

**“Sepsiste Sağkalım Kampanyası: Uluslararası Sepsis ve Septik Şokun Yönetimi Kılavuzu: 2016”, Türk Yoğun Bakım Derneği, Dünya Sepsis Günü Çalışma Grubu adına, Dünya Sepsis Günü Çalışma Grubu üyeleri;**

Prof. Dr. Nur BAYKARA

Prof. Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK

Prof. Dr. Kubilay DEMİRAĒ

Prof. Dr. Murat GÜNDÜZ

Prof. Dr. Volkan HANCI

tarafından çevirilmiştir.

*\*Çevirmenlerin isimleri soyadı alfabetik sırasına göre sıralanmıştır.*

# Sepsiste Sağkalım Kampanyası: Uluslararası Sepsis ve Septik Şokun Yönetimi Kılavuzu: 2016

Andrew Rhodes<sup>1\*</sup>, Laura E. Evans<sup>2</sup>, Waleed Alhazzani<sup>3</sup>, Mitchell M. Levy<sup>4</sup>, Massimo Antonelli<sup>5</sup>, Ricard Ferrer<sup>6</sup>, Anand Kumar<sup>7</sup>, Jonathan E. Sevransky<sup>8</sup>, Charles L. Sprung<sup>9</sup>, Mark E. Nunnally<sup>2</sup>, Bram Rochweg<sup>3</sup>, Gordon D. Rubinfeld<sup>10</sup>, Derek C. Angus<sup>11</sup>, Djillali Annane<sup>12</sup>, Richard J. Beale<sup>13</sup>, Geoffrey J. Bellinghan<sup>14</sup>, Gordon R. Bernard<sup>15</sup>, Jean-Daniel Chiche<sup>16</sup>, Craig Coopersmith<sup>8</sup>, Daniel P. De Backer<sup>17</sup>, Craig J. French<sup>18</sup>, Seitaro Fujishima<sup>19</sup>, Herwig Gerlach<sup>20</sup>, Jorge Luis Hidalgo<sup>21</sup>, Steven M. Hollenberg<sup>22</sup>, Alan E. Jones<sup>23</sup>, Dilip R. Karnad<sup>24</sup>, Ruth M. Kleinpell<sup>25</sup>, Younsuk Koh<sup>26</sup>, Thiago Costa Lisboa<sup>27</sup>, Flavia R. Machado<sup>28</sup>, John J. Marini<sup>29</sup>, John C. Marshall<sup>30</sup>, John E. Mazuski<sup>31</sup>, Lauralyn A. McIntyre<sup>32</sup>, Anthony S. McLean<sup>33</sup>, Sangeeta Mehta<sup>34</sup>, Rui P. Moreno<sup>35</sup>, John Myburgh<sup>36</sup>, Paolo Navalesi<sup>37</sup>, Osamu Nishida<sup>38</sup>, Tiffany M. Osborn<sup>31</sup>, Anders Perner<sup>39</sup>, Colleen M. Plunkett<sup>25</sup>, Marco Ranieri<sup>40</sup>, Christa A. Schorr<sup>22</sup>, Maureen A. Seckel<sup>41</sup>, Christopher W. Seymour<sup>42</sup>, Lisa Shieh<sup>43</sup>, Khalid A. Shukri<sup>44</sup>, Steven Q. Simpson<sup>45</sup>, Mervyn Singer<sup>46</sup>, B. Taylor Thompson<sup>47</sup>, Sean R. Townsend<sup>48</sup>, Thomas Van der Poll<sup>49</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>50</sup>, W. Joost Wiersinga<sup>49</sup>, Janice L. Zimmerman<sup>51</sup> and R. Phillip Dellinger<sup>22</sup>

## Özet

**Amaç:** "Sepsis ve septik şokun yönetimi için sepsiste sağ kalım kampanyası kılavuzu: 2012"nin güncellenmesini sağlamak.

**Tasarım:** 25 uluslararası örgütü temsil eden, 55 uluslararası uzmandan oluşan bir konsey toplandı. Nominal gruplar, önemli uluslararası toplantılarda bir araya geldi (Konferansa katılan komite üyeleri için). Sürecin başlangıcıyla birlikte resmi bir çıkar

çatışması/ilişkisi (COI) politikası belirlenerek süreç boyunca uygulandı. Tüm panel üyeleri için Aralık 2015'te bağımsız bir toplantı düzenlendi. Telekonferanslar ve alt gruplar ve tüm komite arasında düzenlenen elektronik ortamdaki tartışmalar gelişimin ayrılmaz parçası olarak işlev gördü.

**Metod:** Panel beş bölümden oluşuyordu: hemodinamik, enfeksiyon, yardımcı tedaviler, metabolik ve ventilasyon. Popülasyon, müdahale, karşılaştırma ve sonuç (PICO) soruları gözden geçirildi ve gerektiğinde güncellendi ve kanıt profilleri oluşturuldu. Her bir alt grup, mevcut en iyi kanıt için araştırılmış bir soru listesi oluşturdu ve daha sonra kanıt kalitesini yüksekten çok düşüğe kadar değerlendirmek ve önerileri güçlü veya zayıf olarak formüle etmek veya uygulanabilir olduğunda en iyi uygulama ifadesinde bulunmak için Önerilerin Değerlendirmesini, Dereceleme, Geliştirme ve Değerlendirme (GRADE) sisteminin ilkelerini takip etti.

**Bulgular:** Sepsiste sağkalım rehberi paneli, sepsis ya da septik şoklu hastaların erken dönemde tedavisi ve resüsitasyonu hakkında 93 ifade sunmuştur. Genel olarak, 32'si güçlü öneri, 39'u zayıf öneri, ve 18'i en iyi uygulama ifadesi idi. Dört soru için hiçbir öneri verilmedi.

**Sonuçlar:** Sepsis hastalarının en iyi bakımına yönelik pek çok güçlü öneri konusunda geniş bir uluslararası uzman kohortunda önemli bir mutabakat vardır. Bakımın bir çok yönü nispeten zayıf bir şekilde desteklense de, sepsis ve septik şokun akut yönetimi ile ilgili kanıta dayalı öneriler, yüksek mortaliteye sahip olan kritik hastalar için iyileştirilmiş sonuçların temelini oluşturmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kanıta dayalı tıp, Önerilerin Değerlendirmesini Dereceleme, Geliştirme ve Değerlendirme kriterleri, Kılavuz, Enfeksiyon, Sepsis, Sepsis demetleri, Sepsis sendromu, Septik şok, Sepsiste Sağkalım Kampanyası

## GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyona konakçının verdiği disregüle yanıt nedeniyle oluşan hayatı tehdit eden organ disfonksiyonudur [1–3]. Sepsis ve septik şok, dünyanın dört bir yanındaki milyonlarca insanı her yıl etkileyen önemli sağlık sorunlarıdır ve dörtte bir oranında (ve sıklıkla daha fazla) ölümlü sonuçlanırlar [4–6]. Politravma, akut miyokard enfarktüsü veya inmede olduğu gibi, sepsis geliştikten sonraki ilk saatlerdeki erken teşhis ve uygun tedavi prognozu iyileştirir.

Bu dokümandaki öneriler, sepsis veya septik şok gelişen yetişkinlere bakım veren klinisyene rehberlik etmek için hazırlanmıştır. Bu kılavuz öneriler, hastada alışılmadık klinik değişkenler ile karşılaşıldığında klinisyenin karar verme kabiliyetinin yerini alamaz. Bu kılavuz hastane ortamındaki sepsis

hastaları için uygundur. Bu kılavuz en iyi uygulama (komite bunu klinik uygulama için bir amaç olarak görüyor) için tasarlanmıştır ve bakım standardını temsil etmek için oluşturulmamıştır.

## **METODOLOJİ**

Aşağıda, bu kılavuzun geliştirilmesi için önemli metodolojik düşüncelerin özeti bulunmaktadır.

### **Tanımlar**

Bu kılavuz geliştirildiği sırada, sepsis ve septik şok için yeni tanımlar (Sepsis-3) yayınlanmıştır. Sepsis, günümüzde enfeksiyona konakçının verdiği disregüle yanıt nedeniyle oluşan hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Septik şok, yüksek mortalite riski olan, dolaşımsal ve hücresele/metabolik disfonksiyonun mevcut olduğu bir sepsis alt grubudur [3]. Sepsis-3 tanımı aynı zamanda yeni tanımları faaliyete geçiren klinik ölçütler önermiştir; bununla birlikte, bu kılavuza ilişkin kanıtların belirlenmesinde kullanılan çalışmalarda, hasta popülasyonları 1991 ve 2001 konsensüs dokümanlarında belirtilen önceki sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok tanımlarıyla temel olarak karakterize edilmiştir [7].

### **Kılavuzun tarihçesi**

Bu klinik uygulama kılavuzu, ağır sepsis ve septik şokun yönetimi için 2012 Sepsiste Sağlık Kampanyası (SSC) kılavuzunun bir revizyonudur [8, 9]. İlk SSC kılavuzu 2004 yılında yayınlanmış [10] ve 2008 [11, 12] ve 2012 [8, 9] yıllarında revize edilmiştir. Geçerli yinleme, Temmuz 2016'da geliştirilen ve metine dahil edilen güncellenmiş literatür taramalarına dayanmaktadır. 2016 kılavuzunun bir özeti, "Ek 1"de görülmektedir. 2012 ile 2016 yılları arasındaki önerilerin karşılaştırılması "Ek 2"de görülmektedir. Önceki baskıların aksine, SSC pediatri kılavuzu, SCCM ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) tarafından yayınlanacak olan ayrı bir dökümanda yer alacaktır.

