

# Sepsis Yönetiminde Ne Değişti?

## What Has Changed in Sepsis Management?

Gülseren Elay, Kürşat Gündoğan, Ramazan Coşkun

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

### Özet

Ağır sepsis ve septik şok, yoğun bakım ünitelerindeki en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Ağır sepsisten her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 200,000, Avrupa'da ise 150,000'den fazla kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Sepsiste; enfeksiyona karşı konakçının aşırı ve düzensiz yanıtı mevcuttur. Eğer tedavi edilmezse çoklu organ yetmezliği ve tedaviye yanıtız hipotansiyon gelişebilir. Çoklu organ yetmezliği sepsiste ölümlerin en önemli nedenidir. Sepsis kılavuzlarındaki protokolleri uygulamanın mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir. American College of Chest Physicians ve Society of Critical Care Medicine sepsis sendromlarının tanımlanmasında bir standart oluşturmak üzere 1991 yılında bir toplantı düzenlemiş ve 1992 yılında yayınladıkları kılavuzda sepsis sendromları tanımlanmıştır. Sepsis, tanı ve tedavisi konusunda uzman bir grup tarafından ağır sepsis ve septik şok tedavi sonuçlarını iyileştirmek amacıyla ilk olarak 2004 yılında, ikincisi 2008 yılında olmak üzere uluslararası bir kılavuz yayınlanmıştır. Son kılavuzda birtakım eklemeler ve değişiklikler yapılarak 2012 kılavuzu oluşturulmuştur. Surviving Sepsis Campaign tarafından 2012 yılında yayınlanan ağır sepsis ve septik şok uluslararası kılavuzunda, 2008 kılavuzuna göre nelerin değiştiği ve hangi çalışmaların ışığı altında değiştiği, kanıt kalitesi ve öneri güçleri ile birlikte aşağıda özetlenmiştir. (Yoğun Bakım Derg 2014; 5: 11-21)

**Anahtar sözcükler:** Ağır sepsis, septik şok, yoğun bakım

**Geliş Tarihi:** 10.01.2014

**Kabul Tarihi:** 22.02.2014

### Abstract

The most important reasons of mortality and morbidity in the intensive care unit are severe sepsis and septic shock. It is estimated that more than 200,000 patients in the USA and more than 150,000 patients in Europe die with a diagnosis of severe sepsis every year. In sepsis, an excessive and irregular response of hosts is available against infection. Multiorgan failure and hypovolemic shock may occur if the patient is not treated. Multiorgan failure is the most common cause of death in sepsis. It has been observed that application of the protocols in sepsis guides reduces mortality. The American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine organized a meeting in order to create a standard definition of sepsis syndromes in 1991, and sepsis syndromes were defined in the manual (guide), which was published in 1992. In order to improve the results of the treatment of severe sepsis and septic shock, international guidelines were published in 2004 and then in 2008 by a group of experts in the diagnosis and treatment of sepsis. In the last manual, which was published 2012, there has been some additions and changes. Compared to the 2008 guidelines, the severe sepsis and septic shock guidelines that were published by the Surviving Sepsis Campaign in 2012 are summarized below, along with the quality of evidence and recommendations. (Yoğun Bakım Derg 2014; 5: 11-21)

**Key words:** Severe sepsis, septic shock, intensive care

**Received:** 10.01.2014

**Accepted:** 22.02.2014

### Giriş

Sepsis; vücuttaki enfeksiyonun tetiklediği hasar sonucu gelişen mortalitesi yüksek bir durumdur ve tüm hastane yatışlarının %2'sini oluşturur (1). Tüm dünyada bu kadar yaygın bir sağlık sorunu olan sepsisin tedavi maliyeti yılda 17 milyar dolara ulaşmaktadır (2). Sepsisin yıllık görülme sıklığı 100.000'de 50-95'tir ve bu sıklık her yıl %9 oranında artış göstermektedir (3). Sepsis insidansındaki bu artışın nedeni immüno-supresif tedavi kullanımının artması, invaziv yöntemlerin giderek daha fazla kullanılması ve çok fazla miktarda antibiyotik kullanımına bağlı dirençli mikroorganizmaların gelişmesidir. Kanser ve AIDS gibi hastalıkların artışı da sepsis insidansındaki bu artıştan sorumludur (4). Sepsiste yüksek mortalite ve morbidite oranı ciddi klinik yaklaşım ve çözüm gerekliliğini ortaya koyar. Tüm bunlar tanı, tedavi ve izlem protokollerinin oluşturulmasına neden olmuştur. Sepsis kılavuzlarındaki protokolleri algoritma içerisinde uygulamanın mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir (5). Sepsis; tanınması, teşhisi ve tedavisi zor olan karmaşık bir sendromdur.

Başarılı tedavi için hızlı ve zamanında tanı önemlidir. Bu amaçla kılavuzlar oluşturulmuş ve dünya genelinde özellikle ulusal dernekler ile iş birliği yapılarak bu kılavuzların kullanılmasını yaymak amaçlanmıştır.

American College of Chest Physicians (ACCP) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM) sepsis sendromlarının tanımlanmasında bir standart oluşturmak üzere 1991 yılında bir toplantı düzenlemiş ve 1992 yılında yayınladıkları kılavuzda sepsis sendromlarını tanımlamışlardır (6). Uluslararası Sepsis Tanımlama Konferansı sonuçları 2003 yılında yayınlanmıştır. Yeni tanımlamada laboratuvar inflamasyon belirteçleri, hemodinamik değişkenler, doku perfüzyon değişkenleri gibi parametreler önceki tanımlamaya eklenmiştir. Sepsis, tanı ve tedavisi konusunda uzman bir grup tarafından ağır sepsis ve septik şok tedavi sonuçlarını iyileştirmek amacıyla ilk olarak 2004 yılında uluslararası bir kılavuz (Surviving Sepsis Campaign guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock) yayınlanmıştır (7). Yine kanıt kalitesi ve önerilerin gücünü değerlendiren GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) kullanılarak ağır sepsis ve



septik şok hastalarının tanı ve tedavisinde standartları belirleyen 2008 kılavuzu yayınlanmıştır (Tablo 1). 2012 yılında bu kılavuzda birtakım eklemeler ve değişiklikler yapılarak 2012 kılavuzu oluşturulmuştur (8). Bu kılavuz ağır sepsis ve septik şok hastalarının tanı ve tedavi aşamasında tüm dünyada kabul gören bir referanstır. Surviving Sepsis Campaign tarafından 2012 yılında yayınlanan ağır sepsis ve septik şok uluslararası kılavuzunda, 2008 kılavuzuna göre nelerin değiştiği ve hangi çalışmaların ışığı altında değiştiği kanıt kalitesi ve öneri güçleri ile birlikte Tablo 2-3'de özetlenmiştir.

### Ağır Sepsis Yönetimi

#### İlk Resüsitasyon ve Enfeksiyon Sorunları

Sepsiste; enfeksiyona karşı konakçının aşırı ve düzensiz yanıtı mevcuttur. Hızla gelişen ve bir müddet sonra geri dönüşümü olmayan mekanizmaların klinik bulgularının erken fark edilmesi ve tedaviye bir an önce başlanması hayat kurtarıcı olacaktır (Tablo 2, 3). Dolaşımı ve doku oksijenizasyonu yeterli olmayan bu hastalarda; sıvı tedavisi ile kardiyak debiyi en uygun düzeye getirmek doku oksijenizasyon gereksinimini karşılayabilir. Bu hastalarda eğer doku hipoperfüzyonu hızla geri çevrilmezse çoklu organ yetmezliğinin ortaya çıkması kaçınılmazdır. Bu nedenle, ağır sepsis hastalarına yönelik hazırlanan tedavi protokolleri doku hipoperfüzyonunu önlenmeyi amaçlar. Erken hedefe yönelik tedavi (EHYT) adı altında hipoperfüzyon gözetilerek uygulanan sıvı resüsitasyon tedavisinin erken antibiyotik tedavisi ile beraber verilmesi durumunda mortalitenin ciddi anlamda azaldığı ortaya konmuştur (5). Protokollere dayalı yaklaşım özellikle sepsisin erken döneminde önemlidir. Protokoller, hasta acil servise başvurduğu andan itibaren başlanarak zaman kaybetmeden uygulanmalıdır (9). Bu paketler üzerinde yapılan bir araştırmada, ilk altı saatlik pakete uyum sağlanan hastalarda ölüm oranı %23 iken, kontrol grubunda %49, yirmi dört saatlik uygulamada ise; ölüm oranları protokol grubunda %29 iken, kontrol grubunda %50 olarak bulunmuştur (10). Rivers ve ark. (11) acil servise başvuran ağır sepsis ve septik şok hastalarına; başvuru sonrası ilk altı saatlik sürede sıvı replasmanı, eritrosit transfüzyonu ve inotropik ajan kullanımını içeren erken hedefe yönelik tedavi protokolü uygulamışlardır. Çalışmanın sonunda EHYT uygulanan hastalarda 28 günlük mortalitenin %16 oranında düştüğü bildirilmiştir. Hemodinamik tedavinin belirlenmesinde bir başka hedef, arter kandan ölçülen laktat düzeyidir. Erken dönemde laktat düzeylerinin düşürülmesi ile mortalite riskinin azalması arasında önemli bir ilişkinin olduğu ortaya konulmuştur (12).

