissemine intravasküler koagülasyon düzelir ancak bazı çocuklarda kısmen antitrombotik proteinlerin (örn. protein C, antitrombin 3III, ADAMTS 13) kritik düzeylere tüketimi nedeniyle purpura ilerler. Plazma, uzamış protrombin/parsiyel tromboplastin zamanını düzeltmek ve purpura gelişimini engellemek için infüze edilir. Fazla miktarda plazma verilmesi, %10'dan fazla sıvı yüklenmesini engellemek için eş zamanlı diüretik kullanımı, kontinü renal replasman tedavisi veya plazma değişimini gerektirir (586-611).

I. Mekanik Ventilasyon

1. Mekanik ventilasyon sırasında akciğer koruyucu stratejilerini önermekteyiz (grade 2C).

Gereke. ARDS tanılı bazı hastalarda fonksiyonel rezidüel kapasiteyi sağlamak ve oksijenasyonu düzeltmek için yüksek düzeyde PEEP ve 6-8 mL/kg efektif tidal hacim oluşturmak ve yeterli CO₂ atılımı sağlamak için 30-35 cmH₂O üzerinde tepe basınçları gerekebilir. Bu hastalarda hekimler genellikle konvansiyonel basınç kontrollü ventilasyondan pressure release ventilasyon (airway pressure release ventilation) veya yüksek frekanslı osilatuar ventilasyona geçerler. Bu

modlar akciğerleri "açık tut" ventilasyon stratejisine uygun şekilde yüksek ortalama hava yolu basınçları ile oksijenasyonu sağlarlar. Etkili olabilmesi için bu modlar konvansiyonel ventilasyondan 5 cmH₂O daha yüksek ortalama hava yolu basınçları gerektirebilir. Bu da venöz dönüşü azaltarak sıvı resüsitasyonu ve vazopresör gereksinimini artırır (612-616).

J. Sedasyon/Analjezi/İlaç Toksisitesi

1. Mekanik ventilasyon desteği altındaki sepsis tanılı kritik hastalarda sedasyonun, sedasyon hedefi konularak uygulanmasını önermekteyiz (grade 1D).

Gereke: Herhangi bir ilaç veya yöntemin desteklendiği veri olmamasına rağmen propofol üç yaş altındaki çocuklarda fatal metabolik asidoz ile ilişkilendirildiğinden uzun dönem sedasyon amacıyla kullanılmamalıdır. Septik okta etomidat ve/veya deksmedetomidin kullanılmamalıdır veya en azından kullanılırken dikkatli olunmalıdır çünkü bu ilaçlar sırayla ikisi de hemodiamik stabilite için gerekli olan adrenal aksı ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler (617-620).

2. Ağır sepsis sırasında ilaç metabolizması yavaşladığından ilaç düzeylerinin toksisite açısından izlenmesini önermekteyiz zira bu durum çocukları ilaçlara bağlı olumsuz etki açısından yüksek risk altına sokar (grade 1C).

Gereke: Ağır sepsis gelişen çocuklarda ilaç metabolizması yavaşlamıştır (621).

K. Glisemik Kontrol

1. Hipergliseminin erişkinlerdeki gibi ≤180 mg/dL hedeflenerek kontrol edilmesini önermekteyiz. Yenidoğan ve çocuklarda insülin tedavisine glukoz infüzyonu eşlik etmelidir (grade 2C).

Gereke: Genel olarak infantlara yalnız intravenöz sıvılar verilirse hipoglisemi gelişme riski vardır. Bu nedenle 4-6 mg/kg/dk sozunda glukoz alımı veya içerisinde %10 dekstroz içeren izotonik sıvı (yenidoğanda 6-8 mg/kg/dk) ile idamenin sağlanması gerekir. Hiperglisemi ile artmış ölüm riski ve uzamış hastane kalış süreleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Pediatrik YB'learı konu alan retrospektif çalışmada hiperglisemi, hipoglisemi ve glukoz değişkenliği ile uzamış kalış süreleri ve mortalite oranları arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Pediatrik YB popülasyonunda sıkı glisemik kontrol ile insülin kullanılarak ılımlı kontrolün karşılaştırıldığı RKÇ'dea hipoglisemide artış ile mortalitede artış gerçekleşmiştir. İnsülin tedavisi yalnız hipoglisemi riski göz önünde bulundurularak sık glukoz takibi ile yapılmalıdır. Riskin yenidoğan ve çocuklarda yüksek olmasının nedenleri; a) glukoneogenez için glikojen depoları ve kas kitlesinin rölatif azlığı ve b) bu heterojen popülasyonda bazı çocukların endojen insülin salgılamaması, bazılarının ise yüksek insülin düzeylerine rağmen insülin direnci olmasıdır (622-628).

L. Diüretikler ve Renal Replasman Tedavisi

1. Çok tablosu düzeldiğinde sıvı yükünü ortadan kaldırmak için diüretik kullanılmasını önermekteyiz. Eğer diüretikler başarısız olursa hastanın vücut ağırlığından >%10 sıvı yüklenmesini engellemek amaçlı devamlı venovenöz hemofiltrasyon (CVVH) veya aralıklı diyaliz uygulanmalıdır (grade 2).

Gereke: Meningokoksemi olan çocuklarda yapılan retrospektif bir çalışmada çok az veya çok fazla sıvı resüsitasyonu uygulanması mortalite riskiyle ilişkili bulunmuştur (549, 533). oğul organ yetersizliği tanılı 113 ocuk YB hastasını konu alan retrospektif araştırmada devamlı venovenöz hemofiltrasyon öncesinde daha az sıvı yüklenmesi olan hastalara sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (629-631).

M. DVT Profilaksisi

1. Ağır sepsis tanılı puberte öncesi çocuklarda DVT profilaksisi açısından herhangi bir öneri yapılmamıştır.

Gerekçe: Çocuklardaki çoğu DVT santral ven kateterleri ile ilişkilidir. Heparin-kaplı kateterler katetere-bağlı DVT'nin gelişme riskini azaltabilir. YB'dea yatan çocuklarda katetere bağlı DVT'nin önlenmesinde UFH veya DMAH'in etkinliği hakkında veri yoktur.

N. Stres Ülser Profilaksisi

1. Stres ülser profilaksisi açısından herhangi bir öneri yapılmamıştır.

Gerekçe: Çalışmalarda çocuklarda klinik olarak önem taşıyan GIS kanamasının erişkinlere benzer oranlarda görüldüğü gösterilmiştir. Stres ülser profilaksisi sıklıkla mekanik ventilasyon desteği alan çocuklarda genellikle H2 reseptör blokerleri veya proton pompa inhibitörleri ile uygulanmaktadır ancak etkinliği bilinmemektedir (634, 635).

O. Nütrisyon

1. Enteral yoldan beslenebilen çocuklara enteral nütrisyon, beslenemeyenlere ise parenteral nütrisyon verilmelidir (grade 2C).

Gerekçe: Yenidoğan ve çocuklarda idame dozda %10 dekstroza (çocuklarda her zaman sodyum içeren solüsyon içerisinde) verilmesi glukoz gereksinimlerini karşılar (636). Sepsis tanılı hastalarda glukoz gereksinimleri artmıştır ve bu rejim ile karşılanabilir. Kalorik

gereksinimlerin ölçümünün en iyi metabolik kart ile yapılabileceği düşünülmektedir. Gereksinimler genellikle kritik hastalık olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha düşüktür.

Özet ve Gelecek için Öneriler

Bu döküman statik olmasına rağmen ağır sepsis ve septik şokun optimum tedavisi dinamiktir ve devamlı gelişmektedir. 2008 kılavuzu yayınlandıktan sonra ortaya çıkan ek kanıtlar ağır sepsis önerilerini hazırlarken daha kesin görüşlere sahip olmamızı sağladı; ancak bu kanıta dayalı tıbbi önerilerin optimize edilmesi açısından sepsisi konu alan daha programlı klinik araştırmalara gereksinim vardır.

Yeni öneriler kanıtlanmalıdır, eski öneriler içinse modifikasyon gerekebilir. Bu yayın devam eden bir süreci temsil etmektedir. Yeni öneriler test edildikçe ve sonuçlar yayınlandıkça Sepsiste Sağlık Kampanyası ve konsensus komite üyeleri kılavuzları düzenli olarak güncellemeyi vaat etmektedirler.