### **Sponsorluk**

Bu kılavuzun geliştirilmesi için kaynak, SCCM ve ESICM tarafından sağlanmıştır. Ek olarak, sponsor kuruluşlar üyelerinin katılımına destek sağlamıştır.

### **Komite üyelerinin seçimi ve organizasyonu**

Komite üyelerinin seçimi sepsisin özel alanlarındaki uzmanlığa dayalı olarak yapıldı. Eş başkanlar SCCM ve ESICM yönetim kurulları tarafından seçildi. Her

sponsor organizasyon tarafından sepsis uzmanlığı bulunan bir temsilci atandı. Sürekliliği dengelemek ve önceki komitelerin üyeliği ile yeni perspektifler sağlamak ve içerik ihtiyaçlarını karşılamak için eş başkanlar ve SSC Rehberleri Komitesi Gözetim Grubu tarafından ek komite üyeleri atandı. Eş başkanlar bir hasta temsilcisi atadı. Metodolojik uzmanlık, GRADE Metodoloji Grubu tarafından sağlandı.

### **Soru geliştirme**

Bu kılavuzun kapsamı, sepsis veya septik şok hastalarının erken tedavisine odaklanmıştır. Kılavuz paneli beş bölüme ayrılmıştır (hemodinamik, enfeksiyon, yardımcı tedaviler, metabolik ve ventilasyon). Grup tasarımları, kılavuz komitesinin iç çalışma yapısıydı. Konu seçimi, her bir gruptaki kılavuz panelinden gelen verilerle birlikte, eşbaşkanların ve grup başkanlarının sorumluluğundaydı. Konuların önceliklendirilmesi e-postalar, telekonferanslar ve yüz yüze görüşmeler yoluyla tartışılarak tamamlandı. Tüm kılavuz soruları, popülasyon, müdahale, kontrol ve sonuçları tanımlayan PICO formatında yapılandırıldı.

SSC kılavuzunun son versiyonundaki sorular gözden geçirildi; önemli ve klinik olarak ilgili olduğu düşünülenler muhafaza edildi. Klinisyenlere göre daha az önemli veya düşük öncelikli olarak düşünülen sorular atlandı ve yüksek öncelik olarak düşünülen yeni sorular eklendi. Soru ekleme ile ilgili karar, her bir gruptaki panel üyeleri ve metodoloji ekibinden girdi ile birlikte kılavuz panel liderleri arasında tartışma ve fikir birliği ile verildi.

GRADE metodolojisi, sadece hasta açısından kritik kabul edilen sonuçların seçiminde uygulanmıştır [13]. Destekleyici kanıtlarla ilgili tüm PICO soruları, Ek Dijital İçerik 1’de sunulmaktadır (ESM 1).

### **Arama stratejisi**

Profesyonel kütüphanecilerin yardımı ile, tanımlanan her soru için bağımsız bir literatür araştırması yapıldı. Panel üyeleri, en azından soruya özgü uygun anahtar kelimeler ile birlikte sepsis, şiddetli sepsis, septik şok, sepsis sendromu ve kritik hastalığı içeren ilgili arama terimlerini belirlemek için grup başkanları, metodolojistler ve kütüphaneciler ile birlikte çalıştı.

2012 SSC kılavuzunda belirtilen sorular için, arama stratejisi son literatür taraması tarihinden itibaren güncellendi. Yeni soruların her biri için, ilgili sistematik derlemeleri ve randomize klinik çalışmaları (RKÇ’ler) belirlemek amacıyla en az iki büyük veritabanından (örn. Cochrane Registry, MEDLINE veya EMBASE) elektronik bir arama yapıldı.

### **Önerilerin Derecelendirilmesi**

Önerilerin Derecelendirmesi, Durum Tespiti, Geliştirme ve Değerlendirme

(GRADE) sisteminin ilkeleri, kanıt kalitesinin yüksekten çok düşüğe kadar değerlendirilmesine rehberlik etmiş ve önerilerin gücünü belirlemek için kullanılmıştır (Tablo 1, 2) [14]. GRADE metodolojisi altı kategoriye göre kanıtın değerlendirilmesine dayanır: (1) yanlılık riski, (2) tutarsızlık, (3) dolaylılık, (4) belirsizlik, (5) yayın yanlılığı, ve (6) fayda ve zarar arasındaki dengenin değerlendirilmesi, hastaların değerleri ve tercihleri, maliyet ve kaynaklar, uygulanabilirlik ve müdahalenin kabul edilebilirliği gibi diğer kriterler. Kılavuz paneli tarafından formüle edilen nihai ifadeler, bu faktörlerin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Kanıt kalitesinin GRADE değerlendirmesi, Tablo 1’de sunulmaktadır.

RKÇ'ler, bahsedilen kategorilerin herhangi birindeki sınırlamalar nedeniyle indirgenebilecek yüksek kalitede kanıt olarak başlar. Gözlemsel (randomize olmayan) çalışmalar ise düşük kaliteli kanıtlar halinde başlamakta, ancak kalite düzeyi etkinin gücüne dayalı olarak yükselebilmektedir. GRADE metodolojisi, önerileri güçlü veya zayıf olarak sınıflandırır. Bu belirleyiciyi etkileyen faktörler Tablo 2’de sunulmaktadır. Kılavuz komitesi, uyumun istenen etkilerinin istenmeyen etkilerini aşacağını değerlendirmiş ve bir önerinin gücü, bu denge değerlendirmesinde grubun güven derecesini yansıtmıştır. Dolayısıyla, bir müdahale lehine güçlü bir öneri, bir öneriye uyumun arzu edilen etkilerinin istenmeyen etkilerini aşacağına dair panel görüşünü yansıtmaktadır. Müdahale lehine zayıf bir öneri, bir öneriye uyumun arzu edilen etkilerinin istenmeyen etkilerini muhtemelen aşacağına dair yargıyı gösterir, fakat bazı kanıtlar düşük kalitede olduğundan (ve dolayısıyla fayda ve risklerle ilgili belirsizlik devam ettiğinden) veya faydalar ve eksiklikler yakın olarak dengelendiğinden panel bu dengelemeler hakkında emin değildir. Güçlü bir öneri “öneriyoruz” şeklinde ifade edilirken, zayıf bir öneri ise “düşünüyoruz” şeklinde ifade edilmiştir. SSC kılavuzunun daha önceki sürümlerinde bir alfanümerik düzen kullanılmıştır. Tablo 3, mevcut derecelendirme sistemiyle karşılaştırma sağlamaktadır.

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 kılması nedeniyle birey için güçlü bir önerinin takip edilemeyeceği ya da takip edilmemesi gereken durumlar söz konusu olabilir. Bunlar, Tablo 4’de tanımlanmaktadır. Güçlü bir öneri, standart bakım anlamına gelmez.

Belgede bazı en iyi uygulama bildirimleri (BPSs) görülmektedir; bu ifadeler derecelendirilmemiş güçlü önerileri temsil eder ve katı kriterler altında kullanılırlar. BPS, örneğin fayda veya zarar net olmadığında söz konusudur, fakat GRADE metodolojisini kullanarak kanıtı özetlemek veya değerlendirmek zordur. Tablo 5’de GRADE Çalışma Grubu tarafından önerilen kriterler, BPS’leri yayınlarken uygulanmıştır [15].

**Tablo 1** Kanıt kalitesinin belirlenmesi

<b>Alta yatan metodoloji</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Yüksek: RKÇ'ler</li><li>2. Orta: Düşük kaliteli RKÇ'ler veya yüksek kaliteli gözlemsel çalışmalar</li><li>3. Düşük: İyi yapılmış gözlemsel çalışmalarla RKÇ</li><li>4. Çok düşük: Düşük kaliteli kontrollü çalışmalar veya uzman görüşü veya diğer kanıt</li></ol>
<b>Kanıtların gücünü azaltabilecek faktörler</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Yüksek yanlılık olasılığını düşündüren mevcut RKÇ'lerin metodolojik özellikleri</li><li>2. Alt grup analizleriyle ilgili sorunlar da dahil olmak üzere sonuçların tutarsızlığı</li><li>3. Kanıtların dolaylılığı (farklı popülasyonlar, müdahale, kontrol, sonuç, karşılaştırma)</li><li>4. Sonuçların belirsizliği</li><li>5. Yüksek olasılıkt ayanlılık bildirim</li></ol>
<b>Kanıt gücünü artırabilecek başlıca faktörler</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Yüksek etki büyüklüğü (Doğrudan kanıt, olası karıştırıcı olmadan göreceli risk &gt; 2)</li><li>2. Göreceli risk &gt; 5 ile birlikte çok yüksek etki büyüklüğü ve geçerlilik için tehditlerin olmaması (iki düzeyle)</li><li>3. Doz-yanıt gradiyenti</li></ol>

RKÇ = Randomize klinik çalışma

### **Oylama süreci**

Her bir grupta tartışmalar yoluyla ifadelerin oluşturulması ve grupların taslak ifadelerini sundukları yüz yüze toplantılar sırasında tüm panel üyeleri arasında müzakereyi takiben, tüm panel üyeleri ifadeye katılıp katılmadığını ya da

uyuşmazlığı belirtmek için SurveyMonkey, Inc. (Palo Alto, CA) kullanılarak oluşturulan anketlere katılmışlardır. Bir ifadenin kabul edilebilmesi için, panel üyelerinin %75'inden oy alması ve %80 anlaşma eşiğine sahip olması gerektiği kabul edilmiştir. Seçmenler, üçüncü tur oylamaya kadar fikir birliği sağlanamayan ifadelerin gözden geçirilmesinde dikkate alınması için geri bildirimde bulunmuşlardır.