Santral venöz oksijen satürasyonu (ScvO<sub>2</sub>), ağır sepsis hastalarında doku oksijenizasyonunu göstermede sık kullanılır. 2007-2009 yılları arasında 300 ağır sepsis hastasını içeren çok merkezli bir çalışmada ScvO<sub>2</sub> değeri ile laktat klirens değeri karşılaştırılmış; doku oksijenizasyon göstergesi olarak ScvO<sub>2</sub> kullanılan hasta grubunda hedef ScvO<sub>2</sub> değeri %70 olarak belirlenirken doku oksijenizasyon göstergesi olarak laktat klirensi kullanılan hasta grubunda hedef laktat klirens değeri %10 olarak belirlenmiştir. Çalışmada hastane mortalitesi açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (13). Yine 2006 ile 2008 yılları arasında yürütülen ve laktat düzeyi >3 mEg/L olan 348 yoğun bakım hastanın dahil edildiği bir çalışmada; laktat düzeyini normale getirmenin doku oksijenizasyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. Hastalar laktat grubu (171 hasta) ve kontrol grup (177 hasta) olarak ikiye ayrılmış, her iki hasta grubuna o grup için belirlenen tedavi protokolü 8 saat süresince uygulanmıştır. Laktat grubunda 2 saat içerisinde laktat düzeyini %20 azaltmak hedeflenirken, kontrol grubunda ScvO<sub>2</sub> %70 hedef değeri kullanılmıştır. Her iki hasta grubunun 28 günün mortalite oranları karşılaştırıldığında mortalite oranının laktat hedefli grupta daha düşük

**Tablo 1. Grade sistemi**

<b>Öneri gücü</b>
Grade 1: Güçlü
Grade 2: Zayıf
<b>Kanıt kalitesi</b>
Grade A: Yüksek
Grade B: Orta
Grade C: Düşük
Grade D: Çok düşük
<b>Ungraded (UG):</b> Uzman kişi tarafından önerilir

**Tablo 2. Öneriler: İlk resüsitasyon ve enfeksiyon sorunları**

<b>İlk resüsitasyon</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotansiyonu olan veya serum laktat düzeyi &gt;4 mmol/L olan hastalarda resüsitasyona başlanmalı, Yoğun Bakım Ünitesi kabul için gecikilmemelidir (1C). 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.</li> <li>Resüsitasyon hedefleri (1C). SVB=8-12 mmHg OAB ≥65 mmHg İdrar çıkışı ≥0,5 mL/kg/saat Santral venöz oksijen satürasyonu (ScvO<sub>2</sub>) ≥%70 veya miks venöz oksijen satürasyonu (SvO<sub>2</sub>) ≥%65 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.</li> <li>Laktat yüksekliğinde resüsitasyonun amacı laktatı normal düzeye getirmek olmalıdır (2C). 2008: Bu öneriden bahsedilmemiştir.</li> </ul>
<b>İzlem</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kritik hastaları sepsis açısından izlemek erken tanı ve tedavide etkilidir (1C). Ağır sepsis yönetimi ile ilgili performansı artırıcı yöntemler uygulanmalıdır (UG). 2008: Bu öneriden bahsedilmemiştir.</li> </ul>
<b>Tanı</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antimikrobiyal tedaviden önce (1C) hastaya antibiyotik başlanmışsa 45 dakikadan uzun süre geçmeden kültürler alınmalıdır (1C). En az iki set kan kültürü Biri perkütan 48 saati geçen tüm vasküler girişlerden ayrıca kültür alınmalıdır. 2008: Öneri düzeyi aynı olup 45 dakikalık süreden bahsedilmemiştir.</li> <li>Enfeksiyon odağı ve muhtemel organizmayı belirlemek için derhal görüntüleme işlemleri yapılmalıdır (1C). 2008: Öneri düzeyi aynı olup uzman görüşü düzeyindedir (UG).</li> <li>İnvaziv kandida şüphesi varsa veya ayırıcı tanı içinde düşünüülüyorsa 1,3 beta-d glukon (2B), mannan ve antimannan (2C) gönderilmelidir. 2008: Bu öneriden bahsedilmemiştir.</li> </ul>
OAB: ortalama arteriyel basınç; SVB: santral venöz basınç; ScvO <sub>2</sub> : santral venöz oksijen satürasyonu; SvO <sub>2</sub> : miks venöz oksijen satürasyonu; YBU: yoğun bakım ünitesi

**Tablo 3. Öneriler: Enfeksiyon sorunları (devamı)**

<b>Antibiyotik tedavisi</b>
➤ Ciddi sepsis (1C) veya Septik şok (1B) tanısı konduktan sonra en kısa sürede, bir saati geçmeden IV antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. 2008:Sepsis için öneri düzeyi (1D) Septik şok için öneri düzeyi (1B) dir.
➤ Başlangıç ampirik antienfektif tedavi, muhtemel patojenlere karşı etkin ve muhtemel enfeksiyon kaynağına penetre olabilen bir veya daha fazla ilacı içermelidir (1B). 2008:Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.
➤ Antibiyotik rejimi günlük değerlendirilmelidir (1B). 2008:Öneri düzeyi farklı olup (1C) dir.
➤ Başlangıçta septik olan ve ampirik antibiyotik tedavisi alan hastada antibiyotik tedavisi kesilmesi kararı aşamasında prokalsitonin ve benzer biyomarkır kullanılmalıdır (2C). 2008: Bu öneriden bahsedilmemiştir.
➤ Ağır sepsis tanısı konan nötropenik hastalarda (2B) ve çoklu ilaç direnci geliştirebilecek patojenlerle örn: <i>Acinetobacter baumannii</i> ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ile enfekte olan hastalarda birleşim tedavisi uygulanmalıdır (2B). 2008:Öneri düzeyi farklı olup Acinetobakter enfeksiyonlarından bahsedilmemiştir. Birleşim tedavisi nötropenik hasta (2D) ve Pseudomonas enfeksiyonlarındadır (2D).
➤ Septik şok tanısı konulan ve solunum yetmezliği olan hastalarda <i>P. aeruginosa</i> etken ise geniş spektrumlu beta-laktam ve aminoglikozid veya fluorokinolon tedavisi verilmelidir (2B). <i>Streptococcus pneumoniae</i> bakteriyemisi nedeni ile septik şokta olan hastalarda beta-laktam ile beraber makrolid birleşimi önerilmektedir (2B). 2008:Pseudomonas enfeksiyonlarında birleşim tedavisi önerilmiş antibiyotik ismi verilmemiştir.
➤ Birleşim tedavisi ≤3-5 gün ve duyarlı organizmalara göre de-eskalasyon (2B) yapılmalıdır. 2008:Öneri düzeyi (2D)dir.
➤ Tedavi süresi tipik olarak 7-10 gün olmalıdır. Tedaviye yavaş cevap, dren edilemeyen enfeksiyon odağı, <i>S. aureus</i> bakteriyemisi, fungal, viral enfeksiyon, immünolojik eksiklik durumunda daha uzun tedavi verilmelidir (2C). 2008: Öneri düzeyi (1D) dir.
➤ Ağır sepsis ve septik şok nedeni viral ise antiviral tedaviye en erken zamanda başlanmalıdır (2C). 2008: Bu öneriden bahsedilmemiştir.
➤ Eğer neden nonenfeksiyöz ise antibiyotik tedavisi durdurulmalıdır (1D). 2008: Öneri düzeyi (UG) dir.
<b>Kaynak belirlenmesi ve kontrolü</b>
➤ Enfeksiyonun spesifik anatomik yeri mümkün olduğu kadar erken saptanmalı ve kaynak saptandıktan sonra 12 saat içinde kaynak kontrolü yapılmalıdır (1C). 2008: Enfeksiyonun anatomik yeri mümkün olduğu kadar erken saptanmalı (1C) başvurudan sonraki ilk 6 saat içinde gösterilmelidir (1D).
➤ Enfeksiyon kaynağı enfekte peripankreatik nekroz ise canlı ve ölü doku arasındaki demarkasyon belli olana kadar cerrahi müdahale geciktirilmelidir (2B). 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.
➤ Ağır sepsis hastalarında kaynak kontrolü gerektiğinde, fizyolojik bozulma yapacak müdahaleler en aza indirilmelidir (UG). 2008: Öneri düzeyi (1D) dir.
➤ Enfekte intravasküler kateterler yeni kateter yerleştirildikten sonra çıkarılmalıdır (UG). 2008: Öneri düzeyi (1C) dir.
<b>Enfeksiyonu önleme</b>
➤ Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) önlemek için oral dekontaminasyon uygulanmalıdır (2B). VIP riskini azaltmak için oral klorheksidin glukonat kullanılabilir (2B). 2008: Bu öneriden bahsedilmemiştir.