Teşekkür

Revizyon süreci Gordon ve Betty Irene Moore Vakfı tarafından verilen bağış ile finanse edilmiştir. Ayrıca son iki yılda bu kılavuza kendilerini aday ve sayısız saatlerini veren komite üyelerine; birçok disiplin, uzmanlık alanı ve farklı ülkelere ait bir konsensus dökümanı hazırlanmasında bizimle çalışan sponsor organizasyonlara ve potansiyel olarak ölümcül bu hastalığın tedavisinde bizi ileriye götüren yeni bilgileri sunulmasına katkıda bulunan araştırma destekleyicilerine, araştırmacılara, çalışma hastalarına ve kanıtları yayınlayanlara teşekkür etmek isteriz. Son olarak Deborah McBride'ye kılavuzun ortaya çıkmasında ve sonlanmasında aylar süren inanılmaz editoryal desteği için teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-1310
- Dellinger RP: Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:946-955
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-1554
- Linde-Zwirble WT, Angus DC: Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society. *Crit Care* 2004; 8:222-226
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1414-1415
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/ SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-1256
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; [pub corrections appears in 2008; 36:1394-1396] 36:296-327
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858-873
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group: GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924-926
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336:995-998
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336:1049-1051
- Brozek J, Oxman AD, Schünemann HJ: GRADEpro (Computer Program) Version 3.2 for Windows. Available at <http://www.cc-ims.net/revman/gradepr>, 2012
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377
- Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province: The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: A multi-center, prospective, randomized, controlled study [in Chinese]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2010; 6:331-334
- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al; Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:367-374
- Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29:352-360
- Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ: Intra-abdominal hypertension in the critically ill: It is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:156-171
- Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al: Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31:1066-1071
- Kortgen A, Niederprüm P, Bauer M: Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:943-949
- Sebat F, Johnson D, Musthafa AA, et al: A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in non-trauma patients. *Chest* 2005; 127:1729-1743
- Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al: Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006; 34:1025-1032
- Micek ST, Roubinian N, Heuring T, et al: Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2707-2713
- Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al: Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007; 35:1105-1112
- Shorr AF, Micek ST, Jackson WL Jr, et al: Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: Can we improve outcomes and lower costs? *Crit Care Med* 2007; 35:1257-1262
- Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al: Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:1572-1578
- Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, et al: Translating research to clinical practice: A 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006; 129:225-232
- Magder S: Central venous pressure: A useful but not so simple measurement. *Crit Care Med* 2006; 34:2224-2227
- Bendjelid K: Right atrial pressure: Determinant or result of change in venous return? *Chest* 2005; 128:3639-3640
- Vincent JL, Weil MH: Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34:1333-1337
- Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al: Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007; 49:88-98
- De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al: The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006; 34:403-408
- Buvalda M, Ince C: Opening the microcirculation: Can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002; 28:1208-1217
- Boldt J: Clinical review: Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care* 2002; 6:52-59
- Pinsky MR, Payen D: Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care* 2005; 9:566-572
- Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739-746
- Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al; LACTATE study group: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752-761
- Cinel I, Dellinger RP: Current treatment of severe sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8:358-365
- Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA, et al: Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. *J Trauma* 2009; 66:1539-46; discussion 1546
- Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, et al: Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM* 2001; 94:521-526
- Evaluation for Severe Sepsis Screening Tool, Institute for Healthcare Improvement (IHI). <http://www.ihl.org/IHI/Topics/CriticalCare/Sepsis/Tools/EvaluationforSevereSepsisScreeningTool.htm>
- Evaluation for severe sepsis screening tool. <http://www.survivingsepsis.org/files/Tools/evaluationforseveresepsisscreeningtool.pdf>
- Rivers EP, Ahrens T: Improving outcomes for severe sepsis and septic shock: Tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin* 2008; 24(3 Suppl):S1-47
- Gao F, Melody T, Daniels DF, et al: The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: A prospective observational study. *Crit Care* 2005; 9:R764-R770
- Schorr C: Performance improvement in the management of sepsis. *Crit Care Clin* 2009; 25:857-867
- Girardis M, Rinaldi L, Donno L, et al; Sopravvivere alla Sepsis Group of the Modena-University Hospital: Effects on management and outcome of severe sepsis and septic shock patients admitted to the intensive care unit after implementation of a sepsis program: A pilot study. *Crit Care* 2009; 13:R143
- Pestaña D, Espinosa E, Sangüesa-Molina JR, et al; REASEP Sepsis Study Group: Compliance with a sepsis bundle and its effect on intensive care unit mortality in surgical septic shock patients. *J Trauma* 2010; 69:1282-1287
- Berenholtz SM, Pronovost PJ, Ngo K, et al; Core Sepsis Measurement Team: Developing quality measures for sepsis care in the ICU. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007; 33:559-568
- Black MD, Schorr C, Levy MM: Knowledge translation and the multi-faceted intervention in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012; 40:1324-1328
- Suarez D, Ferrer R, Artigas A, et al; Edusepsis Study Group: Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: A prospective nation-wide study in Spain. *Intensive Care Med* 2011; 37:444-452
- Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP, et al: Sepsis change bundles: Converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl):S595-S597
- Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, et al: The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5:35-53
- Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al: Earlier positivity of central-venous versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:105-109
- Mermel LA, Maki DG: Detection of bacteremia in adults: Consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119:270-272
- Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416
- Muscledere J, Dodek P, Keenan S, et al; VAP Guidelines Committee and the Canadian Critical Care Trials Group: Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Diagnosis and treatment. *J Crit Care* 2008; 23:138-147

56. Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, et al: Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? *J Crit Care* 2004; 19:152–157
57. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al: Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34:1996–2003
58. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al: Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:210–217
59. Tenover FC: Rapid detection and identification of bacterial pathogens using novel molecular technologies: Infection control and beyond. *Clin Infect Dis* 2007; 44:418–423
60. Klouche M, Schröder U: Rapid methods for diagnosis of bloodstream infections. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:888–908
61. Tissari P, Zumla A, Tarkka E, et al: Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: An observational study. *Lancet* 2010; 375:224–230
62. Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU: Comparative evaluation of (1, 3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis* 2007; 7:103
63. Oliveri S, Trovato L, Betta P, et al: Experience with the Platelia *Candida* ELISA for the diagnosis of invasive candidosis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:391–393
64. Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, et al: Combined detection of mannanemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol* 2002; 51:433–442
65. Sendid B, Jouault T, Coudriau R, et al: Increased sensitivity of mannanemia detection tests by joint detection of alpha- and beta-linked oligomannosides during experimental and human systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 2004; 42:164–171
66. Sendid B, Dotan N, Nseir S, et al: Antibodies against glucan, chitin, and *Saccharomyces cerevisiae* mannan as new biomarkers of *Candida albicans* infection that complement tests based on *C. albicans* mannan. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15:1868–1877
67. Yera H, Sendid B, Francois N, et al: Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:864–870
68. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–1596
69. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH: Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640–3645
70. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al; Edusepsis Study Group: Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:861–866
71. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al: Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6:41–54
72. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, et al: Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010; 38:1036–1043
73. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET): Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011; 39:2066–2071
74. El Solh AA, Akinnusi ME, Alsawalha LN, et al: Outcome of septic shock in older adults after implementation of the sepsis “bundle”. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:272–278
75. Gurnani PK, Patel GP, Crank CW, et al: Impact of the implementation of a sepsis protocol for the management of fluid-refractory septic shock: A single-center, before-and-after study. *Clin Ther* 2010; 32:1285–1293
76. Larsen GY, Mechem N, Greenberg R: An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* 2011; 127:e1585–e1592
77. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al: Bundled care for septic shock: An analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010; 38:668–678
78. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503–535
79. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et al: The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244:379–386
80. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146–155
81. Ali MZ, Goetz MB: A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24:796–809
82. Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Seventh edition. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 297–307
83. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, et al: Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: A systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011; 39:1792–1799
84. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al; Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group: Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39:2048–2058
85. Brunkhorst FM, Opert M, Marx G, et al; German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet): Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: A randomized trial. *JAMA* 2012; 307:2390–2399
86. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al: A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010; 38:1651–1664
87. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group: Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1773–1785
88. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al: Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: A retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1742–1748
89. Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD, et al: Beta-lactam and fluoro-quinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1386–1394
90. Klastersky J: Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl 1:S32–S37
91. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al: Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36:612–620
92. Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM, et al; CAPUCI Study Group: Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 2007; 35:1493–1498
93. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al; International Pneumococcal Study Group: Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:440–444
94. Safdar N, Handelsman J, Maki DG: Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519–527
95. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, et al: Beta lactam antibiotic mono-therapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003344
96. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, et al: Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 35:1888–1896
97. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team: Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361:1935–1944
98. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza; Bautista E, Chotpitayanusondh T, Gao Z, et al: Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1708–1719
99. Smith JR, Ariano RE, Toovey S: The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2010; 38(4 Suppl):e43–e51
100. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60:1–24
101. Kaili A: A silent killer: Cytomegalovirus infection in the non-immunocompromised critically ill patient. *Crit Care Med* 2008; 36:3261–3264

102. Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, et al: Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med* 2008; 36:3145–3150
103. Hotchkiss RS, Opal S: Immunotherapy for sepsis—a new approach against an ancient foe. *N Engl J Med* 2010; 363:87–89
104. Miller GG, Dummer JS: Herpes simplex and varicella zoster viruses: Forgotten but not gone. *Am J Transplant* 2007; 7:741–747
105. Jimenez MF, Marshall JC: International Sepsis Forum: Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 Suppl 1:S49–S62
106. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM: Necrotizing fasciitis in chil- dren: Prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1142–1146
107. Boyer A, Vargas F, Coste F, et al: Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med* 2009; 35:847–853
108. Bufalari A, Giustozzi G, Moggi L: Postoperative intraabdominal abscesses: Percutaneous versus surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1996; 96:197–200
109. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-10):1–29
110. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the pre- vention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1281–1307
111. Mier J, León EL, Castillo A, et al: Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173:71–75
112. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al; Dutch Pancreatitis Study Group: A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1491–1502
113. Evans A, Winslow EH: Oxygen saturation and hemodynamic response in critically ill, mechanically ventilated adults during intra-hospital transport. *Am J Crit Care* 1995; 4:106–111
114. Aitken LM, Williams G, Harvey M, et al: Nursing considerations to complement the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Crit Care Med* 2011; 39:1800–1818
115. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, et al: Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Collaboration* 2010; 9:1–72
116. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al: Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1011–1016
117. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al: Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360:20–31
118. Cuthbertson BH, Francis J, Campbell MK, et al; SuDDICU study groups: A study of the perceived risks, benefits and barriers to the use of SDD in adult critical care units (the SuDDICU study). *Trials* 2010; 11:117
119. de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, et al: Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: An open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:372–380
120. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, et al: Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:452–457
121. Ochoa-Ardila ME, García-Cañas A, Gómez-Mediavilla K, et al: Long- term use of selective decontamination of the digestive tract does not increase antibiotic resistance: A 5-year prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2011; 37:1458–1465
122. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al: Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6%hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9%NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012; 16:R94
123. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al; 6S Trial Group; Scan- dinavian Critical Care Trials Group: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124–134
124. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al; CHEST Investigators; Austra- lian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367:1901–1911
125. Perel P, Roberts I: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD000567
126. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al: Effects of hydroxyethyl- starch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357:911–916
127. McIntyre LA, Fergusson D, Cook DJ, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Fluid resuscitation in the management of early septic shock (FINESS): A randomized controlled feasibility trial. *Can J Anaesth* 2008; 55:819–826
128. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125–139
129. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al; SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247–2256
130. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al: The role of albumin as a resus- citation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39:386–391
131. Marik PE, Monnet X, Teboul JL: Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011; 1:1
132. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al: Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37:2642–2647
133. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928–1948
134. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729–2732
135. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103: 1826–1831
136. Martin C, Viviani X, Leone M, et al: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758–2765
137. De Backer D, Creteur J, Silva E, et al: Effects of dopamine, nor- epinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003; 31:1659–1667
138. Day NP, Phu NH, Bethell DP, et al: The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996; 348:219–223
139. Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, et al: Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: A preliminary descriptive study. *Intensive Care Med* 1997; 23:664–670
140. Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, et al: Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 1990; 98:949–953
141. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al: Effects of norepinephrine, epi- nephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23:654–658
142. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al: Comparison of norepi- nephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23:282–287
143. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, et al: Adrenaline in treatment of septic shock: Effects on haemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med* 1991; 17:36–39
144. Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, et al: Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: A dose-profile analysis. *Crit Care Med* 1993; 21:70–77
145. Yamazaki T, Shimada Y, Taenaka N, et al: Circulatory responses to afterloading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1982; 10:432–435
146. Gregory JS, Bonfiglio MF, Dasta JF, et al: Experience with phen- ylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19:1395–1400
147. Annane D, Vignon P, Renault A, et al; CATS Study Group: Norepi- nephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: A randomised trial. *Lancet* 2007; 370:676–684
148. Regnier B, Rapin M, Gory G, et al: Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47–53
149. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21:1296–1303
150. Marik PE, Mohedin M: The contrasting effects of dopamine and nor- epinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyper-dynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354–1357
151. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al: Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33:375–380
152. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al; SOAP II Investigators: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779–789
153. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al: Dopamine versus norepi- nephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis*. *Crit Care Med* 2012; 40:725–730
154. Seguin P, Bellissant E, Le Tulzo Y, et al: Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71:381–388

155. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al: CAT Study investigators: A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:2226–2234
156. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al: Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: A randomized, controlled trial. *Crit Care* 2008; 12:R143
157. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122–1125
158. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al: Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002; 96:576–582
159. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: A prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003; 107:2313–2319
160. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al: Physiology of vasopressin re-evaluation to management of septic shock. *Chest* 2001; 120:989–1002
161. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, et al: Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47:699–703; discussion 703
162. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, et al: The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: A case series. *Intensive Care Med* 2001; 27:1416–1421
163. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, et al: Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: A randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32:1782–1789
164. O'Brien A, Clapp L, Singer M: Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359:1209–1210
165. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al: Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:1752–1758
166. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al: VASST Investigators: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:877–887
167. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, et al: Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: Incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2003; 31:1394–1398
168. Albanèse J, Leone M, Delmas A, et al: Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2005; 33:1897–1902
169. Morelli A, Ertmer C, Lange M, et al: Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: The DOBUPRESS study. *Br J Anaesth* 2008; 100:494–503
170. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al: Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): A randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 2009; 13:R130
171. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomized trial. *Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet* 2000; 356:2139–2143
172. Kellum JA, M Decker J: Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526–1531
173. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *Svo2 Collaborative Group. N Engl J Med* 1995; 333:1025–1032
174. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722
175. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–871
176. Briegel J, Forst H, Haller M, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723–732
177. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645–650
178. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al: CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111–124
179. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al: Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: A systematic review. *JAMA* 2009; 301:2362–2375
180. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, et al: Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 49:93–101
181. Patel GP, Balk RA: Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:133–139
182. Oppert M, Schindler R, Husung C, et al: Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2457–2464
183. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, et al: Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 2002; 6:251–259
184. Briegel J, Sprung CL, Annane D, et al: CORTICUS Study Group: Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35:2151–2156
185. Alolio B, Dörr H, Stuttmann R, et al: Effect of a single bolus of etomidate upon eight major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22:281–286
186. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, et al: KETASED Collaborative Study Group: Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:293–300
187. Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D, et al: The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35:1868–1876
188. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al: Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512–520
189. Huh JW, Choi HS, Lim CM, et al: Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: A pilot study comparing 3 days with 7 days. *Respirology* 2011; 16:1088–1095
190. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al: Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: A preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:242–248
191. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, et al: Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2023–2030
192. Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S, et al: Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:730–733
193. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med* 1999; 340:409–417
194. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al: Transfusion requirements after cardiac surgery: The TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:1559–1567
195. Marik PE, Sibbald WJ: Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024–3029
196. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, et al: Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21:1312–1318
197. Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FV, et al: Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001; 5:362–367
198. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al: Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346–2350
199. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al: EPO Critical Care Trials Group: Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2827–2835
200. College of American Pathologists: Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994; 271:777–781
201. Canadian Medical Association Expert Working Group: Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; 156:S1–S24
202. American Society of Anaesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732–747
203. Liumbruno G, Bannardello F, Lattanzio A, et al: Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMITI) Work Group: Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; 7:132–150
204. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH: Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46:1279–1285
205. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, et al: Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) investigators: A national study of plasma use in critical care: Clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit Care* 2011; 15:R108
206. Warren BL, Eid A, Singer P, et al: KyberSept Trial Study Group: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869–1878

207. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al; KyberSept Investigators: High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: Efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006; 34:285–292
208. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al; American Society of Clinical Oncology: Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1519–1538
209. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; 122:10–23
210. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al; Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group: Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study. *Crit Care Med* 2007; 35:2693–2701
211. Brocklehurst P, Farrell B, King A, et al; INIS Collaborative Group: Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011; 365:1201–1211
212. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al; Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD001090
213. Burns ER, Lee V, Rubinstein A: Treatment of septic thrombocytopenia with immune globulin. *J Clin Immunol* 1991; 11:363–368
214. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al; StreptIG Study Group: Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003; 37:333–340
215. Hentrich M, Fehnle K, Ostermann H, et al; IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: A randomized, controlled, multiple-center trial. *Crit Care Med* 2006; 34:1319–1325
216. Rodríguez A, Rello J, Neira J, et al: Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 2005; 23:298–304
217. Pildal J, Göttsche PC: Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: A systematic review. *Clin Infect Dis* 2004; 39:38–46
218. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A: Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35:2686–2692
219. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, et al: Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:2677–2685
220. Turgeon AF, Hutton B, Ogeron DA, et al: Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007; 146:193–203
221. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, et al: Selenium in Intensive Care (SIC): 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* 2007; 35:118–126
222. Forceville X, Laviolle B, Annane D, et al: Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: A placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care Med* 2007; 35:118–126
223. Manzanares W, Biestro A, Torre MH, et al: High-dose selenium reduces ventilator-associated pneumonia and illness severity in critically ill patients with systemic inflammation. *Intensive Care Med* 2011; 37:1120–1127
224. Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, et al: Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: Aggregation of two randomized trials. *Crit Care* 2006; 10:R153
225. Mishra V, Baines M, Perry SE, et al: Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr* 2007; 26:41–50
226. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, et al; Scottish Intensive Care Glutamine or Selenium Evaluative Trial Trials Group: Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011; 342:d1542
227. 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; 32:140–146
228. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699–709
229. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al; Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group: Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353:1332–1341
230. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al; REsearching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a gLobal perspective (RESOLVE) study group: Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: A multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:836–843
231. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm277212.htm>. Accessed December 18, 2011
232. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1):818–824
233. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 2012; 307:2522–2523
234. Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308
235. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347–354
236. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al: Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831–1838
237. Brower RG, Shanholzt CB, Fessler HE, et al: Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1492–1498
238. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al: Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338:355–361
239. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, et al: Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1510–1514
240. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al: Meta-analysis: Ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009; 151:566–576
241. Burns KE, Adhikari NK, Slutsky AS, et al: Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2011; 6:e14623
242. Tobin MJ: Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1360–1361
243. Marini JJ, Gattinoni L: Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: A consensus of two. *Crit Care Med* 2004; 32:250–255
244. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al; ARDS Clinical Trials Network: Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1241–1245
245. Checkley W, Brower R, Korpak A, et al; Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators: Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1215–1222
246. Kallet RH, Jasmer RM, Luce JM, et al: The treatment of acidosis in acute lung injury with tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1149–1153
247. Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C, et al: Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1):1361–1365
248. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, et al: Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: A preventive randomized controlled trial. *Crit Care* 2010; 14:R1
249. Yilmaz M, Keegan MT, Iscimen R, et al: Toward the prevention of acute lung injury: Protocol-guided limitation of large tidal volume ventilation and inappropriate transfusion. *Crit Care Med* 2007; 35:1660–6; quiz 1667
250. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al: Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32:1817–1824
251. Schultz MJ: Lung-protective mechanical ventilation with lower tidal volumes in patients not suffering from acute lung injury: A review of clinical studies. *Med Sci Monit* 2008; 14:RA22–RA26
252. Marini JJ, Ravenscraft SA: Mean airway pressure: Physiologic determinants and clinical importance—Part 1: Physiologic determinants and measurements. *Crit Care Med* 1992; 20:1461–1472
253. Gattinoni L, Marcolin R, Caspani ML, et al: Constant mean airway pressure with different patterns of positive pressure breathing during the adult respiratory distress syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21:275–279

254. Pesenti A, Marcolin R, Prato P, et al: Mean airway pressure vs. positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1985; 13:34-37
255. Mercat A, Richard JC, Vieille B, et al; Expiratory Pressure (Express) Study Group: Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:646-655
256. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al; Lung Open Ventilation Study Investigators: Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:637-645
257. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327-336
258. Briel M, Meade M, Mercat A, et al: Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:865-873
259. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1):1835-1846
260. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al: Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1775-1786
261. Pieling MR, Fan E: Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2010; 304:2521-2527
262. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al: Recruitment maneuvers for acute lung injury: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1156-1163
263. Stocker R, Neff T, Stein S, et al: Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997; 111:1008-1017
264. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK: Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:184-193
265. Joliet P, Bulpa P, Chevrolet JC: Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:1977-1985
266. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al: Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2379-2387
267. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al; Prone-Supine II Study Group: Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302:1977-1984
268. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al: A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1233-1239
269. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al; Prone-Supine Study Group: Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568-573
270. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al: Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: Systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36:585-599
271. Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al: High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c2327
272. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al: Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2011; 306:1659-1668
273. Checkley W: Extracorporeal membrane oxygenation as a first-line treatment strategy for ARDS: Is the evidence sufficiently strong? *JAMA* 2011; 306:1703-1704
274. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al; CESAR Trial Collaboration: Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1351-1363
275. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al: Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334:779
276. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al: Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: A randomised trial. *Lancet* 1999; 354:1851-1858
277. van Nieuwenhoven FA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, et al: Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: A randomized study. *Crit Care Med* 2006; 34:396-402
278. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al: A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339:429-435
279. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al: Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1438-1444
280. Rana S, Jenad H, Gay PC, et al: Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: Observational cohort study. *Crit Care* 2006; 10:R79
281. Domenighetti G, Moccia A, Gayer R: Observational case-control study of non-invasive ventilation in patients with ARDS. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 69:5-10
282. Ely W, Baker AB, Dunagen DP: Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *New Engl J Med* 1996; 335:1865-1869
283. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471-1477
284. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al: Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126-134
285. Iberti TJ, Fischer EP, Leibowitz AB, et al: A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. Pulmonary Artery Catheter Study Group. *JAMA* 1990; 264:2928-2932
286. Al-Kharrat T, Zarich S, Amoateng-Adjepong Y, et al: Analysis of observer variability in measurement of pulmonary artery occlusion pressures. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:415-420
287. Connors AF Jr, McCaffree DR, Gray BA: Evaluation of right-heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 308:263-267
288. Osman D, Ridel C, Ray P, et al: Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007; 35:64-68
289. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al; French Pulmonary Artery Catheter Study Group: Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2713-2720
290. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2213-2224
291. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al; Canadian Critical Care Clinical Trials Group: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348:5-14
292. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al: Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: Meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294:1664-1670
293. Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al; PAC-Man study collaboration: Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): A randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:472-477
294. Harvey S, Young D, Brampton W, et al: Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003408
295. Sibbald WJ, Short AK, Warshawski FJ, et al: Thermal dye measurements of extravascular lung water in critically ill patients. Intravascular Starling forces and extravascular lung water in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1985; 87:585-592
296. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al: Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30:2175-2182
297. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, et al: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:990-998
298. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, et al: Fluid balance and furosemide therapy. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 1991; 100:1068-1075
299. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564-2575
300. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, et al: The beta-agonist lung injury trial (BALTI): A randomized placebo-controlled clinical trial.

- Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:281–287
301. Matthay MA, Brower RG, Carson S, et al: Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized α_2 agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:561–568
302. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, et al; BALTI-2 study investigators: Effect of intravenous β_2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379:229–235
303. Marx WH, DeMaitenen NL, Mooney KF, et al: Cost reduction and outcome improvement in the intensive care unit. *J Trauma* 1999; 46:625–9; discussion 629
304. MacLaren R, Plamondon JM, Ramsay KB, et al: A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000; 20:662–672
305. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609–2615
306. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC: Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:724–731
307. Strøm T, Martinussen T, Toft P: A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: A randomised trial. *Lancet* 2010; 375:475–480
308. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, et al: Motor Activity Assessment Scale: A valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:1271–1275
309. De Jonghe B, Cook D, Sharshar T, et al: Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: A systematic review. *Groupe de Reflexion et d'Etude sur les Neuromyopathies En Reanimation. Intensive Care Med* 1998; 24:1242–1250
310. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al: The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541–548
311. Mehta S, Burry L, Cook D, et al, SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308:1985–1992
312. Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, et al: Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. *Crit Care Med* 2007; 35:365–371
313. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1874–1882
314. Klessig HT, Geiger HJ, Murray MJ, et al: A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle relaxants. *Crit Care Med* 1992; 20:1341–1345
315. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists, American College of Chest Physicians: Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30:142–156
316. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, et al: Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA* 1991; 266:2870–2875
317. Freebairn RC, Derrick J, Gomersall CD, et al: Oxygen delivery, oxygen consumption, and gastric intramucosal pH are not improved by a computer-controlled, closed-loop, vecuronium infusion in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25:72–77
318. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al; ACURASYS Study Investigators: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107–1116
319. Forel JM, Roch A, Marin V, et al: Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34:2749–2757
320. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, et al: Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: An executive summary. *Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med* 1995; 23:1601–1605
321. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, et al: Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1994; 78:772–774
322. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ: Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: A study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998; 21:610–617
323. Rudis MI, Sikora CA, Angus E, et al: A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25:575–583
324. Frankel H, Jeng J, Tilly E, et al: The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Am Surg* 1996; 62:503–506
325. Strange C, Vaughan L, Franklin C, et al: Comparison of train-of-four and best clinical assessment during continuous paralysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1556–1561
326. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–1367
327. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449–461
328. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al: Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3190–3197
329. De La Rosa GDC, Hernando Donado J, Restrepo AH: Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: A randomised clinical trial. *Critical Care* 2008; 12:R120
330. Annane D, Cariou A, Maxime V, et al; COITSS Study Investigators: Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:341–348
331. The NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283–1297
332. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al: A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1738–1748
333. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ: Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: A meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:933–944
334. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al: Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180:821–827
335. Marik PE, Preiser JC: Toward understanding tight glycemic control in the ICU: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010; 137:544–551
336. Friedrich JO, Chant C, Adhikari NK: Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care* 2010; 14:324
337. Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al: Intensive insulin therapy in hospitalized patients: A systematic review. *Ann Intern Med* 2011; 154:268–282
338. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al: Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Car-diopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122(18 Suppl 3):S768–S786
339. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians: Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 154:260–267
340. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association: American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32:1119–1131
341. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al: Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40:3251–3276
342. Kauffmann RM, Hayes RM, Jenkins JM, et al: Provision of balanced nutrition protocols against hypoglycemia in the critically ill surgical patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35:686–694
343. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al: Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105:244–252
344. Krinsley JS: Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3008–3013
345. Mackenzie IM, Whitehouse T, Nightingale PG: The metrics of glycaemic control in critical care. *Intensive Care Med* 2011; 37:435–443
346. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al: Blood glucose concentration and outcome of critical illness: The impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008; 36:2249–2255
347. Krinsley JS: Glycemic variability and mortality in critically ill patients: The impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:1292–1301
348. Nichols JH: Bedside testing, glucose monitoring, and diabetes management. In: *Principles of Point of Care Testing*. Kost GJ (Ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002
349. Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al: Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005; 33:2778–2785