### **Çıkar çatışması politikası**

Kılavuzların geliştirilmesi sürecine hiçbir endüstri girdisi dahil olmamıştır; hiçbir toplantıda endüstri temsilcileri yer almamıştır. Kılavuz komitesinin hiçbir üyesi, kılavuz sürecinde herhangi bir görev için maddi destek almamıştır.

Süreç, sadece kişisel açıklama üzerine dayanıyordu ve grup tarafından ek onay talep edilmeye çalışılmadı. Eşbaşkanlar, COI başkanı ve grup başkanları bu konudaki yeteneklerini en iyi şekilde değerlendirdiler.

İlk gözden geçirmede, komisyon üyeleri tarafından 31 mali COI açıklaması ve beş mali olmayan açıklama sunuldu; diğerleri COI bildirmedi. Panelistler hem mali hem de mali olmayan COI'ye sahip olabilirler. 11 üyenin beyan ettiği COI açıklamaları, COI alt komitesi tarafından kılavuzun içerik süreci ile alakalı değildir şeklinde değerlendirildi. COI (mali ve mali olmayan) sahibi olduğu belirlenen on beş kişi, onların COI'si ile ilgili içerik tartışıldığı sırada herhangi bir komite toplantısında tartışmayı veya oylamayı sınırlandıran SSC COI politikasına uyumu gerektiren bir yönetim planı ile yargılanmışlardır. Beşinin, başka bir gruba yeniden atama yoluyla yönetilen çatışmalara ve potansiyel COI'ye ilişkin alanlarda öneriler üzerine oy kullanma konusunda tanımlanan kısıtlamalara sahip olduğu değerlendirildi. Bir kişiden komiteden istifa etmesi istendi. COI'ye sahip olan tüm panelistlerin ilgili COI'ye sahip oldukları bir konu tartışıldığında, grupları içinde tam açıklıkla çalışmak zorunda olduklarından grup başı olarak görev almasına izin verilmedi. Belgenin nihai onayı sırasında, COI bildiriminde bir güncelleme gerekiyordu. Daha fazla yargılamanın gerekli olduğu ek COI sorunu bildirilmemiştir.



**Tablo 2** Zayıf öneriye karşı güçlü öneriyi belirleyen faktörler

<b>Ne düşünülmalıdır?</b>	<b>Önerilen süreç</b>
Yüksek veya orta derecede kanıt	Kanıtların kalitesi yüksedikçe, güçlü bir öneri daha olasıdır.
<b>(Yüksek ya da orta dereceli kanıt var mı?)</b>	
Zararlar ve güçlüklerle karşı faydaların dengesi hakkında kesinlik	Arzulanan ve istenmeyen sonuçlar arasındaki fark ne kadar büyükse ve bu fark ne kadar kesinse, güçlü bir öneri o kadar olasıdır. Net fayda ne kadar küçükse ve o fayda için kesinlik ne kadar düşükse, zayıf bir öneri daha olasıdır.
<b>(Kesinlik var mı?)</b>	
Kesinlik veya benzeri değerler	Değerler ve tercihlerdeki kesinlik veya benzerlik ne kadar fazla ise, güçlü bir öneri daha olasıdır.
<b>(Kesinlik veya benzerlik var mı?)</b>	
Kaynak etkileri	Bir müdahale maliyeti, kararlar ilgili alternatif ve diğer masraflara kıyasla ne kadar düşük olursa (örneğin, daha az kaynak tüketilmesi), güçlü bir öneri daha olasıdır.
<b>(Kaynaklar beklenen faydaların değerinde mi?)</b>	

**Tablo 3** 2016 derecelendirme terminolojisinin önceki alfanümerik tanımlayıcılarla karşılaştırılması

	2016 Tanımlayıcı	2012 Tanımlayıcı
Güç	Güçlü	1
	Zayıf	2
Kalite	Yüksek	A
	Orta	B
	Az	C
	Çok az	D
Derecelendirilmemiş güçlü öneri	En İyi Uygulama Bildirimi	Derecelendirilmemiş

**Tablo 4** Önerinin gücünün etkileri

	Güçlü Öneri	Zayıf Öneri
<b>Hastalar için</b>	Bu durumda çoğu birey, önerilen eylem yolunu isteyecek ve yalnızca küçük bir oran istemeyecektir.	Bu durumda olan bireylerin çoğunluğu tavsiye edilen eylem yolunu isteyecek, ancak birçoğu istemeyecektir.
<b>Klinisyenler için</b>	Çoğu birey önerilen eylem biçimini almalıdır. Kılavuza göre bu tavsiyeye uyma, bir kalite kriteri veya performans göstergesi olarak kullanılabilir. Bireylerin kendi değerleri ve tercihleriyle tutarlı	Farklı hastalar için farklı seçeneklerin olması muhtemeldir ve tedavi hastanın durumuna göre ayarlanmalıdır. Bu koşullar, hastanın veya ailenin değer ve tercihlerini içerebilir.

	kararlar almalarına yardımcı olmak için resmi karar verme araçlarının gerekli olmayacağı düşünülmektedir.	
<b>Politika yapıcılar için</b>	Öneri, performans göstergeleri de dahil olmak üzere birçok durumda politika olarak uyarlanabilir.	Politika oluşturma, önemli tartışmalar ve birçok ilgilinin katılımını gerektirir. Politikaların bölgeler arasında farklılık göstermesi daha olasıdır. Performans göstergeleri, yönetim seçenekleri ile ilgili yeterli müzakerenin gerçekleştiği gerçeğine odaklanmalıdır.

**Tablo 5** En iyi uygulama ifadeleri için kriterler

<b>En iyi uygulama ifadeleri için kriterler</b>	
<b>1</b>	Açıklama açık ve uygulanabilir mi?
<b>2</b>	Mesaj gerekli mi?
<b>3</b>	Net kazanç (veya zarar) anlaşılır mı?
<b>4</b>	Kanıtların toplanması ve özetlenmesi zor mu?
<b>5</b>	Gerekçe açık mı?
<b>6</b>	Resmi olarak GRADE olması daha mı iyi?

GRADE = Önerilerin Derecelendirmesi, Durum Tespiti, Geliştirme ve Değerlendirme

Guyatt ve ark.'dan modifiye edilmiştir (15).

Kılavuz paneli tarafından belirlenen tüm ifadelerin bir özeti "Ek 1"de görülmektedir. Önerileri ve ifadeleri bildiren tüm kanıt özetleri ve kanıt

profilleri ESM 2'de görülmektedir. Belirli tablolara ve şekillere bağlantılar, ilgili metin içerisinde görülmektedir.

## A.BAŞLANGIÇ RESÜSİTASYONU

- 1. Sepsis ve septik şok acil durumlardır, tedavi ve resüsitasyona hemen başlanmasını öneriyoruz (BPS).**
- 2. Sepsise bağlı hipoperfüzyon durumunda ilk 3 saatte en az 30 mL/kg İV kristaloid sıvı verilmesini öneriyoruz (kuvvetli öneri, düşük kanıt düzeyi).**
- 3. Başlangıç sıvı resüsitasyonunu takiben hemodinamik durum yakın takip edilerek ek sıvı gereksinimi belirlenmelidir (BPS).**  
*Açıklamalar:* Değerlendirme, detaylı klinik muayene ve mümkün olan fizyolojik değişkenlerin (nabız, kan basıncı, arteriyal oksijen satürasyonu, solunum hızı, sıcaklık, idrar çıkışı ve diğerleri) takibini ve diğer noninvazif veya invazif monitörizasyonu içermelidir.
- 4. Eğer klinik değerlendirme kesin tanıya ulaştırmazsa şok tipinin belirlenebilmesi için ileri hemodinamik değerlendirme (örneğin kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesi) öneriyoruz (BPS).**
- 5. Sıvıya yanıtın değerlendirilmesi için statik değişkenler yerine dinamik değişkenlerin kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**
- 6. Vazopresör gereksinimi olan septik şok hastalarında başlangıç ortalama arteriyal basınç hedefi olarak 65 mmHg değerini öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**
- 7. Doku hipoperfüzyonu belirteci olarak artmış laktat düzeyi olan hastalarda resüsitasyonun laktat düzeyini normale getirecek şekilde yönlendirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Erken etkili sıvı resüsitasyonu, sepsisle indüklenen doku hipoperfüzyonunun veya septik şokun stabilizasyonu için çok önemlidir. Sepsis ile indüklenen hipoperfüzyon, akut organ yetmezliği ve/veya  $\pm$  azalmış kan basıncı ve artmış serum laktatıyla ortaya çıkabilir. Bu kılavuzun önceki sürümleri protokollü bir kantitatif resüsitasyon önermişti; bu tedavi Rivers tarafından yayınlanan protokole dayanan erken hedefe yönelik terapiden (EGDT) kaynaklanmaktadır [16]. Bu öneri, santral venöz basınç (SVB) ve santral venöz oksijen satürasyonunu (ScvO<sub>2</sub>) içeren bir dizi "hedef"in kullanımını

açıklamıştır. Üç büyük çok merkezli RKC'de mortaliteyi azaltmada başarısız olması sonrası, bu yaklaşım sorgulanmıştır [17-19]. Girişim stratejileri ile herhangi bir zarar yoktur; dolayısıyla, daha önceki hedeflerin kullanımı hala güvencedir ve dikkate alınabilir. Unutulmamalıdır ki, daha yeni çalışmalara hastalık şiddeti daha az olan hastalar alınmıştır (kontrol grubunda düşük bazal laktat düzeyleri, başvuruda hedef değer veya üzerinde olan ScvO<sub>2</sub> ve kontrol grubunda daha düşük mortalite). Her ne kadar bu protokol kanıta dayalı olarak önerilemezse de, servis klinisyenleri önemli mortalite ve morbiditeye sahip olan bu hasta grubuna nasıl yaklaşılacağı konusunda halen rehberliğe ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle, bu hastaların acil değerlendirme ve tedavi gerektiren bir tıbbi acil duruma sahip olduğunun farkına varılmasının önemli olduğunu düşünüyoruz. Bunun bir parçası olarak, ilk sıvı resüsitasyonunun ilk 3 saat içinde 30 mL/kg kristaloid ile başlamasını öneriyoruz.