olduğu saptanmıştır (14). Tüm bu çalışmaların ışığında 2012 sepsis kılavuzunda laktat düzeyini normale getirmek yerini almıştır. Sepsiste tedavi; alta yatan enfeksiyonun eradikasyonunu, doku hipoperfüzyonun düzeltilmesini, organ fonksiyon bozukluklarının önlenmesini içeren çok yönlü tedavi şeklindedir. Enfeksiyon varlığından şüphe edildiğinde ilk yapılması gereken kültürlerin alınması ve erken profilaktik antibiyotik tedavisinin başlanmasıdır. Sepsiste, uygun ve erken başlanan antibiyotik tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (15).

Septik şoktaki 291 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada septik şok geliştikten sonra antibiyotik başlanan hastalarda mortalitenin; septik şok gelişmeden önce antibiyotik başlanan hasta gurubuna göre arttığı belirlenmiştir (16). Gurnani ve ark.nın (17) 118 dirençli septik şoklu hasta üzerinde yürüttükleri bir diğer çalışmada ise, yeterli sıvı ve erken antibiyotik tedavisi uygulanan hastalarda 28 günlük mortalite oranının %61'den %33'e düştüğü tespit edilmiştir. Bu çalışmalar göz önünde bulundurularak 2012 sepsis kılavuzunda ağır sepsis ve septik şoktaki

hastalarda tanı konur konmaz antibiyotik başlanması gerektiği belirtilmiş ve süre ilk bir saat olarak kesinleştirilmiştir.

Septik şokta en sık etken gram pozitif bakteriler, ikinci sıklıkla da gram negatif bakterilerdir. Seçilmiş hasta grubunda fungal etkenler düşünülmelidir. Ağır sepsis ve septik şokta başlangıçta antimikrobiyal tedavi geniş spektrumlu, tüm etkenleri kapsayacak şekilde olmalıdır. Yetersiz ve eksik tedavi mortalite ve morbiditeyi artırır (15, 18-20).

Çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalarla enfekte olan hastalarda birleşim tedavisi uygulanmalıdır. Almanya'da 2007-2010 yılları arasında 44 yoğun bakım ünitesinde 600 ağır sepsis hastası üzerinde yapılan çalışmada; bir grup hastaya 7-14 gün süre ile meropenem ve moksifloksasin birleşimi verilirken, diğer grup hastaya ise sadece meropenem tedavisi verilmiş ve iki grup arasında organ yetmezliği, mortalite açısından fark saptanmamıştır (21).

Bu ve benzer çalışmalar nedeni ile sepsiste birleşim tedavisi 3-5 güne sınırlandırılmıştır. Farklı olarak şüphelenilen veya bilinen *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu veya çoklu ilaç direnci mevcut olan hastalarda antibiyogram sonucu gösterilene kadar birleşim tedavisi verilebilir. 2012 sepsis kılavuzunda *P. aeruginosa* enfeksiyonuna yönelik geniş spektrumlu beta laktamazlar ile birlikte aminoglikozid veya fluoroquinolon birleşiminin verilmesi önerilmiştir. Yine 2012 sepsis kılavuzunda *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonuna yönelik beta laktam ve makrolid birleşiminin verilmesi önerilmektedir.

Sepsiste ampirik antibiyotik kullanımının ne zaman sonlandırılacağı ve sonlandırmanın hangi belirteç göz önüne alınarak yapılacağı uzun yıllar tartışılmıştır. Kırk dokuz ayrı çalışmanın incelendiği bir metaanalizde sepsis, ağır sepsis ve septik şokta enfeksiyon belirteci olarak prokalsitoninin, C-reaktif proteine (CRP) göre enfeksiyonu göstermede üstün olduğu gösterilmiştir (22). Yine prokalsitonin kullanımının maliyet üzerine etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada; prokalsitoninin enfeksiyon belirteci olarak kullanımının antibiyotik kullanımını azalttığı, ancak mortalite ve hastanede kalış süresi üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır (23). 2012 sepsis kılavuzunda da prokalsitoninin enfeksiyon belirteci olarak kullanılması önerilmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde özellikle bağıışıklık sisteminin baskılı olduğu hasta gruplarında bakteriyel enfeksiyonların yanında viral ve mantar enfeksiyonlarının da etken olabileceği unutulmamalıdır. Yoğun bakım hastalarında *Cytomegalovirus* (CMV) viremi siktir (%15-35) (22, 23). Bu hastalarda kanda tekrarlayan CMV enfeksiyonunun saptanması kötü prognozu gösterir (24, 25). Varicella zoster enfeksiyonunda, dissemine herpes simpleks enfeksiyonunda asiklovir gibi antiviral ajanın verilmesi çok etkili olabilir (26). İnfluenza epidemisinin olduğu durumlarda ağır sepsis tanısı konan hastalarda antiviral ajanların tedavide eklenmesi düşünülmelidir (27, 28). Tüm bu çalışmalar göz önüne alınarak 2012 sepsis kılavuzunda ağır sepsis ve septik şokta viral etyoloji şüphesinde antiviral tedavinin eklenmesi önerilmiştir.

Son yıllarda kanser insidansındaki artışa paralel olarak immünsupresif kullanımında artış gözlenmektedir. Bağıışıklık sistemi baskılanmış hastalarda sık rastlanan sistemik mantar enfeksiyonları, özellikle invaziv kandida türleri yüksek mortalite ile seyreder (3). Bu nedenle 2012 sepsis kılavuzunda mantar enfeksiyonu şüphesi durumunda, tanısız amaçla 1-3 β-d-glukan, mannan ve antimannan kullanımı önerilmiştir (29, 30).

Yoğun bakım ünitelerinde pnömoni oranı %7 ile %40 arasında olup, ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) bunların yarısından fazlasını oluşturur (31). Yüksek orandaki mortalite, solunum yolu enfeksiyonlarını önleme konusunda geniş çaplı çalışmaların yapılmasına önayak olmuştur. Gastrointestinal sistem dekontaminasyonunun (GİSD) solunum yolu enfeksiyonunu önlemede ve yoğun bakım ünitesindeki mortaliteyi azaltmadaki etkisini araştırmak üzere 6914 hasta üzerinde yapılan çalışmada; topikal ve sistemik antibiyotik alan hasta grubu sadece sistemik antibiyotik alan hasta grubu ile karşılaştırılmıştır. Topikal ve sistemik antibiyotik alan hasta grubunda solunum yolu enfeksiyonunda ciddi azalma gözlenmiş ancak toplam mortalitede azalma saptanmamıştır (31). Yine Hollanda'da toplam 5939 hastayı kapsayan çalışmada 13 yoğun bakım ünitesinde GİSD ve orofarengeal dekontaminasyonun etkinliğini araştırmak amacıyla yoğun bakım ünitesinde 72 saatten ve mekanik ventilatörde 48 saatten uzun süre kalabileceği düşünülen hastalar dahil edilmiş ve oral dekontaminasyon uygulanması ile mortalite oranında %2,9 düşüş saptanmıştır (32). Bu çalışmalar referans alınarak 2012 sepsis kılavuzunda ventilatör ilişkili pnömoniyi önlemede oral klorheksidin glukonat ile dekontaminasyon önerilmiştir.