350. Hoedemaekers CW, Klein Gunnewiek JM, Prinsen MA, et al: Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3062–3066
351. Khan AI, Vasquez Y, Gray J, et al: The variability of results between point-of-care testing glucose meters and the central laboratory analyzer. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1527–1532
352. Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD, et al: Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: Influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:400–405
353. Fekih Hassen M, Ayed S, Gharbi R, et al: Bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients: Influence of catecholamine therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:87–91
354. Wilson M, Weinreb J, Hoo GW: Intensive insulin therapy in critical care: A review of 12 protocols. *Diabetes Care* 2007; 30:1005–1011
355. Newton CA, Smiley D, Bode BW, et al: A comparison study of continuous insulin infusion protocols in the medical intensive care unit: Computer-guided vs. standard column-based algorithms. *J Hosp Med* 2010; 5:432–437
356. Dortch MJ, Mowery NT, Ozdas A, et al: A computerized insulin infusion titration protocol improves glucose control with less hypoglycemia compared to a manual titration protocol in a trauma intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:18–27
357. Mauritz W, Sporn P, Schindlerl, et al: [Acute renal failure in abdominal infection. Comparison of hemodialysis and continuous arteriovenous hemofiltration]. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1986; 21:212–217
358. Bartlett RH, Mault JR, Dechert RE, et al: Continuous arteriovenous hemofiltration: Improved survival in surgical acute renal failure? *Surgery* 1986; 100:400–408
359. Kierdorf H: Continuous versus intermittent treatment: Clinical results in acute renal failure. *Contrib Nephrol* 1991; 93:1–12
360. Bellomo R, Mansfield D, Rumble S, et al: Acute renal failure in critical illness. Conventional dialysis versus acute continuous hemodiafiltration. *ASAIO J* 1992; 38:M654–M657
361. Bellomo R, Farmer M, Parkin G, et al: Severe acute renal failure: A comparison of acute continuous hemodiafiltration and conventional dialytic therapy. *Nephron* 1995; 71:59–64
362. Kruczynski K, Irvine-Bird K, Toffelmire EB, et al: A comparison of continuous arteriovenous hemofiltration and intermittent hemodialysis in acute renal failure patients in the intensive care unit. *ASAIO J* 1993; 39:M778–M781
363. van Bommel E, Bouvy ND, So KL, et al: Acute dialytic support for the critically ill: Intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1995; 15:192–200
364. Guérin C, Girard R, Selli JM, et al: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: Results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 2002; 28:1411–1418
365. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28:29–37
366. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D: Acute renal failure in the intensive care unit: A systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:875–885
367. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al; Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60:1154–1163
368. Gasparovic V, Filipovic-Grcic I, Merkle M, et al: Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)—what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003; 25:855–862
369. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, et al: A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:1000–1007
370. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, et al: Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1630–1637
371. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al; Hemodiafe Study Group: Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368:379–385
372. John S, Griesbach D, Baumgärtel M, et al: Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: A prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 16:320–327
373. Misset B, Timsit JF, Chevret S, et al: A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:742–746
374. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356:26–30
375. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, et al: Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30:2205–2211
376. The VAN/NIH Acute Renal Failure Trial Network: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359:7–20
377. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators: Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361:1627–1638
378. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al: Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112:492–498
379. Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al: Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: A prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19:1352–1356
380. Cade JF: High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10:448–450
381. Halkin H, Goldberg J, Modan M, et al: Reduction of mortality in general medical inpatients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1982; 96:561–565
382. Pingleton SK, Bone RC, Pingleton WW, et al: Prevention of pulmonary emboli in a respiratory intensive care unit: Efficacy of low-dose heparin. *Chest* 1981; 79:647–650
383. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al: Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26:115–117
384. Gärdlund B: Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1996; 347:1357–1361
385. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:793–800
386. Dahan R, Houliert B, Caulin C, et al: Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical inpatients by a low molecular weight heparin: A randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986; 16:159–164
387. Hirsch DR, Ingenito EF, Goldhaber SZ: Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274:335–337
388. Fraise F, Holzappel L, Couland JM, et al: Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1109–1114
389. Kupfer Y, Anwar J, Seneviratne C, et al: Prophylaxis with subcutaneous heparin significantly reduces the incidence of deep venous thrombophlebitis in the critically ill. *Abstr. Am J Crit Care Med* 1999; 159(Suppl):A519
390. Geerts WV, Cook D, Selby R, et al: Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 2002; 17:95–104
391. Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al: Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161:1268–1279
392. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Cook D, Meade M, Guyatt G, et al: Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *New Engl J Med* 2011; 364:1305–1314
393. King CS, Holley AB, Jackson JL, et al: Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: A metaanalysis. *Chest* 2007; 131:507–516
394. Douketis J, Cook D, Meade M, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: An assessment of safety and pharmacodynamics: The DIRECT study. *Arch Intern Med* 2008; 168:1805–1812
395. Vanek VW: Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998; 64:1050–1058
396. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, et al: Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med* 1989; 149:679–681
397. Agu O, Hamilton G, Baker D: Graduated compression stockings in the prevention of

- venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999; 86:992-1004
398. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al: Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD005258
399. German Hip Arthroplasty Trial Group (GHAT): Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement: A randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992; 111:110-120
400. Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, et al: Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. *Enoxaparin Clinical Trial Group. J Bone Joint Surg Am* 1994; 76:3-14
401. Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al: A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335:701-707
402. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al: Executive summary: Anti-thrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl 2):7S-47S
403. Basso N, Bagarani M, Materia A, et al: Cimetidine and antacid pro-phylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients. Controlled, randomized trial. *Am J Surg* 1981; 141:339-341
404. Bresalier RS, Grendell JH, Cello JP, et al: Sucralfate suspension versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med* 1987; 83(3B):110-116
405. Poleski MH, Spanier AH: Cimetidine versus antacids in the prevention of stress erosions in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:107-111
406. Stothert JC Jr, Simonowitz DA, Dellinger EP, et al: Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 1980; 192:169-174
407. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med* 1994; 330:377-381
408. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, et al: Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med* 1984; 76:623-630
409. Kahn JM, Doctor JN, Rubenfeld GD: Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: Integrating evidence and judgment using a decision analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32:1151-1158
410. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275:308-314
411. Marik PE, Vasu T, Hirani A, et al: Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:2222-2228
412. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al: Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170:784-790
413. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P: Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2047-56; quiz 2057
414. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al: A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med* 1998; 338:791-797
415. Lin P, Chang C, Hsu P, et al: The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1197-1205
416. Pongprasobchai S, Kridkratoke S, Nopmaneejumruslers C: Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: A meta-analysis. *J Med Assoc Thai* 2009; 92:632-637
417. Alhazzani W, Alshahrani M, Moayyedi P, et al: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: Review of the evidence. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122:107-114
418. Moore EE, Jones TN: Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma—A prospective, randomized study. *J Trauma* 1986; 26:874-881
419. Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, et al: Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:1035-1039
420. Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN, et al: Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma* 1993; 34:639-43; discussion 643
421. Chuntrasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V, et al: Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai* 1996; 79:21-26
422. Singh G, Ram RP, Khanna SK: Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 1998; 187:142-146
423. Kompan L, Kremzar B, Gadzijeve E, et al: Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999; 25:157-161
424. Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al: Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24:145-149
425. Pupelis G, Selga G, Austrums E, et al: Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition* 2001; 17:91-94
426. Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, et al: Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? *Clin Nutr* 2004; 23:527-532
427. Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, et al: The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:1469-1474
428. Marik PE, Zaloga GP: Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29:2264-2270
429. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al: Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee: Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:355-373
430. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al: Early enteral nutrition, provided within 24h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2009; 35:2018-2027
431. Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al: Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999; 27:2525-2531
432. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, et al: Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: Results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:174-181
433. Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al: Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2011; 39:967-974
434. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al: Trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: The EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 137:795-803
435. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, et al: Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:569-577
436. Cerra FB, McPherson JP, Konstantinides FN, et al: Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis. *Surgery* 1988; 104:727-733
437. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, et al: Total parenteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis. *JAMA* 1998; 280:2013-2019
438. Braunschweig CL, Levy P, Sheehan PM, et al: Enteral compared with parenteral nutrition: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:534-542
439. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, et al: Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004; 20:843-848
440. Dhaliwal R, Jurewitsch B, Harrietha D, et al: Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients: Harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. *Intensive Care Med* 2004; 30:1666-1671
441. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J: A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2005; 33:213-220; discussion 260
442. Simpson F, Doig GS: Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005; 31:12-23
443. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO, et al: Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:412-429; quiz 468
444. Caser MP, Mesotten D, Hermans G, et al: Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365:506-517
445. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ: Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27:2799-2805
446. Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al: Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286:944-953

447. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, et al; Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units: Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22:221–233
448. Marik PE, Zaloga GP: Immunonutrition in critically ill patients: A systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008; 34:1980–1990
449. Kieft H, Roos AN, van Druenen JD, et al: Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 2005; 31:524–532
450. Tugrul S, Ozcan PE, Akinci IO, et al: [The effects of immunonutrition on the development of nosocomial infections and on clinical outcome in critically ill patients]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2004; 10:89–96
451. Radrizzani D, Bertolini G, Facchini R, et al: Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: A randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32:1191–1198
452. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al: Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: Results of an interim analysis of a randomized multicenter clinical trial. *Intensive Care Med* 2003; 29:834–840
453. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P: The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:553–563
454. Santora R, Kozar RA: Molecular mechanisms of pharmacconutrients. *J Surg Res* 2010; 161:288–294
455. Bower RH, Cerra FB, Bershady B, et al: Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: Results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23:436–449
456. Galbán C, Montejo JC, Mesejo A, et al: An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28:643–648
457. Caparrós T, Lopez J, Grau T: Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25:299–308; discussion 308
458. Preiser JC, Berré PJ, Van Gossum A, et al: Metabolic effects of arginine addition to the enteral feeding of critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25:182–187
459. Novak F, Heyland DK, Avenell A, et al: Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30:2022–2029
460. Avenell A: Glutamine in critical care: Current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc* 2006; 65:236–241
461. Jiang H, Chen W, Hu W, et al: [The impact of glutamine-enhanced enteral nutrition on clinical outcome of patients with critical illness: A systematic review of randomized controlled trials]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2009; 25:325–330
462. Avenell A: Hot topics in parenteral nutrition. Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically-ill patients and patients undergoing surgery. *Proc Nutr Soc* 2009; 68:261–268
463. Tian H, Wang KF, Wu TJ: [Effect of total parenteral nutrition with supplementation of glutamine on the plasma diamine oxidase activity and D-lactate content in patients with multiple organ dysfunction syndrome]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2006; 18:616–618
464. Cai GL, Yan J, Yu YH, et al: [Influence of glutamine and growth hormone intensified nutrition support on immunomodulation in critically ill elderly patients]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2006; 18:595–598
465. Grau T, Bonet A, Miñambres E, et al; Metabolism, Nutrition Working Group, SEMICYUC, Spain: The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39:1263–1268
466. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, et al; Scandinavian Critical Care Trials Group: Scandinavian glutamine trial: A pragmatic multicentre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:812–818
467. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, et al: L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004; 23:13–21
468. Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al: Early enteral supplementation with key pharmacconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: Outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 2008; 36:131–144
469. Trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically ill patients (REDOX). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00133978?term=NCT00133978&rank=1>
470. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, et al: The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of outcome data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:596–605
471. Pontes-Arruda A, Aragão 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; 34:2325–2333
472. GadekJE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al: Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Crit Care Med* 1999; 27:1409–1420
473. Singer P, Theilla M, Fisher H, et al: Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34:1033–1038
474. Pontes-Arruda A, Martins LF de Lima SM, et al; Investigating Nutritional Therapy with EPA, GLA and Antioxidants Role in Sepsis Treatment (INTERSEPT) Study Group: Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, ?-linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: Results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: The INTERSEPT study. *Crit Care* 2011; 15:R144
475. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al; NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators; NHLBI ARDS Clinical Trials Network: Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011; 306:1574–1581
476. Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, et al: A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Care Med* 2011; 39:1655–1662
477. Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, et al: Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr* 2011; 30:578–584
478. Friesecke S, Lotze C, Köhler J, et al: Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: A randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2008; 34:1411–1420
479. Barbosa VM, Miles EA, Calhau C, et al: Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: A randomized, controlled clinical trial. *Crit Care* 2010; 14:R5
480. Gupta A, Govil D, Bhatnagar S, et al: Efficacy and safety of parenteral omega 3 fatty acids in ventilated patients with acute lung injury. *Indian J Crit Care Med* 2011; 15:108–113
481. Thompson BT, Cox PN, Antonelli M, et al; American Thoracic Society; European Respiratory Society; European Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Société de Réanimation de Langue Française: Challenges in end-of-life care in the ICU: statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care: Brussels, Belgium, April 2003; executive summary. *Crit Care Med* 2004; 32:1781–1784
482. Sprung CL, Cohen SL, Sjøkvist P, et al; Ethicus Study Group: End-of-life practices in European intensive care units: The Ethicus Study. *JAMA* 2003; 290:790–797
483. White DB, Engelberg RA, Wenrich MD, et al: The language of prognostication in intensive care units. *Med Decis Making* 2010; 30:76–83
484. Nelson JE, Bassett R, Boss RD, et al; Improve Palliative Care in the Intensive Care Unit Project: Models for structuring a clinical initiative to enhance palliative care in the intensive care unit: A report from the IPAL-ICU Project (Improving Palliative Care in the ICU). *Crit Care Med* 2010; 38:1765–1772
485. Evans LR, Boyd EA, Malvar G, et al: Surrogate decision-makers' perspectives on discussing prognosis in the face of uncertainty. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:48–53
486. Lee Char SJ, Evans LR, Malvar GL, et al: A randomized trial of two methods to disclose prognosis to surrogate decision makers in intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:905–909
487. Azoulay E, Metnitz B, Sprung CL, et al; SAPS 3 investigators: End-of-life practices in 282 intensive care units: Data from the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009; 35:623–630
488. Azoulay E, Timsit JF, Sprung CL, et al; Conflicus Study Investigators and for the Ethics Section of the European Society of Intensive Care Medicine: Prevalence and factors of intensive care unit conflicts: The conflicus study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:853–860
489. Bertolini G, Boffelli S, Malacarne P, et al: End-of-life decision-making and quality of ICU performance: An observational study in 84 Italian units. *Intensive Care Med* 2010; 36:1495–1504
490. Detering KM, Hancock AD, Reade MC, et al: The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: Randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 340:c1345
491. Machare Delgado E, Callahan A, Paganelli G,