Bu sabit hacimdeki sıvı, hasta hakkında daha spesifik bilgiler elde ederken ve hemodinamik durumun daha kesin ölçümlerini beklerken klinisyenlerin resüsitasyonu başlatmalarını sağlar. Az sayıda literatürün bu hacimdeki sıvıyı destekleyecek kontrollü verileri içeriyor olmasına rağmen, yeni girişimsel araştırmalar bunu resüsitasyonun erken evrelerinde olağan uygulamalar olarak tanımlamıştır ve gözlemsel kanıtlar uygulamayı desteklemektedir [20, 21]. PROCESS ve ARISE çalışmalarında randomizasyon öncesi verilen ortalama sıvı hacmi yaklaşık 30 mL/kg, PROMISE çalışmasında ise yaklaşık 2 L idi [17-19]. Birçok hasta bundan daha fazla sıvıya ihtiyaç duyacaktır ve bu grup için, daha fazla sıvının fonksiyonel hemodinamik ölçümlere uygun olarak verilmesini destekliyoruz.

Bu kompleks hastaların tedavisinde anlaşılması gereken en önemli ilkelerden biri, ayrıntılı bir ilk değerlendirmeye ve tedaviye cevabın süregiden yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmasıdır. Bu değerlendirme, hastanın tam bir klinik muayenesi ve hastanın klinik durumunu tanımlayabilen, elde edilebilen fizyolojik değişkenlerin (kalp hızı, kan basıncı, arteriyel oksijen satürasyonu, solunum hızı, vücut sıcaklığı, idrar çıkışı ve mevcut olan diğerleri) değerlendirmesiyle başlamalıdır. Son yıllarda ekokardiyografi birçok servis hekimi tarafından kullanılmaya başlanmıştır ve hemodinamik sorunların nedenlerinin daha ayrıntılı bir değerlendirmesini mümkün hale getirmiştir [22].

SVB'nin nispeten normal bir aralıkta (8-12 mm Hg) olduğu zaman bir sıvı sorununa yanıtı öngörme yeteneği sınırlı olduğu için [23], sıvı resüsitasyonuna rehberlik etmek için tek başına SVB kullanımı artık uygun görülmemektedir [22]. Aynı durum sağ veya sol kalp basınçlarının veya hacimlerinin diğer statik ölçümleri için de geçerlidir. Bir hastanın ilave sıvı ihtiyacı olup olmadığını değerlendiren dinamik önlemler, sıvı yönetimini iyileştirme çabasında önerilmiştir ve atım

hacmini arttırarak sıvı sorununa yanıt verecek hastaları önceden tahmin etmede daha iyi tanısal doğruluk göstermiştir. Bu teknikler, pasif bacak kaldırma testini, sıvı yüklenmesine karşılık atım hacmi ölçümlerini, mekanik ventilasyon tarafından indüklenen intratorasik basınçtaki değişikliklere karşı sistolik basınç, nabız basıncı veya atım hacmindeki değişimleri kapsar [24]. Sepsis veya septik şoktaki hastalarda sıvı yanıtını tahmin etmek için nabız basıncı değişiminin (PPV) kullanımı ile ilgili beş çalışmayı içeren değerlendirmemiz, 0.72 sensitivite (% 95 CI 0.61-0.81) ve 0.91 özgüllük (% 95 CI 0.83-0.95) göstermiştir; kanıt kalitesi kararsızlık ve yanlılık riski nedeniyle düşüktü (ESM 3) [24]. Yeni çok merkezli bir çalışma, YBÜ'lerinde sıvı uygulaması sırasında kardiyak fonksiyon monitörlerinin kısıtlı olduğunu göstermiştir. Acil servisteki bu monitörlerin kullanımı hakkında veriler eksik olsa da, cihazların mevcudiyeti ve parametrelerin tüm durumlara uygulanabilirliği dinamik endekslerin rutin kullanımını etkileyebilir [22, 25].

OAB, doku perfüzyonunun temel basıncıdır. Beyin veya böbrek gibi kritik organların perfüzyonu bölgesel perfüzyonun otoregülasyonu ile sistemik hipotansiyona karşı korunabilirken, eşik değerinin altında, doku perfüzyonu doğrusal olarak arteriyel basınca bağlı hale gelmektedir. Tek merkezli bir çalışmada [26], 65'den 75 ve 85 mmHg'ye kadar yapılan noradrenalin doz titrasyonu, kardiyak indeksi ( $4.7 \pm 0.5$ 'den  $5.5 \pm 0.6$  L/dak/m<sup>2</sup>'ye) yükseltmiş fakat renal fonksiyonu, oksijen sunumu ve tüketimini, gastrik mukozal PaCO<sub>2</sub>'yi, eritrosit hızını, ya da ciltteki kapiller kan akımını değiştirmemiştir. Bir diğer tek merkezli çalışmada [27], noradrenalin ile tedavi edilen septik şok hastalarında, OAB'yi 85 mmHg'ye karşı 65 mmHg'de tutacak şekilde doz titrasyonunu yapılmıştır. Bu çalışmada, yüksek OAB, kardiyak indeksi 4.8 (3.8-6.0)'dan 5.8 (4.3-6.9) L/dk/m<sup>2</sup>'ye yükseltmiştir fakat böbrek fonksiyonunu, arteriyel laktat düzeylerini veya oksijen tüketimini değiştirmemiştir. Üçüncü tek merkezli bir çalışmada [28], 65 mmHg'ye kıyasla 85 mm Hg'lik bir OAB'de, oklüzyon testinden sonra tenar oksijen doygunluğunun artan eğimi ve sublingual kapiller dansite ile değerlendirilen mikrosirkülasyonda iyileşme gözlenmiştir. 85 mmHg'ya karşılık 65 mm Hg'lik bir OAB elde etmek için noradrenalin doz titrasyonunu karşılaştıran yalnızca bir adet çok merkezli çalışma birincil sonuç olarak mortaliteyi değerlendirmiştir [29]. 28. günde (yüksek hedef grubunda %36.6, düşük hedef grubunda %34.0) ve 90. günde (yüksek hedef grubunda %43.8 ve düşük hedef grubunda %42.3) mortalite oranı saptanmış, anlamlı fark belirlenmemiştir. 85 mmHg'lik bir OAB hedeflemesi, belirgin olarak daha yüksek aritmi riski ile sonuçlanmış, ancak daha önce teşhis edilen kronik hipertansiyonlu hastaların alt grubunda bu yüksek OAB'de renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç azalmıştır. 118 septik şok hastasını içeren yakın zamanlı bir pilot çalışmada [30], 75 yaşın üzerindeki hastalardan oluşan alt grupta 75-80 mmHg'ye karşı 60-65'lik bir OAB hedeflendiğinde mortalitenin düştüğü

gözlenmiştir. Kanıt kalitesi, kesin olmayan tahminler (geniş güven aralıkları) nedeniyle orta derecededir (ESM 4). Sonuç olarak, 65 mmHg'lik OAB'yi (daha düşük atipik fibrilasyon riski, daha düşük doz vasopressörler ve benzer mortalite) hedeflemenin arzu edilen sonuçları, daha yüksek OAB hedeflerine göre 65 mmHg'lik bir başlangıç OAB hedefini destekleyecek güçlü bir öneriye yol açmıştır. Herhangi bir hastanın durumunun daha iyi anlaşılması sağlandığında, bu hedef ilgili koşullara göre bireyselleştirilmelidir.