**Hemodinamik Destek ve İla ve Tedaviler**

Sepsiste bozulmuş olan doku perfüzyonunun yeniden sağlanması için kardiyak debinin belirli bir seviyede olması önemlidir. Sepsiste sıvı monitörizasyonunun amacı; aşırı sıvı yüklenmesini, yetersiz sıvı verilmesini önlemek, kardiyak debiyi en uygun düzeyde tutmak, dolayısıyla dokuların oksijenizasyon ihtiyacını gidermektir (Tablo 4). Sıvı monitörizasyonunu içeren EHYT protokolünün uygulanması ile daha az şiddetli organ yetmezlikleri geliştiği gösterilmiştir (11). Ağır sepsiste gecikmiş hemodinamik stabilizasyon, mortalite ile yakın ilişkilidir. Bir çalışmada 174 ağır sepsis hastasında; bir hasta grubunda sıvı resüsitasyonu için Hidroksietil Starch (HES) kullanılırken, diğer hasta grubunda resüsitasyon amacı ile serum fizyolojik kullanılmış ve HES verilen hasta grubunda hemodinamik hedeflere erişme daha erken sürede sağlanmıştır (HES grubunda 11,8±10,1 saat; serum fizyolojik grubunda 14,3±11,1 saat). Yine aynı çalışmada akut renal yetmezlik; HES verilen hasta grubunda %24,5 iken serum fizyolojik grubunda %20 (p=0,454) olarak saptanmıştır (33). Ağır sepsis tanısı konan 804 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada; sıvı resüsitasyonunda HES 130/0,42 kullanımı ile ve ringer asetat kullanımının etkisi karşılaştırılmış ve HES kullanılan grupta 90 gün sonunda artmış mortalite ve artmış renal replasman ihtiyacı saptanmıştır (34). Bu konudaki en büyük çalışmalardan biri olan 'SAFE' çalışmasında; 6997 yoğun bakım hastasında albümin ile serum fizyolojinin sıvı resüsitasyonunda etkinliğini karşılaştırılmış ve 28 gün sonu mortalite oranları açısından iki hasta grubu arasında fark saptanmamıştır (35). Yine 17 randomize çalışmadan elde edilen bir metaanalizde; ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda albümin ve diğer sıvı solüsyonlarının resüsitasyonundaki etkinliği karşılaştırılmış; albümin tedavisi uygulanan hasta grubunda 28 gün sonu mortalite oranında %2,2 azalma saptanırken sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (36). Tüm bu veriler ışığında 2012 yılında Brüksel'de yapılan 32. International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine 'ISICEM' kongresi ve yine 2012 yılında Lizbon'da yapılan European Society of Intensive Care Medicine 'ESICM' kongresinde ağır sepsis ve septik şokta sıvı resüsitasyonunda kolloid kullanılacağı zaman albümin kullanımı önerilmiştir.

### Hemodinamik Destek ve İla ve Tedaviler

Sıvı resüsitasyonunda; sıvı seçiminin önemli olmadığı şimdiye kadar düşünüldükçe, 2012 sepsis kılavuzunda 'VISEP', 'CRYSTMAS' çalışmalarına ve kongre önerilerine dayanarak; ağır sepsis ve septik şokta sıvı resüsitasyonunda kristaloid kullanımı önerilmekte, HES kullanımı önerilmemektedir (33, 34).

Ağır sepsis ve septik şokta yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen yeterli perfüzyon basıncının sağlanamadığı durumlarda vazopressör tedavisi uygulanmalıdır (37). Ortalama arter basıncı 65 mmHg'nin altında ise yeterli doku perfüzyonunu sağlamak için vazopressör olarak norepinefrin kullanılmalıdır (38). Norepinefrin ortalama arter basıncını vazokonstriktif etkisi ile artırırken; dopamin ile karşılaştırıldığında kalp hızı ve atım hacmi üzerinde çok az etki eder. Norepinefrin septik şoktaki hastalarda hipotansiyonu düzeltmede dopaminden daha etkilidir.

**Tablo 4. Öneriler: Hemodinamik destek ve ilave tedaviler**

<b>Sıvı tedavisi</b>	
➤	Sıvı resüsitasyonunda kristaloid birinci tercih olmalıdır (1B). Fazla miktarda kristaloid gerekirse albümin verilebilir (2C). HES kullanımı önerilmemektedir (1B). 2008: Sıvı resüsitasyonu kolloidler veya kristaloidleri içermeli (1B) dir.
➤	Doku hipoperfüzyonuna neden olduğu düşünülen hipotansiyon durumunda sıvı resüsitasyonunda minimum 30 mL/kg kristaloid (bir kısmı albümin olabilir) verilir (1C). 2008: Hipovolemi şüphesi durumunda 30 dakika içinde 1000 ml kristaloid veya 300-500 mL kolloid ver. Doku hipoperfüzyonu varlığında daha büyük hacimler gerekli olabilir (1D) Hedef SVB değeri $\geq 8$ mmHg ( $\geq 12$ mmHg, mekanik ventilasyondaki hastalarda) (1C) dir.
➤	Hemodinamik iyileşme oluyorsa sıvı yükleme teknikleri (kan basıncı, kalp hızı) kullanılmalıdır (UG). 2008: Öneri düzeyi (1D) dir.
<b>Vazopresörler</b>	
➤	Ortalama arter basıncı (OAB) $\geq 65$ mmHg olması sağlanmalıdır (1C). 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.
➤	Başlangıç vazopressör tedavi seçeneği norepinefrin (NE) olmalıdır (1B). 2008: Norepinefrin ve dopamin ilk seçenek vazopressörlerdir (1C).
➤	Norepinefrine zayıf cevap durumunda epinefrin eklenmelidir (2B). 2008: Norepinefrine veya dopamine zayıf cevap alınması durumunda epinefrin verilmelidir (2B).
➤	Vazopressin: Başlangıç tedavisi olarak önerilmez [Diğer vazopressörlerle OAB yükseltilemezse $>0,03-0,04$ ünite/dk kurtarma tedavisinde kullanmak için saklanmalıdır. Düşük doz kullanımı önerilmez (UG)]. 2008: Başlangıç tedavisi olarak önerilmez (1C) Diğer vazopressörlerle OAB yükseltilemezse 0,03 ünite/dk diğer vazopressörlere eklenir.
➤	Dopamin; sadece seçilmiş hasta grubunda örneğin bradikardisi olup düşük taşiaritmi riski olan hastalarda norepinefrine alternatif olabilir (2C).
➤	Fenilefrin sadece şu durumlarda önerilir: NE bağlı ciddi aritmi, yüksek debi, düşük KB, kurtarma tedavisi, düşük doz vazopressin ile OAB hedefine ulaşılamazsa (1C). 2008: Fenilefrin başlangıç tedavisinde kullanılmaz (2C).
➤	Renal koruma için düşük doz dopamin kullanılmamalıdır (1A). 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.
➤	Vazopressör gerektiğinde arter kateteri yerleştirilmelidir (UG). 2008: Öneri düzeyi (1D) dir.
<b>İnotropik tedavi</b>	
➤	Dobutamin belirtilen durumlarda 20 mikrogram/kg/dk üst sınır olacak şekilde tek veya mevcut vazopressör tedaviye eklenebilir (1C) . a: Miyokard disfonksiyonu (yüksek dolum basıncına rağmen düşük debi olması durumunda). b: İntravasküler volüm yeterli, hedef OAB değerine ulaşılmış, ancak hipoperfüzyon bulgusu olması durumunda 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynı ancak üst sınır belirtilmemiştir (1C).
➤	Kardiyak indeksi önceden belirlenmiş supranormal seviyelere artırma gibi bir strateji önerilmemektedir (1B). 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.
<b>Steroidler</b>	
➤	Yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedaviye rağmen rağmen OAB hedef değere ulaşılamazsa IV hidrokortizon tedavisi başlanmalıdır. Hidrokortizon dozunun üst sınırı 200 mg/gün olmalıdır (2C). 2008: Üst sınır 300 mg/gün (1A) Hidrokortizona alternatif olarak mineralokortikoid etkinliği olmayan bir ajan kullanılıyorsa fludrokortizon verilebilir (2C).
➤	Hidrokortizon alan septik şoklu yetişkinlerde alt tipleri ayırt etmek için ACTH stimülasyon testi önerilmez (2B). 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.
➤	Vazopressör kullanımına ihtiyaç kalmayınca steroid tedavisi azaltılmalıdır (2D). Şok tablosu yoksa sepsis tedavisinde kortikosteroid kullanılmamalıdır (1D). 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.
➤	Bolus şeklinde hidrokortizon uygulaması ani kan şekeri yüksekliğine neden olacağından hidrokortizonun infüzyon şeklinde verilmesi önerilir (2D). 2008: Bu öneriden bahsedilmemiştir.