- et al: Multidisciplinary family meetings in the ICU facilitate end-of-life decision making. *Am J Hosp Palliat Care* 2009; 26:295–302
492. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, et al: A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med* 2007; 356:469–478
493. Norton SA, Hogan LA, Holloway RG, et al: Proactive palliative care in the medical intensive care unit: Effects on length of stay for selected high-risk patients. *Crit Care Med* 2007; 35:1530–1535
494. Scheunemann LP, McDevitt M, Carson SS, et al: Randomized, controlled trials of interventions to improve communication in intensive care: A systematic review. *Chest* 2011; 139:543–554
495. Davidson JE, Powers K, Hedayat KM, et al: American College of Critical Care Medicine Task Force 2004-2005, Society of Critical Care Medicine: Clinical practice guidelines for support of the family in the patient-centered intensive care unit: American College of Critical Care Medicine Task Force 2004-2005. *Crit Care Med* 2007; 35:605–622
496. Curtis JR, Treece PD, Nielsen EL, et al: Integrating palliative and critical care: Evaluation of a quality-improvement intervention. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:269–275
497. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL: Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 2007; 119:487–494
498. Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, et al: Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:562–570
499. Kisson N, Carcillo JA, Espinosa V, et al: Global Sepsis Initiative Vanguard Center Contributors: World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:494–503
500. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2–8
501. Kuch BA, Carcillo JA, Han YY, et al: Definitions of pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:501; author reply 501
502. Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, et al: Randomized comparison of oxygen mask treatment vs. nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. *J Trop Pediatr* 2002; 48:335–339
503. Duke T, Mgone J, Frank D: Hypoxaemia in children with severe pneumonia in Papua New Guinea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5:511–519
504. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, et al: Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:290–296
505. den Brinker M, Joosten KF, Liem O, et al: Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: Bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5110–5117
506. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al: Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003; 112:793–799
507. Carcillo JA, Kuch BA, Han YY, et al: Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. *Pediatrics* 2009; 124:500–508
508. Oliveira CF, Nogueira de Sá FR, Oliveira DS, et al: Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: Barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24:810–815
509. Raimor PL, Han YY, Weber MS, et al: A normal capillary refill time of ≤ 2 seconds is associated with superior vena cava oxygen saturations of $\geq 70\%$. *J Pediatr* 2011; 158:968–972
510. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37:666–688
511. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, et al: ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: An outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008; 34:1065–1075
512. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, et al; Paediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG): Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: The results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child* 2009; 94:348–353
513. Malbrain ML, De laet I, Cheatham M: Consensus conference definitions and recommendations on intra-abdominal hypertension (IAH) and the abdominal compartment syndrome (ACS)—the long road to the final publications, how did we get there? *Acta Clin Belg Suppl* 2007; Suppl:44–59
514. Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, et al: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* 2007; 33:951–962
515. Pearson EG, Rollins MD, Vogler SA, et al: Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome in children: Before it is too late. *J Pediatr Surg* 2010; 45:1324–1329
516. Amado VM, Vilela GP, Queiroz A Jr, et al: Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: A pilot study. *J Crit Care* 2011; 26:103. e9–103.12
517. Cordery RJ, Roberts CH, Cooper SJ, et al: Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect* 2008; 68:108–115
518. Ardura MI, Mejias A, Katz KS, et al: Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:1128–1132
519. Corey AL, Snyder S: Antibiotics in 30 minutes or less for febrile neutropenic patients: A quality control measure in a new hospital. *J Pediatr Oncol Nurs* 2008; 25:208–212
520. Russell NE, Pachorek RE: Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. *Ann Pharmacother* 2000; 34:936–939
521. Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, et al; British Society for Anti-microbial Chemotherapy Working Party on Community-onset MRSA Infections: Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:976–994
522. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, et al; Joint Working Party of the British Society for Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and Infection Control Nurses Association: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:589–608
523. Cawley MJ, Briggs M, Haith LR Jr, et al: Intravenous immunoglobulin as adjunctive treatment for streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis: Case report and review. *Pharmacotherapy* 1999; 19:1094–1098
524. Rodriguez-Núñez A, Dosi-Gallardo S, Jordan J; ad hoc Streptococcal Toxic Shock Syndrome collaborative group of Spanish Society of Pediatric Intensive Care: Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units. *Eur J Pediatr* 2011; 170:639–644
525. Paganini HR, Della Latta P, Soto A, et al: [Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia: 17 years of experience in Argentine children]. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108:311–317
526. Tilanus AM, de Geus HR, Rijnders BJ, et al: Severe group A streptococcal toxic shock syndrome presenting as primary peritonitis: A case report and brief review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010; 14 Suppl 3:e208–e212
527. Newland JG, Kearns GL: Treatment strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in pediatrics. *Paediatr Drugs* 2008; 10:367–378
528. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, et al; PROWESS Surgical Evaluation Committee: Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg* 2004; 188:212–220
529. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al: Efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) for the therapy of surgical patients with severe sepsis. *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7 Suppl 2:S77–S80
530. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, et al: Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl):S513–S526
531. Penington AJ, Craft RO, Tilkorn DJ: Plastic surgery management of soft tissue loss in meningococcal septicemia: Experience of the Melbourne Royal Children's Hospital. *Ann Plast Surg* 2007; 58:308–314
532. Wheeler JS, Anderson BJ, De Chalain TM: Surgical interventions in children with meningococcal purpura fulminans—A review of 117 procedures in 21 children. *J Pediatr Surg* 2003; 38:597–603
533. Jackson MA, Colombo J, Boldrey A: Streptococcal fasciitis with toxic shock syndrome in the pediatric patient. *Orthop Nurs* 2003; 22:4–8
534. Xiao-Wu W, Herndon DN, Spies M, et al: Effects of delayed wound excision and grafting in severely burned children. *Arch Surg* 2002; 137:1049–1054
535. Haecker FM, Berger D, Schumacher U,

- et al: Peritonitis in childhood: Aspects of pathogenesis and therapy. *Pediatr Surg Int* 2000; 16:182–188
536. Gwynne-Jones DP, Stott NS: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A cause of musculoskeletal sepsis in children. *J Pediatr Orthop* 1999; 19:413–416
537. Wu MH, Tseng YL, Lin MY, et al: Surgical treatment of pediatric lung abscess. *Pediatr Surg Int* 1997; 12:293–295
538. Murphy JJ, Granger R, Blair GK, et al: Necrotizing fasciitis in childhood. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1131–1134
539. Jaber MR, Olafsson S, Fung WL, et al: Clinical review of the management of fulminant *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3195–203; quiz 3204
540. Ananthakrishnan AN: *Clostridium difficile* infection: Epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:17–26
541. Olivas AD, Umanskiy K, Zuckerbraun B, et al: Avoiding colectomy during surgical management of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11:299–305
542. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al: Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32:204–213
543. Willis BA, Dung NM, Loan HT, et al: Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:877–889
544. Dung NM, Day NP, Tam DT, et al: Fluid replacement in dengue shock syndrome: A randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis* 1999; 29:787–794
545. Booy R, Habibi P, Nadel S, et al; Meningococcal Research Group: Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 2001; 85:386–390
546. Maat M, Buysse CM, Emonts M, et al: Improved survival of children with sepsis and purpura: Effects of age, gender, and era. *Crit Care* 2007; 11:R112
547. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al: Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 2011; 127:e758–e766
548. Kanter RK, Zimmerman JJ, Strauss RH, et al: Pediatric emergency intravenous access. Evaluation of a protocol. *Am J Dis Child* 1986; 140:132–134
549. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A: Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266:1242–1245
550. Ranjit S, Kisson N, Jayakumar I: Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: a suggested protocol. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:412–419
551. Akech S, Ledermann H, Maitland K: Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review. *BMJ* 2010; 341:c4416
552. Santhanam I, Sangareddi S, Venkataraman S, et al: A prospective randomized controlled study of two fluid regimens in the initial management of septic shock in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24:647–655
553. Ninis N, Phillips C, Bailey L, et al: The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ* 2005; 330:1475
554. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al: Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006; 367:397–403
555. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al: Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102:e19
556. Choong K, Bohn D, Fraser DD, et al: Vasopressin in pediatric vaso-dilatory shock: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:632–639
557. Yildizdas D, Yapicioglu H, Celik U, et al: Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 2008; 34:511–517
558. Rodríguez-Núñez A, López-Herce J, Gil-Antón J, et al: Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: a clinical study. *Crit Care* 2006; 10:R20
559. Rodríguez-Núñez A, Oulego-Erroz I, Gil-Antón J, et al: Continuous terlipressin infusion as rescue treatment in a case series of children with refractory septic shock. *Ann Pharmacother* 2010; 44:1545–1553
560. Keeley SR, Bohn DJ: The use of inotropic and afterload-reducing agents in neonates. *Clin Perinatol* 1988; 15:467–489
561. Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al: Hemodynamic effects of i.v. mil-rinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996; 109:1302–1312
562. Lindsay CA, Barton P, Lawless S, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr* 1998; 132:329–334
563. Irazuzta JE, Pretzlaff RK, Rowin ME: Amrinone in pediatric refractory septic shock: An open-label pharmacodynamic study. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:24–28
564. Powell KR, Sugarman LI, Eskenazi AE, et al: Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1990; 117:515–522
565. Ringe HJ, Varnholt V, Gaedicke G: Cardiac rescue with enoximone in volume and catecholamine refractory septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:471–475
566. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al: Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care* 2010; 14:R232
567. Namachivayam P, Crossland DS, Butt WW, et al: Early experience with Levosimendan in children with ventricular dysfunction. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:445–448
568. Magliola R, Moreno G, Vassallo JC, et al: [Levosimendan, a new inotropic drug: experience in children with acute heart failure]. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107:139–145
569. Harris E, Schulzke SM, Patole SK: Pentoxifylline in preterm neonates: a systematic review. *Paediatr Drugs* 2010; 12:301–311
570. Meyer DM, Jessen ME: Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis. The Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:756–761
571. Goldman AP, Kerr SJ, Butt W, et al: Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349:466–469
572. Skinner SC, Iacono JA, Ballard HO, et al: Improved survival in veno-venous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *J Pediatr Surg* 2012; 47:63–67
573. Domico MB, Ridout DA, Bronicki R, et al: The impact of mechanical ventilation time before initiation of extracorporeal life support on survival in pediatric respiratory failure: a review of the Extracorporeal Life Support Registry. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:16–21
574. Bartlett RH: Extracorporeal support for septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:498–499
575. MacLaren G, Butt W, Best D, et al: Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:133–136
576. Flagg A, Danziger-Isakov L, Foster C, et al: Novel 2009 H1N1 influenza virus infection requiring extracorporeal membrane oxygenation in a pediatric heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:582–584
577. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative: Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302:1872–1879
578. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, et al: Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:855–859
579. Riordan FA, Thomson AP, Ratcliffe JM, et al: Admission cortisol and adrenocorticotropic hormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999; 27:2257–2261
580. De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, et al: Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotropic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:330–336
581. Markovitz BP, Goodman DM, Watson RS, et al: A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: What is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:270–274
582. Pizarro CF, Troster EJ: Adrenal function in sepsis and septic shock. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(5 Suppl):S155–S162
583. Zimmerman JJ, Williams MD: Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: Observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:2–8
584. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al; TRIPICU Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network: Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 356:1609–1619
585. Karam O, Tucci M, Ducruet T, et al; Canadian Critical Care Trials Group; PALISI Network: Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:512–518
586. Church GD, Matthey MA, Liu K, et al: Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:297–302
587. López-Herce Cid J, Bustinza Arriortúa A, Alcaraz Romero A, et al: [Treatment of septic shock with continuous plasmapheresis and hemodiafiltration]. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59:491–496

588. Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, et al: Plasma exchange as res-cue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* 2003; 31:1730-1736
589. El-Nawawy A, Abbassy AA, El-Bordiny M, et al: Evaluation of early detection and management of disseminated intravascular coagulation among Alexandria University pediatric intensive care patients. *J Trop Pediatr* 2004; 50:339-347
590. Campanelli A, Kaya G, Ozsahin AH, et al: Purpura fulminans in a child as a complication of chickenpox infection. *Dermatology (Basel)* 2004; 208:262-264
591. Muntean W: Fresh frozen plasma in the pediatric age group and in congenital coagulation factor deficiency. *Thromb Res* 2002; 107 Suppl 1:S29-S32
592. Sánchez Miralles A, Reig Sáenz R, Marco Vera P, et al: [Abnormalities in coagulation and fibrinolysis in septic shock with purpura]. *An Esp Pediatr* 2002; 56:99-103
593. Hazelzet JA, Risseeuw-Appel IM, Kornelisse RF, et al: Age-related differences in outcome and severity of DIC in children with septic shock and purpura. *Thromb Haemost* 1996; 76:932-938
594. Churchwell KB, McManus ML, Kent P, et al: Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J Clin Apher* 1995; 10:171-177
595. Ala FA, Greaves M, Jones J, et al: Guidelines for the use of fresh frozen plasma. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7:110-119
596. Meyer B, Hellstern P: Recommendations for the use of therapeutic plasma. *Semin Nephrol* 2008; 28:447-456
597. Fortenberry JD: Pediatric critical care management of septic shock prior to acute kidney injury and renal replacement therapy. *Semin Nephrol* 2008; 28:447-456
598. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al: British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002; 107(Suppl 1):S53-S57
599. Muntean W, Schramm W, Seifried E, Solheim BG: Guideline for the use of fresh-frozen plasma. Medical Directors Advisory Committee, National Blood Transfusion Council. *S Afr Med J* 1998; 88:1344-1347
600. Nguyen TC, Han YY: Plasma exchange therapy for thrombotic micro-angiopathies. *Organogenesis* 2011; 7:28-31
601. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW: Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:144-66, table of contents
602. Scharfman WB, Tillotson JR, Taft EG, et al: PlasOABheresis for meningococemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1979; 300:1277-1278
603. van Deuren M, Santman FW, van Dalen R, et al: Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis* 1992; 15:424-430
604. Bjorvatn B, Bjertnaes L, Fadnes HO, et al: Meningococcal septicemia treated with combined plasOABheresis and leucapheresis or with blood exchange. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:439-441
605. Brandtzaeg P, Sirmes K, Folsland B, et al: PlasOABheresis in the treatment of severe meningococcal or pneumococcal septicemia with DIC and fibrinolysis. Preliminary data on eight patients. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1985; 178:53-55
606. Drapkin MS, Wisch JS, Gelfand JA, et al: PlasOABheresis for fulminant meningococemia. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:399-400
607. Schött U, Björseell-Ostling E: Sonoclot coagulation analysis and plasma exchange in a case of meningococcal septicemia. *Can J Anaesth* 1995; 42:64-68
608. Mok O, Butt W: The outcome of children admitted to intensive care with meningococcal septicemia. *Intensive Care Med* 1996; 22:259-263
609. Kumar A, Kanagasundaram NS, Collins TA, et al: Plasma exchange and haemodiafiltration in fulminant meningococcal sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:484-487
610. Munteanu C, Bloodworth LL, Korn TH: Antithrombin concentrate with plasma exchange in purpura fulminans. *Pediatr Crit Care Med* 2000; 1:84-87
611. Busund R, Koukline V, Utrobin U, et al: PlasOABheresis in severe sepsis and septic shock: A prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28:1434-1439
612. Randolph AG: Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2009; 37:2448-2454
613. Krishnan J, Morrison W: Airway pressure release ventilation: A pediatric case series. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:83-88
614. Ten IS, Anderson MR: Is high-frequency ventilation more beneficial than low-tidal volume conventional ventilation? *Respir Care Clin N Am* 2006; 12:437-451
615. Rotta AT, Steinhorn DM: Is permissive hypercapnia a beneficial strategy for pediatric acute lung injury? *Respir Care Clin N Am* 2006; 12:371-387
616. Ben Jaballah N, Khaldi A, Mnif K, et al: High-frequency oscillatory ventilation in pediatric patients with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:362-367
617. Kam PC, Cardone D: Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62:690-701
618. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al: Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: Five case reports. *BMJ* 1992; 305:613-616
619. den Brinker M, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA, et al: One single dose of etomidate negatively influences adrenocortical performance for at least 24h in children with meningococcal sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34:163-168
620. Su F, Hammer GB: Dexmedetomidine: Pediatric pharmacology, clinical uses and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10:55-66
621. Carcillo JA, Doughty L, Kofos D, et al: Cytochrome P450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure. *Intensive Care Med* 2003; 29:980-984
622. Branco RG, Garcia PC, Piva JP, et al: Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:470-472
623. Faustino EV, Apkon M: Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr* 2005; 146:30-34
624. Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R, et al: Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: A prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:351-359
625. Day KM, Haub N, Betts H, et al: Hyperglycemia is associated with morbidity in critically ill children with meningococcal sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:636-640
626. Garcia Branco R, Tasker RC, Ramos Garcia PC, et al: Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(5 Suppl):S128-S136
627. Verhoeven JJ, den Brinker M, Hokken-Koelega AC, et al: Pathophysiological aspects of hyperglycemia in children with meningococcal sepsis and septic shock: A prospective, observational cohort study. *Crit Care* 2011; 15:R44
628. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al: Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: A prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009; 373:547-556
629. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, et al: Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: A retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004; 32:1771-1776
630. Santiago MJ, López-Herce J, Urbano J, et al: Clinical course and mortality risk factors in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2010; 36:843-849
631. Brophy PD: Renal supportive therapy for pediatric acute kidney injury in the setting of multiorgan dysfunction syndrome/sepsis. *Semin Nephrol* 2008; 28:457-469
632. Krafte-Jacobs B, Sivit CJ, Mejia R, et al: Catheter-related thrombosis in critically ill children: Comparison of catheters with and without heparin bonding. *J Pediatr* 1995; 126:50-54
633. Pierce CM, Wade A, Mok O: Heparin-bonded central venous lines reduce thrombotic and infective complications in critically ill children. *Intensive Care Med* 2000; 26:967-972
634. Chaibou M, Tucci M, Dugas MA, et al: Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: A prospective study. *Pediatrics* 1998; 102(4 Pt 1):933-938
635. Gauvin F, Dugas MA, Chaibou M, et al: The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:294-298
636. Sheridan RL, Yu YM, Prelack K, et al: Maximal parenteral glucose oxidation in hypermetabolic young children: A stable isotope study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22:212-216