Serum laktatı, doku perfüzyonunun doğrudan bir ölçüsü değildir [31]. Serum laktat düzeylerindeki artışlar, doku hipoksisini, aşırı beta-adrenerjik uyarıyla yönlendirilen hızlandırılmış aerobik glikolizi veya diğer nedenleri (örn. karaciğer yetmezliği) temsil edebilir. Kaynaktan bağımsız olarak, artmış laktat düzeyleri daha kötü sonuçlar ile ilişkilidir [32]. Laktat, ölçümü için tavsiye edilen tekniklerle birlikte standart bir laboratuvar testi olduğundan, fizik muayene veya idrar çıkışı ile karşılaştırıldığında doku perfüzyonu için daha objektif bir kriter görevi görebilir. Beş randomize kontrollü çalışma (647 hasta), septik şok hastalarında laktat düzeyi-hedefli resüsitasyonunu değerlendirmiştir [33–37]. Laktat ile yönlendirilen resüsitasyonda laktat izlemesi olmayan resüsitasyonla karşılaştırıldığında mortalitede belirgin bir azalma görülmüştür (RR 0.67; 95% CI 0.53– 0.84; düşük kalite). YBÜ'de kalış süresinde (LOS) farklılığa dair kanıt belirlenmemiştir (ortalama fark –1.51 gün; 95% CI –3.65 - 0.62; düşük kalite). Bu araştırmalara katılan 647 hastanın iki diğer meta-analizi, erken laktat klirens stratejisi kullanıldığında, normal bakım (belirtilmemiş) ya da bir ScvO<sub>2</sub> normalleştirme stratejisi ile karşılaştırıldığında mortalitede azalma olduğuna dair orta derecede kanıt göstermiştir [38, 39].

## **B. SEPSİSTE TARAMA VE PERFORMANS GELİŞTİRME**

### **1. Hastanelerin ve hastane sistemlerinin, akut ve yüksek risk taşıyan hastalarda sepsis tanınması dahil olmak üzere performans geliştirme programına sahip olmalarını öneriyoruz (BPS).**

**Gereke** Sepsis için performans geliştirme çabaları, hasta sonuçlarında düzelme ile ilişkilidir [40]. Sepsis performans iyileştirme programlarının, onların geliştirilmesinde ve uygulanmasında temsil edilen tüm temel disiplinlerden ilgililerle (hekimler, hemşireler, bağlı kuruluşlar, eczacılar, solunum terapistleri, diyetisyenler, idareciler) çoklu profesyonel temsile sahip olması gerekir. Başarılı programlar, protokol geliştirme ve uygulama,

değerlendirilmek üzere hedeflenen metrikler, veri toplama ve sürekli performans iyileştirmesini kolaylaştırmak için devam eden geri bildirimleri içermelidir [41]. Klinik uygulamalara kılavuzlar getirmeye yönelik geleneksel eğitim öğretim çalışmalarına ek olarak, bilgi çeviri çabaları davranış değişikliğinde yüksek kalitede kanıtların kullanımının teşvikinde değerli olabilir [42].

Sepsis performans iyileştirme programları, formal bir tarama çabasıyla sepsisin erken dönemde tanınmasını ve septik olarak tanımlandıklarında hastaların daha iyi idare edilmesini amaçlayabilir. Tanımda eksiklik zamanında tedaviyi engellediğinden, sepsis taraması daha erken tedavi ile ilişkilendirilir [43,44].

Sepsis taraması, birçok çalışmada mortalitenin azalması ile ilişkilendirilmiştir [20, 45]. Temel önerilerin (demet) uygulanması, yönetimi iyileştirmeyi amaçlayan sepsis performans iyileştirme programlarının temel taşlarından biri olmuştur [46]. SSC demetlerinin Sağlıkta İyileştirme Enstitüsü ile bir eğitim ve iyileştirme ortaklığı ile birlikte kılavuzlardan ayrı olarak geliştirildiğini unutmayın. [46]. Önceki kılavuzlara dayanan SSC demetleri, ABD merkezli Ulusal Kalite Forumu tarafından benimsenmiş ve ayrıca ABD sağlık sistemi düzenleyici kurumları tarafından kamuya açıklanan raporlar için uyarlanmıştır. Ortaya çıkan kanıtlar ve ABD ulusal çabalarına uyum sağlamak için SSC demetleri 2015 yılında revize edilmiştir.

Spesifikasyonlar farklı programlar arasında çok farklı olmakla birlikte, ortak bir tema sepsis tedavi demetleri ve SSC gibi uygulama kılavuzlarına uygun gelişme yönündedir [8]. 50 gözlemsel çalışmanın bir meta-analizi, performans iyileştirme programlarının SSC demetleri ile uyumlulukta anlamlı bir artış ve mortalitede bir azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (OR 0.66; 95% CI 0.61–0.72) [47]. Şimdiye kadarki en büyük çalışma, SSC tedavi demetleri ile uyum (2004 kılavuzuna dayalı olarak) ve mortalite arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Birleşik Devletler, Avrupa ve Güney Amerika'da 218 hastanede toplam 29.470 hasta 7.5 yıllık bir süre boyunca incelenmiştir [21]. Daha yüksek uyuma sahip hastanelerde daha düşük mortalite gözlemlenmiştir. Genel hastane mortalitesi, SSC'ye katılan bir hastanede her 3 ayda %0,7 azalmış ve sepsis tedavi demetleriyle her % 10'luk uyum artışı için LOS'da %4'lük bir azalma ile gözlenmiştir. Bu fayda geniş bir coğrafi alanda da gösterilmiştir. Şiddetli sepsis (SEPSIS-3 tanımı sonrasında şu an "sepsis" olarak anılacaktır), ya da septik şok tanısı olan 62 ülkeden 1794 hasta üzerinde yapılan bir çalışma [1], hastanede ölüm oranındaki % 36-40 azalmanın 3 ya da 6 saatlik SSC demetleri ile uygunluğunu göstermiştir [48]. Bu öneri, BPS için önceden belirlenmiş kriterleri karşılamıştır. Performans iyileştirme



yöntemlerinin özellikleri, çalışmalar arasında belirgin bir şekilde değişmiş; dolayısıyla, performans iyileştirme için tek bir yaklaşım önerilememiştir (ESM 5).

## C.TANI

### **1.Şüphelenilen sepsis veya septik şok olan hastalarda antibiyotiklerin başlanmasını geciktirmeyecekse antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce uygun rutin mikrobiyolojik kültürlerin (kan kültürü dahil) alınmasını öneriyoruz (BPS).**

Açıklamalar: Uygun rutin mikrobiyolojik kültürler her zaman en az iki set kan kültürünü (aerobik ve anaerobik) içermelidir.

**Gerekçe** Kültürlerin sterilizasyonu, uygun bir antimikrobiyalin ilk dozundan birkaç saat sonra ortaya çıkabilir [49, 50]. Antimikrobiyal ajanların uygulanmasından önce kültürün elde edilmesi kültürlerin verimini önemli ölçüde artırarak bir patojenin tanımlanmasını daha olası hale getirir. Enfeksiyona neden olan organizmaların izolasyonu, önce tanımlama anında ve daha sonra da duyarlılıkları elde edildiğinde antimikrobiyal tedavinin daraltılmasına olanak tanır. Antimikrobiyal tedavinin daraltılması, antibiyotik idaresi programlarının temel dayanağıdır ve daha az dirençli mikroorganizmalar, daha az yan etki ve düşük maliyetlerle ilişkilidir [51]. Birkaç retrospektif çalışma, antimikrobiyal tedaviden önce kültürlerin elde edilmesinin, sonuçta düzelme ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür [52, 53]. Benzer şekilde, birkaç gözlemsel çalışmada da antibiyotik tedavinin kültür sonuçlarına göre daraltılması, sağkalımı artırmıştır [54, 55]. Antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce kültür elde etme arzusu, anlamlı ölüm riski altında olan sepsis veya septik şoktan şüphelenilen kritik hastalarda ana tedaviyi ertelemeye bağlı gelişecek mortalite riskine karşı dengelenmelidir [56, 57].

Eğer kültürler gecikmeden alınabilecekse, kültürlerin zamanında elde edilebilmesi için antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce kan kültürlerinin alınmasını öneriyoruz. Bununla birlikte, hızlı bir şekilde kültür elde edilmesi lojistik olarak mümkün olmadığı takdirde, risk/fayda oranı hızlı antimikrobiyal uygulama yönündedir. Bu nedenle, sepsis veya septik şoktan şüphelenilen hastalarda, antimikrobiyallerin başlangıcında önemli bir gecikmeye yol açmazsa, potansiyel enfeksiyon kaynağı olduğu düşünülen tüm alanlardan antimikrobiyal

tedaviye başlamadan önce uygun rutin mikrobiyolojik kültürler alınmalıdır. Bu, kan, beyin omurilik sıvısı, idrar, yaralar, solunum sekresyonları ve diğer vücut sıvılarını içerebilir, ancak normalde bronkoskopi veya açık cerrahi gibi invazif bir prosedür gerektiren örnekleri içermez. Hangi alanlardan kültür alınması gerektiğine ilişkin karar, tedavi ekibinin dikkatli bir değerlendirmesini gerektirir. Potansiyel olarak kültür alınabilecek tüm alanların "Pan kültürü"nü önüne geçilmelidir (sepsisin kaynağının klinik olarak belirgin olmadığı durumlar haricinde), çünkü bu uygulama uygun olmayan antimikrobiyal kullanıma neden olabilir [58]. Öykü veya klinik muayene enfeksiyonun spesifik bir anatomik yerini gösteriyorsa, diğer alanların (kan dışında) kültürleri genellikle gereksizdir. Kültürler edinilirken antimikrobik tedavinin başlatılmasında önemli bir gecikme olmadığı düşünülen örnek süre olarak 45 dakikayı öneriyoruz. Sepsisten şüphelenilen tüm hastalarda, yeni antimikrobiyallerin başlanmasından önce iki veya daha fazla kan kültürü seti (aerobik ve anaerobik) önerilmektedir [59]. Gerekli olan tüm kan kültürleri eşzamanlı olarak beraber alınabilir. Kan kültürü sonuçlarının ardışık alımlar veya vücut sıcaklığı artışlarına zamanlanması ile iyileştiği gösterilmemiştir [60, 61]. Kan kültürü numunelerini almak ve taşımak için uygun yöntemler ile ilgili ayrıntılar diğer kılavuzlarda sıralanmıştır [61, 62].