Dopamin sistolik fonksiyonu yeterli olmayan hastalarda perfüzyon basıncını düzeltmede daha etkili olabilir, ancak norepinefrine göre daha fazla taşikardi ve aritmi yapıcı etkisi mevcuttur (39).

Tüm bu nedenlerden dolayı norepinefrin 2012 sepsis kılavuzunda ağır sepsis ve septik şokta vazopressör olarak ilk seçenek olarak önerilmiş, doku perfüzyonunu sağlayacak yeterli kan basıncı düzeyine ulaşılmasını tedaviye epinefrin eklenmesi önerilmiştir. Dopamin ise sadece seçilmiş hasta grubunda, söz gelimi taşiaritmi riski düşük veya rölatif bradikardiye olan hasta gruplarında önerilmektedir. Doku perfüzyonu yetersiz olan ağır sepsis hastalarında eğer ortalama arter basıncı (OAB) ve sol ventrikül dolum basınçları yeterli iken kardiyak debi değeri düşükse dobutamin ilk seçenektir.

Erken hedefe yönelik tedavide ortalama arter basıncını 65 mmHg ve üstünde tutmak doku perfüzyonunun sağlanması açısından önemlidir. Septik şokta yeterli sıvı ve vazopressör tedavisine rağmen hemodinamik stabilite sağlanamayan hastalarda tedaviye düşük doz steroid eklenmelidir. 2012 sepsis kılavuzunda steroid dozu 200 mg IV hidrokortizon olarak belirtilmiştir. Bu düşük doz steroid tedavisinin infüzyon şeklinde uygulanması önerilmiştir, çünkü birçok randomize çalışmada bolus uygulamaları belirgin hiperglisemi ve hipernatremiye neden olduğu gösterilmiştir (40).

#### Ağır Sepsiste Diğer Destekleyici Tedaviler

Kan basıncının düşük seyrettiği durumlarda, doku perfüzyonunun sağlanamadığı anemik hastalarda doku oksijenizasyonunu sağlamada hemoglobin (Hb) değerini yükseltmek önemlidir (Tablo 5, 6). Hb değeri <7,0 g/dL ise hedef Hb seviyesini 7,0-9,0 g/dL yapacak şekilde eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Sepsise bağlı anemi tedavisinde eritropoetin kullanmanın faydası saptanmamıştır. Kanama veya planlanmış bir invaziv girişim yoksa laboratuvar testlerinde tespit edilen pıhtılaşma anormalliklerini düzeltmek için taze donmuş plazma (TDP) kullanmanın maliyeti yüksek olacağı gibi ek komplikasyonları da beraberinde getirecektir.

Sepsiste ateş, koagülasyon bozuklukları ve bizzat sepsisin kendisi kanama için risk faktörüdür. Bu nedenle trombosit replasmanında hedef değerler 2012 kılavuzunda 2008 kılavuzuna göre arttırılmıştır. Trombosit sayısı <10000/mm<sup>3</sup> ise kanama olup olmamasına bakılmaksızın trombosit sayısı <20000/mm<sup>3</sup> ise ve bariz kanama riski varsa trombosit verilmesi önerilmiştir.

Protein C antikoagülan sistemde bulunan trombinin trombomodulin ile birleşmesi sonucu aktive olur ve oluşan aktive protein C, faktör Va ve VIIIa'yı inaktive ederek antikoagülan etki gösterir. Bu maddenin antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkilerinin de olduğu ileri sürülmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı 2008 sepsis kılavuzunda kontrendikasyon yoksa sepsise bağlı organ yetersizliği olan ve klinik olarak yüksek ölüm riskli (tipik olarak APACHE II  $\geq$ 25 veya çoklu organ yetersizliği) rekombinant aktive protein C'yi (rhAPC) kullanılabileceği belirtilmiştir. Ancak, 1696 hasta üzerinde 2011 yılında yapılan PROWESS SHOCK çalışmasında rhAPC'nin septik şok hastalarında kullanımının fayda sağlamadığı gösterilmiş, aynı zamanda ilacın ciddi yan etkileri saptanmış olduğundan bu ilaç geri çekilmiş ve 2012 kılavuzunda öneriler arasına konulmamıştır. Ağır sepsis ve septik şokta çoklu organ yetmezliği ile gidebilen yıkıcı tablonun geri döndürülebilme çabası; sıvı resüsitasyonu, antibiyotik tedavisi, vazopressör ve steroid tedavisi dışında tedavi arayışlarına gidilmesine neden olmuştur. İntravenöz immünglobulin (IVIG) kullanımı bunlardan biridir ancak 624 yetişkin ve 3493 neonatal sepsis hastası üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, sepsiste IVIG kullanımının faydası gösterilememiştir (41, 42).

Benzer şekilde güçlü bir antioksidan olan selenyumun antioksidan etkisinden faydalanılmak istenmiş, ancak yapılan bir hayvan çalışmasında septik şokta (selenyum kullanımının; antibiyotik ihtiyacını azaltmadığı),

sepsis-related organ failure score (SOFA) skorunda anlamlı düzeyde düşüşe neden olmadığı gösterilmiştir (43). İnsanlar üzerinde henüz böyle bir çalışma yapılmadığı için, selenyumun septik şoktaki hastalarda etkisi belirgin değildir. Tüm bu nedenlerden dolayı 2012 sepsis kılavuzunda sepsisteki hastalarda immünglobulin ve selenyum kullanımı önerilmemektedir.

Ağır sepsisteki hastalarda mekanik ventilatör ihtiyacı olabilir. Mekanik ventilatör ayarları özellikle akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişen hastalarda çok önemlidir. Yakın zamanda ortaya konan Berlin tanımlamasına göre akut akciğer hasarı (ALI) ve ARDS olarak bilinen tanımların yerini hafif, orta ve ağır ARDS tanımı almıştır. Bu tanımlardaki PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> değerleri sırası ile  $\leq$ 300 mmHg,  $\leq$ 200 mmHg,  $\leq$ 100 mmHg, olarak belirlenmiştir (44). Birçok metaanalizde ARDS'de basınç ve volüm kontrolü sağlamanın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (45, 46). Bu konu ile alakalı olarak yapılan en büyük çalışma, plato basınçlarını  $\leq$ 30 cmH<sub>2</sub>O tutmak şartı ile 6ml/kg tidal volüm (TV) uygulanan ARDS hastaları ile 12 mL/kg tidal volüm uygulanan ARDS hastalarının karşılaştırıldığı çalışmadır. Altı ml/kg tidal volüm uygulanan hastalarda mortalite oranının %9 düştüğü saptanmıştır (47). Yapılan bir başka metaanalizde orta ve ağır ARDS hastalarında (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq$ 200 mmHg) daha yüksek pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) uygulamanın mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir (48). Tüm bu verilere istinaden 2012 sepsis kılavuzunda mekanik ventilatör uygulanan ARDS hastalarında; TV hedef değeri 6 mL/kg, plato basıncı üst sınırı  $\leq$ 30 cmH<sub>2</sub>O olarak belirlenmiş ve ekspirasyon sonu akciğer kollapsını önlemek için uygun PEEP kullanılması önerilmiştir. Şiddetli dirençli hipoksemisi olan hastalarda recruitment manevralarının, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı  $\leq$ 100 mmHg olan ARDS hastalarında ise pron pozisyonunun uygulanabileceği belirtilmiştir. Aynı kılavuzda doku hipoperfüzyon bulguları olmayan ARDS hastalarında konservatif sıvı stratejisi önerilirken, rutin monitörizasyon için pulmoner arter kateterinin kullanımı önerilmemektedir. Mekanik Ventilatördeki (MV) tüm hastaların, kontrendikasyon olmadığı sürece yatak başının 30-45° arasında tutulması weaning protokolü uygulayarak düzenli spontan solunum denemesi yapılması önerilmektedir. Daha önceki çalışmalar ışığında sepsise bağlı ARDS gelişen hastalarda alveoler ödemin reabsorbsiyonunu hızlandıracağı düşüncesi ile yardımcı tedavi olarak beta adrenerjik agonistler kullanılmaktaydı (49). Ancak ARDS'de beta-2 agonist kullanımının etkisini araştırmak amaçlı 282 ALI tanısı alan hasta ile yürütülen çalışmada; albuterol ile plasebo karşılaştırılmış ve albuterolün klinik sonucu iyileştirmediği sonucuna varılmıştır (50). BALTI-2 çalışmasında ise salbutamol kullanımının ARDS hastalarında 28 günlük mortalitede plasebo grubuna göre artışa neden olduğu gösterilmiştir (plasebo grubunda mortalite oranı %23 iken salbutamol grubunda %34) (51). Bu ve benzer çalışmaların rehberliğinde 2012 kılavuzunda bronkospazm yokluğunda ARDS hastalarında beta-2 agonist kullanımı önerilmemektedir.

Kan şekeri düzeyindeki ani artış ve düşüşün kritik hastalardaki etkileri düşünüldüğünde kan şekeri düzeyine ne zaman müdahale edileceği önemli bir sorudur. Cerrahi ve medikal yoğun bakım hastaları üzerinde yürütülen randomize kontrollü çalışmalarda yoğun insülin tedavisinin mortaliteyi ciddi düşürmediği (52) ve NICE-SUGAR çalışmasında mortalitenin arttığı saptanmıştır (53). Birçok medikal organizasyonun dahil olduğu uzlaşıda yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda hipoglisemi riski ve sonuçları göz önüne alınarak kan şekere müdahalede üst sınır 180 mg/dl olarak belirlenmiştir (54-57).

Bu nedenle 2012 sepsis kılavuzunda kan şekeri müdahale değeri 150 mg/dL'den 180 mg/dL değerine yükseltilmiştir.

Sepsiste olup mekanik ventilatör desteği alan hastalarda can alıcı bir diğer konu nöromusküler blokörlerle (NMB) ilgilidir. NMB uygun şekilde

**Tablo 5. Öneriler: Ağır sepsiste diğer destekleyici tedaviler**

<b>Kan ürünlerinin kullanımı</b>
<p>➤ Hb düzeyi &lt;7,0 g/dL ise, hedef seviyesini 7,0-9,0 g/dL yapacak şekilde eritrosit süspansiyonu (ES) ver (1B). Özel durumlarda daha yüksek hb seviyeleri gerekebilir (Örn: MI, ciddi hipoksemi, akut kanama, siyanotik kalp hastalıkları veya laktik asidoz olması durumunda). 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.</p>
<p>➤ Sepsise bağlı anemi tedavisinde eritropoetin kullanılmamalıdır (1B). Kanama veya planlanmış bir invaziv girişim yoksa laboratuvar testlerinde tespit edilen pıhtılaşma anormalliklerini düzeltmek için TDP kullanılmamalıdır (2D). Antitrombin tedavisi kullanılmamalıdır (1B). 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.</p>
<p>➤ Aşağıdaki durumlarda trombosit verilmelidir (2D).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombosit sayısı &lt;10000/mm<sup>3</sup> ise kanama olup olmasına bakılmaksızın</li> <li>• Trombosit sayısı &lt;20000/mm<sup>3</sup> ise ve bariz kanama riski varsa</li> <li>• Cerrahi ve invaziv girişimlerde yüksek trombosit sayısı (≥50000/mm<sup>3</sup>) gerekir.</li> </ul> <p>2008: Öneri düzeyi (2D) dir.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kanama durumuna bakmaksızın sayı &lt;5000/mm<sup>3</sup></li> <li>• Sayı 5000-30000/mm<sup>3</sup> ve ciddi kanam riski varsa</li> <li>• Cerrahi veya invaziv işlemler için sayı &gt;50000/mm<sup>3</sup> olmalı</li> </ul>
<p><b>Aktive protein C</b></p> <p>➤ Rekombinant İnsan Aktive Protein C (rhAPC) kullanımı önerilmemektedir. 2008: Kontrendikasyon yoksa, yüksek ölüm riski (APACHE ≥25) olan hastalarda rhAPC kullanılabilir (2B, postoperatif hastalar için 2C). Ciddi sepsis ve düşük ölüm riski (APACHE &lt;20 veya bir organ disfonksiyonu) olan erişkin hastalara rhAPC verilmemelidir (1A) .</p>
<p><b>İmmünglobulin</b></p> <p>➤ IV immünglobulin kullanımı önerilmemektedir (2B). 2008: Bu öneriden bahsedilmemiştir.</p>
<p><b>Selenyum</b></p> <p>➤ IV selenyum kullanımı önerilmemektedir (2C). 2008: Bu öneriden bahsedilmemiştir.</p>
<p><b>Mekanik ventilasyon</b></p> <p>➤ ARDS TV hedefi 6 mL/kg olmalıdır (1A). 2008: Öneri düzeyi (1B) dir.</p>
<p>➤ Plato basıncı üst limiti ≤30 cmH<sub>2</sub>O (1B). 2008: Öneri düzeyi (1C) dir.</p>
<p>➤ Ekspirasyon sonu akciğer kollapsını önlemek için uygun PEEP kullanılmalıdır (1B). 2008: Öneri düzeyi (1C) dir.</p>
<p>➤ Şiddetli dirençli hipoksemisi olan hastalarda recruitment manevraları uygulanmalıdır (2C). 2008: Öneri düzeyi (1C) dir.</p>
<p>➤ Prone pozisyonun PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤100 mmHg olan hastada uygulanabilir (2B). 2008: Öneri düzeyi (2C) dir.</p>
<p>➤ Kontrendikasyon olmadığı sürece MV'deki hastaların yatak başı (30-45°) tutulmalıdır (1B) . Hafif-orta derecede hipoksemik hastalarda non-invaziv mekanik ventilasyon kullanılabilir (2B). Weaning protokolü ve düzenli spontan solunum denemesi kullanılmalıdır (1A). 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.</p>
<p>➤ ARDS'li hastalarda rutin monitorizasyon için pulmoner arter kateteri kullanılmamalıdır (1A). Doku hipoperfüzyon bulguları olmayan ARDS hastalarında konservatif sıvı stratejisi kullanılmalıdır (1C). 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.</p>
<p>➤ Ekspirasyon sonunda akciğer kollapsını önlemek için uygun PEEP kullanılmalıdır (1B). 2008: Öneri düzeyi (1C) dir.</p>
<p>➤ Sepsis kaynaklı ARDS'de, bronkospazm gibi çok özel bir endikasyon olmadığı sürece beta-2 agonist kullanılmamalıdır (1B). 2008: Bu öneriden bahsedilmemiştir.</p>