Enfeksiyon alanı klinik olarak belirgin olmayan veya intravasküler kateterle ilişkili enfeksiyon varlığı şüphesinin bulunduğu, intravasküler kateteri (yerinde >48 saat) olan potansiyel septik hastalarda, kateterden en az bir kan kültürü seti alınmalıdır (eş zamanlı periferik kan kültürleri ile birlikte). Bu, kateterle ilişkili bir kan dolaşımı enfeksiyonunun teşhisini desteklemek için yapılır. Kan kültürü pozitifliği için "diferansiyel zamanı" uygulamasının vasküler erişim yolunun enfeksiyon kaynağı olduğunu düşündürmesi konusundaki veriler tutarsızdır (yani vasküler erişim yolundan elde edilen eş hacimli kan kültüründe periferik kan kültüründen 2 saat önce pozitiflik elde edilmesi) [63-65].

Kateterin olası enfeksiyonu halinde intravasküler kateterden kan kültürlerinin alınmasının, hemen sonra kateterin (özellikle de tünel uygulanmayan kateterlerin) çıkartılması seçeneğini ortadan kaldırmadığına dikkat etmek önemlidir.

Kateterle ilişkili enfeksiyon şüphesi olmayan ve başka bir klinik enfeksiyon yerinden şüphelenilen hastalarda, periferik olarak en az bir kan kültürü (iki veya daha fazla olması gereklidir) elde edilmelidir. Bununla birlikte, ek kan kültürlerinin nerede alınması gerektiği konusunda herhangi bir öneri bulunmamaktadır. Seçenekler şunları içerir:

(a) tüm kültürler vene girilerek periferden alınır, (b) her bir intravasküler kateter aracılığı ile alınan fakat aynı intravasküler kateterin çoklu lümenleri aracılığı ile

alınmayan kültürler, veya (c) intavasküler kateterde çoklu lümen aracılığı ile alınan kültürler [66–70].

Yakın gelecekte, moleküler tanı yöntemleri, enfeksiyonları mevcut tekniklerden daha hızlı ve daha doğru teşhis etme potansiyeli sunabilir. Bununla birlikte, değişen teknolojiler tanımlanmıştır, klinik deneyim sınırlıdır ve bu yöntemlerin standart kan kültürü tekniklerinin bir parçası olarak veya yerine konması tavsiye edilmeden önce ek geçerliliğe ihtiyaç duyulmaktadır [71–73]. Buna ek olarak, duyarlılık testi yakın gelecekte canlı patojenlerin izolasyonunu ve doğrudan test edilmesini gerektirebilir.

#### **D. ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ**

##### **1. Hem sepsis hem de septik şokta İV antimikrobisyonların tanıdan sonra en erken zamanda ve bir saat içerisinde başlanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**Gerekeçe** Uygulamanın hızlı olması, uygun antimikrobisyonların faydalı etkisinin merkezinde yer alır. Sepsis veya septik şok varlığında, uygun antimikrobisyonların uygulanmasında her saat gecikme, ölümlerde ölçülebilir bir artış ile ilişkilidir [57, 74]. Ayrıca, bazı çalışmalar, artan gecikmelerle birlikte ikincil sonuç ölçütleri üzerinde olumsuz bir etki (örn. LOS [75], akut böbrek hasarı [76], akut akciğer hasarı [77] ve Sepsisle İlişkili Organ Değerlendirmesi skoru ile değerlendirilen organ hasarı [78]) olduğunu göstermektedir. Hızlı antimikrobisyon tedavinin yararı olmadığını gösteren ve çoğunlukla düşük kalitedeki çalışmalar içeren bir meta-analiz varlığına rağmen, en geniş serili ve en yüksek kaliteli çalışmalar, septik şoku olan veya olmayan sepsisli hastalarda mümkün olan en kısa sürede uygun antimikrobisyonların verilmesini desteklemektedir [57, 74, 79–81]. Meta-analizdeki çalışmaların çoğunluğu, küçük çalışma büyüklüğü, acil servise varış zamanı gibi keyfi bir zaman noktasının başlangıç indeks zamanı olarak kullanılması ve ilk antimikrobisyon ajanının zamanlamasındaki erteleme sonucunun indekslenmesi (varsayılan patojene karşı etkinliğe bakılmaksızın) dahil bir takım eksiklikler nedeniyle düşük kalitedeydi [82, 83]. Bu meta-analizde yer almayan ve negatif sonuç bildiren diğer araştırmalar, bakteriyemiye sepsis (şu anda organ yetmezliği dahil olacak şekilde tanımlanmıştır) ve septik şok ile eşitleyerek çalışmanın güvenilirliğini tehlikeye atmaktadır [84–87]. Bu çalışmaların birçoğu, ilk kan kültürü alma zamanı (zamanlama açısından değişkenlik ihtimali yüksektir) gibi kolayca erişilebilir ancak fizyolojik olmayan değişkenlere yönelik gecikmeleri

endeksleyerek çalışmanın güvenilirliğini azaltmaktadır.

Mevcut veriler, sepsis veya septik şokun tanınmasının ardından uygun IV antimikrobiyal ajanların mümkün olan en kısa sürede verilmesinin en iyi sonuçları verdiğini ileri sürerken, makul bir minimum hedef olarak 1 saat önerilmektedir. Bununla birlikte, bu hedefe sürekli erişmenin uygulanabilirliği yeterince değerlendirilmemiştir. Pratik hususlar, örneğin, klinisyenlerin hastaların erken belirlenmesi ve ilaç dağıtım zincirindeki operasyonel karmaşıklıklarla ilgili zorluklar, bu hedefe ulaşmayı etkileyebilecek ve yeteri kadar araştırılmamış değişkenleri temsil etmektedir. Bir takım hasta ve organizasyonel faktörler, antimikrobiyal gecikmeleri etkiliyor görünmektedir [88].

Kurumsal olarak uygun antimikrobiyal verilmesinin hızlandırılması, gecikmelerin nedenlerinin değerlendirilmesi ile başlar [89]. Bu nedenlerin arasında sepsis veya septik şokun potansiyel varlığını ve uygun olmayan ampirik antimikrobiyalin başlanmış olduğunun tanınmasında kabul edilemez derecede yüksek bir yetersizlik sıklığı yer almaktadır (örn. belirli bir hastada mikrobiyal direnç potansiyelinin veya daha önce antimikrobiyal ajan kullanımının değerlendirilmemesinin bir sonucu olarak). Buna ek olarak, tanınmayan veya önemsenmeyen idari veya lojistik faktörler (çoğunlukla kolayca telafi edilen) bulunabilir. Antimikrobiyal ajanın başlanmasındaki gecikmelere olası çözümler arasında, "acele" orderların kullanılması veya antimikrobiyal orderlarda minimal bir zaman ögesi bulunması, antimikrobiyal uygulama için beklenen kan ve diğer kültürlerinin alınmasındaki gecikmelere değinme ve antimikrobiyal ajan verilmesini optimum düzeyde sıralama veya önemli antimikrobiyal ajanların eşzamanlı olarak verilmesi, bunun yanı sıra tedarik zincirindeki eksikliklerin iyileştirilmesi vardır. Doktor, eczacı ve hemşireler arasındaki iletişimin iyileştirilmesi de son derece yararlı olabilir.

Çoğu konu, tanımlanmış order setleri de dahil olmak üzere kalite geliştirme girişimleri tarafından ele alınabilir. Antimikrobiyal ajanlar eczanede hemen hazırlanıp verilemiyorsa acil durumlar için önceden hazırlanmış ilaçların tedarik edilmesi, hemen uygulanmasını sağlamak için uygun bir stratejidir. Birçok antimikrobiyal ajan, bir çözümlerde önceden karıştırıldığında stabil kalmaz. Hızlı antimikrobiyal bulunabilirliği için önceden karıştırılmış çözeltileri esas alan kurumlarda bu husus dikkate alınmalıdır. Antimikrobiyal rejimi seçerken klinisyenler bazı antimikrobiyal ajanların (bilhassa  $\beta$ -laktamlar) bolus veya hızlı infüzyon şeklinde güvenli bir şekilde uygulanabilme avantajına sahip olduklarını, diğerlerinin uzun infüzyon gerektirdiğinin farkında olmalıdır. Vasküler giriş kısıtlıysa ve birçok farklı ilaç verilecekse, bolus veya hızlı infüzyon şeklinde uygulanabilen ilaçlar, başlangıç dozunun terapötik seviyelerinin hızlı bir şekilde elde edilmesi için bir avantaj sağlayabilir.