**Tablo 6. Öneriler: Ağır sepsiste diğer destekleyici tedaviler (devamı)**

<b>Glisemik kontrol</b>
➤ Ardışık iki kez kan şekeri >180 mg/dL ise kan şekeri protokolü uygulanmalı hedef kan şekeri düzeyi ≤180 mg/dL olmalıdır (1A). 2008: Hedef kan şekeri seviyesi ≤150 mg/dL olup öneri düzeyi (2C) dir.
➤ Kan şekeri takibi 1-2 saatte bir, KŞ düzeyi stabilleşince 4 saatte bir yapılmalıdır (1C). 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.
➤ Yatak başında kapiller kan ile elde edilen glukoz düzeyleri dikkatli yorumlanmalıdır, ölçümler plazma glukoz değerlerini doğru yansıtmayabilir (UG). 2008: Düşük glukoz ölçümlerini dikkatli değerlendirmek gerekir (1B).
<b>Sedasyon, analjezi, nöromusküler blokaj (NMB)</b>
➤ Aralıklı bolus veya infüzyon şeklinde minimal düzeyde sedasyon uygulanmalıdır. Hedefe ulaşmak için dozu titre edilmelidir (1B). 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.
➤ Mümkünse nöromusküler blokerlerden kaçınılmalıdır. Devamlı infüzyon uyguladığınızda "train-of-four" ile blok derinliği monitorize edilmelidir (1C). 2008:Mümkünse NMB'dan kaçınılmalıdır (1B).
➤ PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> oranı <150 olan erken sepsis nedenli ARDS de NMB <48 saat kullanılır (2C). 2008: Bu öneriden bahsedilmemiştir.
<b>Renal replasman tedavisi</b>
➤ Akut böbrek yetersizliğinde, hemodinamik stabilite durumunda veno-venöz hemofiltrasyon (SVVH) ve aralıklı hemodiyaliz eşit etkinliktedir (2B). Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda SVVH sıvı dengesinin sağlanmasında daha uygundur (2D). 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.
<b>Bikarbonat tedavisi</b>
➤ Hipoperfüzyona bağlı laktik asidozu (pH ≥7,15 olduğu sürece) tedavi ederken hemodinamiyi iyileştirmek veya vazopressor gereksinimini azaltmak için bikarbonat kullanmamalıdır (2B). 2008: Öneri düzeyi (1B) dir.
<b>Derin ven trombozu profilaksisi</b>
➤ Ciddi sepsisli hastalara VTE profilaksisi uygulanmalıdır (1B). 2008: Öneri düzeyi (1A) dır.
➤ Cilt altı DMAH tercih edilmelidir (UFH günde iki kez uygulandığı hastalarda 1B, UFH günde üç kez uygulandığı 2C) .
➤ Kreatin klirensinin 30ml/dk'nın altında olduğu hastalarda deltaparin (1A) veya böbrekten atılımı az olan DMAH (2C) veya UFH (1A) verilmelidir.
➤ Heparin kullanımı için kontrendikasyonu olan hastalara farmakolojik tedavi uygulanmamalıdır (1B). 2008: Öneri düzeyi (1A) dır.
➤ Heparin kullanımı için kontrendikasyonu olan hastalarda basınç çorapları veya aralıklı basınç cihazı gibi mekanik profilaktik araçlar kullanılmalıdır (2C) . 2008: Öneri düzeyi (1A) dır. Kanama riski azalınca farmakoprofilaksi uygulanmalıdır (2C). 2008: Bu öneriden bahsedilmemiştir.
➤ Yüksek DVT riski olan hastalarda ilaç ve mekanik tedavi birlikte kullanılmalıdır (2C). 2008: Öneri ve öneri düzeyi aynıdır.
<b>Stres ülser profilaksisi</b>
➤ Kanama riski olan ciddi sepsisteki hastalara H2 bloker veya PPI (1B) profilaksisi uygulanmalıdır. Stres ülser profilaksisinde PPI tercih edilmelidir (2D). Risk faktörü yoksa profilaksi verilmemelidir (2B) 2008: H2 reseptör blokleri (1A) veya PPI (1B) ile stres ülser profilaksi sağlanmalıdır.
<b>Beslenme</b>
➤ Ağır sepsis veya septik şok tanısı konduktan sonra ilk 48 saatte oral veya enteral ile beslenmelidir (2C). Tedavinin ilk haftasında düşük dozda beslenmeli, tolere ederse artırılmalıdır (2B). İlk bir hafta tek başına TPN veya enteralle beraber parenteral besleme yerine IV glukoz ile beraber enteral beslenmelidir (2B). Ağır sepsiste immünmodülatör içeren besinler kullanmamalıdır (2C). 2008: Bu öneriden bahsedilmemiştir.



kullanılırsa göğüs duvarı kompliyansını artırır, tepe hava yolu basıncını düşürür ve hastanın ventilatörle boğuşmasını önler (58). Mekanik ventilatördeki 128 hasta üzerinde yürütülen çalışmada günlük uygulanan sedasyon tatilinin mekanik ventilatörde ve yoğun bakımda kalma süresini kısalttığı gösterilmiştir (59). Rudis ve ark.'nın (60) 77 yoğun bakım hastası üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, nöromusküler blokaj etkinliğini değerlendirmede train-of-four 1/4 stimülasyonu ile klinik muayene karşılaştırılmıştır. Periferik sinir stimülasyon uygulanan hasta grubunda daha az ilaç kullanıldığı ve kontrol gruba göre bu hasta grubunda spontan ventilasyona daha erken ulaşıldığı tespit edilmiştir.

Tüm bu çalışmalar göz önüne alınarak 2012 sepsis kılavuzunda aralıklı bolus veya infüzyon şeklinde minimal düzeyde sedasyon uygulanması, hedefe ulaşmak için ilaç dozunun titre edilmesi önerilmiştir. Mümkünse nöromusküler blokerlerden kaçınılması, devamlı infüzyon uygulanan hastalarda "train-of-four" ile blok derinliğini monitörize edilmesi gerektiği belirtilmiştir. NMB'lerin  $PaO_2/FiO_2 < 150$  olan erken ARDS tanısına sahip hastalarda 48 saatten kısa süre kullanılması gerektiği belirtilmiştir.

Sepsisteki hastalar açısından önemli bir diğer konu renal replasman tedavisidir. Hemodinamik parametrelerin çok oturmuş olmadığı bu hasta grubunda hangi renal replasman yönteminin seçilebileceği merak konusudur. Yapılan iki ayrı metaanalizde sürekli ve aralıklı renal replasman tedavileri arasında mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (61, 62).

Sürekli ve aralıklı renal replasman tedavilerinin mortalite üzerine etkisinin karşılaştırıldığı ve 360 hasta üzerinde yürütülen bir diğer çalışmada iki yöntem arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (63). Bu nedenle gerek 2008 gerekse 2012 sepsis kılavuzunda aralıklı hemodiyaliz ve sürekli venövenöz hemofiltrasyonun (SVVH) benzer değerde olduğu, sadece hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda SVVH seçilebileceği belirtilmiştir.

Sepsiste hipoperfüzyona bağlı laktik asidozu ( $pH \geq 7,15$  olduğu sürece) tedavi ederken hemodinamiyi iyileştirmek veya vazopressör gereksinimini azaltmak için bikarbonat kullanılmamalıdır.

Yoğun bakımda tedavi gören hastalar derin ven trombozu (DVT) açısından risk altındadır. Tüm hastalara DVT profilaksisi uygulanmalıdır (64). Profilakside hangi ilaç grubunun kullanılacağına karar vermek zordur. Kanada çalışma grubunun yürüttüğü bir çalışmada fraksiyone olmayan heparin (UFH) ile düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) karşılaştırılmıştır. Bir hasta grubuna UFH (5000 IU) günde iki kez verilirken diğer hasta grubuna Deltaparin (5000IU) günde bir kez uygulanmış, UFH'nin ikinci dozuna karşılık Deltaparin'in uygulandığı hastalarda ikinci doz plasebo olarak yapılmıştır.

İki hasta grubu arasında asemptomatik DVT açısından fark saptanmamıştır. Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, tomografi veya otopsi sonuçlarına bakıldığında ise pulmoner tromboemboli (PTE) insidansı, DMAH uygulanan grupta daha düşük bulunmuştur (65). Bu ve benzer çalışmalar nedeni ile 2012 sepsis kılavuzunda cilt altı DMAH tercih edilmeli, kreatin klirensin  $30 \text{ mL/dk}$ 'nın altında olduğu hastalarda Deltaparin veya böbrekten atılımı az olan DMAH veya UFH verilmelidir denmiştir.

Kritik hastalara stres ülser profilaksisinin de uygulanması gerekir. Çalışmalar, stres ülser profilaksisi uygulamanın yoğun bakım hastalarında üst gastrointestinal sistem (GIS) kanama oranını %20-25 azalttığını göstermiştir (66-69).

Yakın zamanda yapılan bir metaanalizdeki veriler GIS kanamasında proton pompa inhibitörü kullanımının  $H_2$  blokörlere göre çok daha etkili olduğunu desteklemektedir (70, 71). Sepsiste beslenme, tedavinin köşe taşlarından birini oluşturur. Enteral beslenmenin GIS mukozasını koruyucu, bakteriyel translokasyonu ve organ disfonksiyonunu önleyici etkisi mevcuttur. Yüksek kalori ile erken enteral beslenme üzerinde

yapılan çalışmalar birbiri ile çelişkili olup bu konudaki çalışmalar yeterli değildir (72-75). Bu nedenle ağır sepsis ve septik şokun ilk haftasında üst limit  $500 \text{ kcal/gün}$  olacak şekilde düşük doz beslenme mantıklı olacaktır. Sepsiste beslenme ile ilgili yapılan birçok çalışmada; parenteral beslenme, IV glukoz kullanımı ve enteral beslenme karşılaştırılmış, parenteral beslenme ile daha fazla enfeksiyöz yan etki geliştiği saptanmıştır (72, 76-78).

Casaer ve ark.'nın (79) yürüttüğü çalışmada erken parenteral beslenmenin hastane kalış süresi, yoğun bakımda kalma süresini uzattığı ve daha fazla erken enfeksiyona neden olduğu saptanmıştır. Normalde arginin, glutamin, omega-3 yağ asitleri bağışıklık sistemini modifiye eder. Yapılan dört ayrı metaanaliz sonucunda immünomodülatör ile beslenmenin medikal ve cerrahi hastalarda mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (80-83).

Sepsiste arginin kullanımı, bilakis vazodilatasyon ve hipotansiyona neden olabileceğinden önerilmemektedir (84, 85).

## Sonuç

Klinik rehberlerin, "Institute of Medicine" tarafından yapılan tanımlamasına göre rehberler, klinisyenlere uygun hasta başı tedavi vermede yardımcı olmak için hazırlanan sistematik bildirimlerdir. Klinik rehberlerin uygulamaya girmesi ile bu rehberleri düzenleyen, uygulayan, konuyla ilgili yoğun çalışmaları olan klinisyenlerin bilgilerinden daha kolay faydalanılmaktadır (86).

Yoğun bakım sorumlu hekimlerinin bu konuda bilgilendirilmesi ile sepsisli hastaların yaşam sürelerinin arttığı gösterilmiştir (84). Bu nedenle 2012 sepsis kılavuzu, sepsis ile ilişkili birçok çalışmanın ışığında ortak bir dil ortaya koyduğu için klinisyenlere yol gösterici olacaktır.

### Hakem değerlendirmesi: İç değerlendirme.

**Yazar Katkıları:** Fikir - G.E., K.G., R.C.; Tasarım - G.E., R.C.; Denetleme - G.E., K.G., R.C.; Kaynaklar - G.E., R.C.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - G.E., R.C.; Analiz ve/veya yorum - G.E., K.G., R.C.; Literatür taraması - G.E.; Yazıyı yazan - G.E., R.C.; Eleştirel İnceleme - K.G., R.C.

### Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### Peer-review: Internally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - G.E., K.G., R.C.; Design - G.E., R.C.; Supervision - G.E., K.G., R.C.; Funding - G.E., R.C.; Data Collection and/or Processing - G.E., R.C.; Analysis and/or Interpretation - G.E., K.G., R.C.; Literature Review - G.E.; Writer - G.E., R.C.; Critical Review - K.G., R.C.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

1. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, et al. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antisepsis agents. Clin Infect Dis 1998;27:185-90. [CrossRef]

2. 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;29:1303-10. [\[CrossRef\]](#)
3. 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;348:1546-54. [\[CrossRef\]](#)
4. Piot P, Bartos M, Ghys PD, et al. The global impact of HIV/AIDS. *Nature* 2001;410:968-73. [\[CrossRef\]](#)
5. 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;35:1105-12. [\[CrossRef\]](#)
6. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74. [\[CrossRef\]](#)
7. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73. [\[CrossRef\]](#)
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228. [\[CrossRef\]](#)
9. 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;36:296-327. [\[CrossRef\]](#)
10. 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:R764-70. [\[CrossRef\]](#)
11. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77. [\[CrossRef\]](#)
12. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637-42. [\[CrossRef\]](#)
13. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303:739-46. [\[CrossRef\]](#)
14. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:752-61. [\[CrossRef\]](#)
15. 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;34:1589-96. [\[CrossRef\]](#)
16. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011;39:2066-71. [\[CrossRef\]](#)
17. 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;32:1285-93. [\[CrossRef\]](#)
18. 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. [\[CrossRef\]](#)
19. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998;244:379-86. [\[CrossRef\]](#)
20. 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;118:146-55. [\[CrossRef\]](#)
21. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al. 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;307:2390-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7. [\[CrossRef\]](#)
23. 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;39:1792-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Kalil AC. A silent killer: cytomegalovirus infection in the nonimmunocompromised critically ill patient. *Crit Care Med* 2008;36:3261-4. [\[CrossRef\]](#)
25. 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;36:3145-50. [\[CrossRef\]](#)
26. Miller GG, Dummer JS. Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone. *Am J Transplant* 2007;7:741-7. [\[CrossRef\]](#)
27. Smith JR, Ariano RE, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2010;38(4 Suppl):e43-51. [\[CrossRef\]](#)
28. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. 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.
29. 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. [\[CrossRef\]](#)
30. 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;42:164-71. [\[CrossRef\]](#)
31. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, et al. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD000022.
32. 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;11:372-80. [\[CrossRef\]](#)
33. 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. [\[CrossRef\]](#)
34. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34. [\[CrossRef\]](#)
35. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56. [\[CrossRef\]](#)
36. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011;39:386-91. [\[CrossRef\]](#)
37. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32:1928-48. [\[CrossRef\]](#)
38. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2729-32. [\[CrossRef\]](#)
39. Regnier B, Rapin M, Gory G, et al. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977;3:47-53. [\[CrossRef\]](#)
40. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71. [\[CrossRef\]](#)
41. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 2007;35:2693-701. [\[CrossRef\]](#)
42. INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011;365:1201-11. [\[CrossRef\]](#)
43. Wang Z, Forceville X, Van Antwerpen P, et al. A large-bolus injection, but not continuous infusion of sodium selenite improves outcome in peritonitis. *Shock* 2009;32:140-6. [\[CrossRef\]](#)
44. Thompson BT, Matthay MA. The Berlin definition of ARDS versus pathological evidence of diffuse alveolar damage. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:675-7. [\[CrossRef\]](#)
45. 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;151:566-76. [\[CrossRef\]](#)
46. 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. [\[CrossRef\]](#)
47. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
48. 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;303:865-73. [\[CrossRef\]](#)
49. 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;173:281-7. [\[CrossRef\]](#)
  50. Matthay MA, Brower RG, Carson S, et al. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized beta(2)-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:561-8. [\[CrossRef\]](#)
  51. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, et al. Effect of intravenous beta-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:229-35. [\[CrossRef\]](#)
  52. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39. [\[CrossRef\]](#)
  53. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97. [\[CrossRef\]](#)
  54. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S768-86. [\[CrossRef\]](#)
  55. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, et al. 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;154:260-7. [\[CrossRef\]](#)
  56. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-31. [\[CrossRef\]](#)
  57. 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;40:3251-76. [\[CrossRef\]](#)
  58. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002;30:142-56. [\[CrossRef\]](#)
  59. 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;342:1471-7. [\[CrossRef\]](#)
  60. 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;25:575-83. [\[CrossRef\]](#)
  61. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28:29-37. [\[CrossRef\]](#)
  62. 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;40:875-85. [\[CrossRef\]](#)
  63. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368:379-85. [\[CrossRef\]](#)
  64. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982;10:448-50. [\[CrossRef\]](#)
  65. Cook D, Meade M, Guyatt G, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011;364:1305-14. [\[CrossRef\]](#)
  66. Basso N, Bagarani M, Materia A, et al. Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients. Controlled, randomized trial. *Am J Surg* 1981;141:339-41. [\[CrossRef\]](#)
  67. 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;83:110-6. [\[CrossRef\]](#)
  68. Poleski MH, Spanier AH. Cimetidine versus antacids in the prevention of stress erosions in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 1986;81:107-11.
  69. 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;192:169-74. [\[CrossRef\]](#)
  70. Lin PC, Chang CH, Hsu PI, 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;38:1197-205. [\[CrossRef\]](#)
  71. 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;92:632-7.
  72. 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;27:2525-31. [\[CrossRef\]](#)
  73. Ibrahim EH, Mehlinger 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;26:174-81. [\[CrossRef\]](#)
  74. 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;39:967-74. [\[CrossRef\]](#)
  75. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012;307:795-803. [\[CrossRef\]](#)
  76. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355-73. [\[CrossRef\]](#)
  77. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, et al. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001;74:534-42.
  78. 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;20:843-8. [\[CrossRef\]](#)
  79. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365:506-17. [\[CrossRef\]](#)
  80. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:2799-805. [\[CrossRef\]](#)
  81. Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286:944-53. [\[CrossRef\]](#)
  82. Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J, et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003;22:221-33. [\[CrossRef\]](#)
  83. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008;34:1980-90. [\[CrossRef\]](#)
  84. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003;29:834-40.
  85. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P. The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000;59:553-63. [\[CrossRef\]](#)
  86. Eccles M, Mason J. How to develop cost-conscious guidelines. *Health Technol Assess* 2001;5:1-69. [\[CrossRef\]](#)