Vasküler girişi sağlamak ve agresif sıvı resüsitasyonunu başlatmak, sepsis veya septik şok geçiren hastaları yönetirken çok önemlidir, buna karşı antimikrobiyal ajanların hızlı İV infüzyonu da önceliklidir. Buna ilave olarak vasküler giriş portları gerekebilir. Hızlı ve güvenilir bir şekilde sağlanan (yetişkinlerde bile) intraosseöz giriş, herhangi bir antimikrobiyal ajanın başlangıç dozunu uygulamak için kullanılabilir [90, 91]. Buna ek olarak, intramüsküler preparatlar imipenem/silastatin, sefepim, seftriakson ve ertapenem de dahil olmak üzere birkaç birinci sıra  $\beta$ -laktamlar için onaylanmıştır. Vasküler ve intraosseöz erişime elverişli değilse acil durumlarda intramüsküler olarak birkaç ilave birinci basamak  $\beta$ -laktam etkili bir şekilde uygulanabilir, bununla birlikte bu ilaçların intramüsküler uygulanması için kanıt bulunmamaktadır [92–94]. Şiddetli hastalıklarda bu ajanlardan bazılarının kas içi emilimi ve dağılımı incelenmemiştir; intramüsküler uygulama, ancak vasküler uygulamanın zamanında yapılamayacağı durumlarda düşünölmelidir.

**2. Sepsis veya septik şok tanısı alan hastalarda tüm olası patojenlerin (bakteriyal ve potansiyel olarak fungal veya viral ajanlar) kapsanması için bir veya daha fazla sayıda antimikrobiyal ajan ile ampirik geniş-spektrumlu tedavi öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**3. Patojen identifikasyonu ve antibiyotik hassasiyetleri belirlenir belirlenmez ve/veya yeterli klinik iyileşme olduğunda antimikrobiyal tedavi daraltılmalıdır (BPS).**

**Gereke** Uygun antimikrobiyal tedavinin (örn. etken patojen veya patojenlere karşı etkili) başlanması, sepsis ve septik şoka neden olan hayatı tehdit eden enfeksiyonların etkili yönetiminin en önemli yönlerinden birisidir. Sepsis ve septik şok hastalarında uygun ampirik tedavinin başlanılmaması, morbidite ve mortalitede önemli bir artış ile ilişkilidir [79, 95–97]. Ek olarak, gram negatif bakteriyemi enfeksiyonundan septik şoka ilerleme olasılığı artar [98]. Buna göre, ilk seçilen antimikrobiyal tedavi, olası tüm patojenleri kapsayacak şekilde geniş olmalıdır. Ampirik antimikrobiyal tedavinin seçimi hastanın öyküsü, klinik durumu ve yerel epidemiyolojik faktörler ile ilgili karmaşık konulara bağlıdır. Önemli hasta faktörleri arasında, klinik sendromun doğası / enfeksiyon yeri, eşlik eden altta yatan hastalıklar, kronik organ yetmezlikleri, ilaçlar, kalıcı cihazlar, immün süpresyon varlığı veya diğer immün yetmezlik formlarının varlığı, daha önceden bilinen enfeksiyon veya spesifik patojenlerle kolonizasyon ve son üç ay içerisinde antimikrobiyal ajan alınması vardır. Buna ek olarak, enfeksiyonun kazanılması

sırasında hastanın konumu (örn. toplum, kronik bakım kuruluşu, akut bakım hastanesi), lokal patojen prevalansı ve hem toplum hem de hastanede sık görülen yerel patojenlerin duyarlılık paternleri de tedavi seçiminde dikkate alınmalıdır. Potansiyel ilaç intoleransları ve toksisitesi de düşünülmalıdır.

Septik şoka neden olan en yaygın patojenler gram negatif bakteri, gram pozitif bakteri ve karma bakteriyel mikroorganizmalardır. Seçilmiş hastalarda invazif kandidiyazis, toksik şok sendromları ve nadir bir dizi patojen düşünülmalıdır. Bazı spesifik koşullar hastaları atipik veya dirençli patojenler için risk altına sokar. Örn. nötropenik hastalar, dirençli gram-negatif basiller ve Candida türleri de dahil olmak üzere, özellikle geniş bir potansiyel patojen riski altındadırlar. Nozokomiyal enfeksiyon edinen hastalar, metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) ve vankomisine dirençli Enterococcus ile sepsise eğilimlidirler.

Tarihsel olarak, ağır enfeksiyonu olan kritik hastalar antimikrobiyal tedavinin seçimi amacıyla nötropenik hastalarla karşılaştırılabilen farklı bir alt grup olarak düşünülmemiştir. Bununla birlikte, şiddetli sepsis ve septik şoku olan kritik hastalar, nötropenik hastalar gibi, optimal antimikrobiyal yönetim stratejisini etkileyen tipik enfekte hastadan ayırt ettirici farklılıklarla karakterizedir. Bu farklılıkların başında dirençli organizmalarla enfeksiyona yatkınlık ve etkili antimikrobiyal tedavinin hızlı olarak başlatılamaması durumunda ölüm sıklığı ve diğer olumsuz sonuçlarda belirgin bir artış olması yer alır.

Sepsis ve septik şokta optimal bir ampirik antimikrobiyal rejimin seçilmesi sonuç açısından en önemli belirleyicilerden biridir. Hayatta kalma, etken patojeni kapsamayan ampirik bir rejimle tedavi edilen septik şokta beş kat azalabilir [95]. Uygun olmayan başlangıç tedavisi ile ilişkili yüksek mortaliteden dolayı, ampirik rejimler tamamını kapsayıcılıktan yana olmalıdır. Bununla birlikte, sepsis ve septik şok hastalarında ampirik antimikrobiyal rejimlerin seçimi karmaşıktır ve basit bir tabloya indirgenemez. Her tıbbi merkezde ve her hasta için uygun antimikrobiyal rejimin belirlenmesinde çeşitli faktörler değerlendirilmeli ve kullanılmalıdır. Bu faktörler:

- (a) Tipik patojen profili ve o bölgeye nüfuz eden antimikrobisidlerin özelliklerine göre enfeksiyonun anatomik bölgesi.
- (b) Toplumda, hastanede ve hatta hastane servislerinde yaygın patojenler.
- (c) Yaygın patojenlerin direnç paternleri.
- (d) Nötropeni, splenektomi, yetersiz kontrol sağlanan HIV enfeksiyonu ve immünoglobülin, kompleman veya lökosit fonksiyonu veya üretimi ile ilgili edinilmiş veya konjenital defektler gibi immünolojik defektlerin varlığı
- (e) Yaş ve kronik hastalık (örn. diyabet) ve kronik organ işlev bozukluğu (örn.

karaciğer veya böbrek yetmezliği) da dahil olmak üzere hasta komorbiditeleri, enfeksiyon savunmasını tehlikeye sokan invazif kateterlerin (örn. santral venöz kateter veya üriner kateter) varlığı.

Buna ek olarak, klinisyen uzun süreli hastane/kronik kurum yatışı, yakın zamanda antimikrobiyal kullanımı, daha öncesinde hastaneye yatış, önceden çoklu ilaca dirençli organizmalar ile kolonizasyon veya enfeksiyon da dahil çoklu ilaca dirençli patojenlerle enfeksiyon için risk faktörlerini değerlendirmelidir. Daha şiddetli hastalığın (örn. septik şok) ortaya çıkması, daha önceki antimikrobiyallere yanıt verilememesi nedeniyle dirençli izolatların daha yüksek olasılığı ile özünde ilişkili olabilir.

Değerlendirilmesi gereken değişkenler göz önüne alındığında, sepsis ve septik şok için herhangi bir özel rejimin önerilmesi mümkün değildir. Okuyucuya, enfeksiyonun anatomik bölgesine veya belirli bağışıklık kusurlarına dayanan potansiyel rejimler sağlayan kılavuzlar önerilir [67, 99–109].

Bununla birlikte, genel tavsiyeler verilebilir. Şiddetli sepsis ve septik şoku olan hastaların büyük çoğunluğunda bir veya daha fazla immün sistemin baskılandığı durumlar söz konusu olduğu için, ilk ampirik rejim, nazokomial enfeksiyonlarda izole edilen birçok patojeni kapsayacak şekilde geniş olmalıdır. Çoğunlukla, geniş spektrumlu bir karbapenem (örn. meropenem, imipenem/silastatin veya doripenem) veya geniş kapsamlı penisilin/β-laktamaz inhibitörü kombinasyonu (örn. piperasilin/tazobaktam veya tikarsilin/klavulanat) kullanılır. Bununla birlikte, özellikle çoklu ilaç rejiminin bir parçası olarak, bazı üçüncü veya daha yüksek nesil sefalosporinler de kullanılabilir. Enfeksiyonun anatomik bölgesi belirlenmiş ise ve yerel mikrobiyolojik flora bilgisi ışığında spesifik rejim elbette değiştirilebilir ve değiştirilebilir olmalıdır.

Yeterince geniş spektrumlu bir ampirik tedavi sağlamak için başlangıçta çoklu ilaç tedavisine sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır. Bazı topluluklarda ve sağlık bakım merkezlerinde gram negatif basiller arasında geniş spektrumlu β-laktamlara ve karbapenemlere karşı direnç riski konusunda klinisyenler farkında olmalıdır. Ampirik rejime gram-negatif etkinliği olan bir ajan eklenmesi, en az bir etkili antibiyotik kullanma olasılığını artırmış olacağı için, çoklu ilaç direnci olan patojenlerle (örn. Pseudomonas, Acinetobacter vb.) enfeksiyon riski yüksek olan kritik septik hastalar için önerilir [110]. Benzer şekilde, diğer dirençli veya atipik patojenler için önemsenmeyecektense daha fazla olan bir risk söz konusuysa, kapsama alanını genişletmek için patojene spesifik bir ajan eklenmesi gereklidir. MRSA için risk faktörleri bulunduğu zaman, vankomisin, teikoplanin veya başka bir anti-MRSA ajanı kullanılabilir. Lejyonella

türleri ile enfeksiyon riski durumunda, bir makrolid veya fluorokinolon ilavesi zorunluluğu vardır.

Klinisyenler, başlangıç tedavisini seçerken Candida türlerinin olası patojenler arasında olup olmadığını da düşünmelidir. İnvazif Candida enfeksiyonları için risk faktörleri arasında, bağışıklığın baskılandığı durumlar (nötropeni, kemoterapi, transplantasyon, diabetes mellitus, kronik karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği), uzun süreli invazif vasküler kateterler (hemodiyaliz kateterleri, santral venöz kateterler), total parenteral nütrisyon, nekrotizan pankreatit, yakın zamanda geçirilmiş kompleks ameliyatlar (özellikle de abdominal), geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli uygulanması, hastanede/yoğun bakımda yatış süresinin uzaması, yakın zamanda geçirilmiş fungal enfeksiyon ve çok bölgeli kolonizasyon vardır [111, 112]. Candida sepsisi riski ampirik antifungal tedaviyi gerektirecek kadar yüksek ise, spesifik ajan seçimi hastalığın ciddiyetine, en yaygın Candida türlerinin lokal paternine ve son zamanlarda antifungal ilaçlara maruz kalma durumuna göre ayarlanmalıdır. Bir ekinokandinin (anidulafungin, mikafungin veya kaspofungin) ampirik kullanımı, özellikle septik şok başta olmak üzere şiddetli hastalığı olan, yakın zamanda diğer antifungal ajanlar ile tedavi edilen, veya önceki kültür verilerinden Candida glabrata veya Candida krusei enfeksiyonundan şüphelenilen çoğu hastada tercih edilir [100, 105]. Triazololler, daha önce triazol maruziyeti olmamış ve azole dirençli türlerle kolonize olduğu bilinmeyen hemodinamik olarak stabil, hastalık şiddeti düşük olan hastalarda uygun olabilir. Amfoterisin B'nin lipozomal formülasyonları, ekinokandini tolere edemeyen veya ekinokandin toksisitesi olan hastalarda ekinokandinlere makul bir alternatiftir [100, 105]. Antifungal ajanlar için yerel direnç paternlerine dair bilgi, mevcutsa fungal duyarlılık testinin sonuçları elde edilene kadar ilaç seçimine rehberlik etmelidir. Uygunsuz anti-Candida tedavisini en aza indirmek için  $\beta$ -D-glukan veya hızlı polimeraz zincir reaksiyonu testleri kullanılarak yapılan hızlı tanı testleri yararlı olabilir. Bununla birlikte, bu testlerin negatif prediktif değeri, birincil karar verme için bu testlere bağımlılığı haklı çıkaracak kadar yüksek değildir.

Üstün ampirik kapsam, lokal ve üniteye özgü antibiyogramlar kullanılarak [113, 114] veya enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu [115–117] ile elde edilebilir. Hastaya özgü uygun antimikrobiyal terapi konusunda belirsizlik varsa, enfeksiyon hastalıkları konsültasyonuna ihtiyaç vardır. Enfeksiyon hastalık uzmanlarının erken müdahalesi, bazı durumlarda sonucu düzeltebilir (örn. S. aureus bakteriyemisi) [113–115].

Antimikrobiyallerin kısıtlanması hem direnç gelişimini hem de maliyeti azaltmak için önemli bir stratejidir, ancak bu yaklaşım hasta popülasyonu için başlangıç tedavisinde uygun bir strateji değildir. Nedensel organizma ve antimikrobiyal duyarlılıkları tanımlanıncaya kadar, sepsis veya septik şok



hastalarına genellikle ampirik geniş spektrumlu tedavi uygulanır. Bu noktada, kapsama alanı, gereksiz antimikrobiyal ajanlar ortadan kaldırılarak ve geniş spektrumlu ajanlar daha spesifik ajanlarla değiştirilerek daraltılacaktır [118]. Bununla birlikte, eğer ilgili kültürlerde üreme olmadıysa, iyi bir klinik yanıtı esas alan ampirik daraltma uygundur. Sepsis hastalarını tedavi etmek için, etkili antimikrobiyal ajanların uygun seçimlerini ve hızlı kullanılabilirliğini sağlamak amacıyla antimikrobiyal stewardship programlarıyla işbirliği teşvik edilmelidir.

Bir patojenin tanımlandığı durumlarda, en ciddi enfeksiyonlar için en dar kapsamlı etkili ajan seçilecek şekilde daraltmanın yapılması gerekir. Bununla birlikte, sepsis hastalarının yaklaşık üçte birinde nedensel bir patojen tespit edilmemiştir [95, 119]. Bazı durumlarda, bu durum kılavuzların kültür alınmasını önermemesinden kaynaklanabilir (örn. bağırsak perforasyonuna bağlı toplum kökenli abdominal sepsis) [108]. Bazılarında, kültürler antimikrobiyal tedaviyi izlemiş olabilir. Ayrıca, bir çalışmada sepsis şüphesi olan hastaların post-hoc analizi yapıldığında, bu hastaların neredeyse yarısında enfeksiyonun olmadığı veya yalnızca "olası" olarak sepsis tablosunda olduklarına karar verilmiştir [120]. Gereksiz antimikrobiyal terapiye devam etmenin olumsuz toplumsal ve bireysel riskleri göz önüne alındığında, kültürler negatif olsa dahi, yeterli klinik düzelmeyi esas alarak antimikrobiyal ajan spektrumunda daralmaya gidilmesini öneriyoruz. Enfeksiyon bulunmadığında, antimikrobiyal tedavi, hastanın antimikrobiyale dirençli bir patojenle enfekte olma veya ilaca bağlı istenmeyen etki geliştirme ihtimalini en aza indirmek için hemen durdurulmalıdır. Bu nedenle, antimikrobiyal tedaviyi sürdürme, daraltma veya durdurma yaklaşımı, klinisyen kararına ve klinik bilgilere dayanarak yapılmalıdır.

#### **4. Nonenfeksiyöz kaynaklı şiddetli inflamasyon durumlarında uzamış sistemik antimikrobiyal profilaksi önermiyoruz (örn. şiddetli pankreatit, yanıklar) (BPS).**

**Gereke** Enfeksiyonsuz sistemik bir enflamatuar yanıt, antimikrobiyal tedaviyi zorunlu kılmaz. Enfeksiyonsuz akut enflamasyon bulguları sergileyebilecek durumların örnekleri, şiddetli pankreatit ve yaygın yanık hasarlanmalarıdır. Hastanın antimikrobiyal ajanlara dirençli bir patojen ile enfekte olma veya ilaca bağlı bir yan etki geliştirme olasılığını en aza indirmek için, bu durumlarda enfeksiyon şüphesi olmadan sürekli sistemik antimikrobiyal tedavi vermekten kaçınılmalıdır.

Geçmişte şiddetli nekrotizan pankreatit için sistemik antimikrobiyallerin profilaktik kullanımı önerilmiş olsa da, son kılavuzlar bu yaklaşımdan kaçınmayı tercih etmiştir [121].

Mevcut pozisyon, profilaktik antibiyotiklerin uzun vadedeki olumsuz etkilerinden daha fazla klinik bir avantajı olmadığını gösteren meta-analizlerle desteklenmektedir [122]. Benzer şekilde, ciddi yanık hastaları için geçmişte uzun süreli sistemik antimikrobiyal profilaksi kullanılmıştır. Bununla birlikte, son meta-analizler, bu yaklaşımın klinik yararının şüpheli olduğunu iddia etmektedir [123, 124]. Yanık yönetimi ile ilgili mevcut kılavuzlar, sürekli antimikrobiyal ajanla profilaksi uygulamasını desteklemez [101]. Kanıtların özetlenmesi, popülasyonun çeşitliliği nedeniyle zordur. Pankreatitte mortalite açısından [122] ve yanıklarda kanıt kalitesi düşüktür; bu nedenle bu önerinin bir BPS olarak değerlendirilmesinin daha uygun olacağına inanıyoruz zira enfeksiyon indikatörü olmaksızın antibiyotik uygulama alternatifi mantıklı değildir [122–124]. Sürekli sistemik antimikrobiyal profilaksiyi önermememize rağmen, spesifik invazif prosedürler için kısa süreli antibiyotik profilaksisi uygun olabilir. İlave olarak, enfeksiyon dışı şiddetli bir inflamatuvar duruma sahip olan hastalarda eşzamanlı sepsis veya septik şoka ait güçlü bir şüphe varsa (örtüşen klinik tablolara rağmen), antimikrobiyal tedavi endikasyonu vardır.

**5. Sepsis veya septik şok hastalarında antimikrobiyallerin doz uygulama stratejilerinin, geçerliliği kabul gören farmakokinetik/farmakodinamik ilkelere ve spesifik ilaç özelliklerine göre optimize edilmesini öneriyoruz (BPS).**

**Gereke** Antimikrobiyal farmakokinetiklerin erken dönemde optimizasyonu, ağır enfeksiyonu olan hastaların sonuçlarında iyileşmeye yol açabilir. Sepsis ve septik şoktaki kritik hastalar için optimal dozu belirlerken çeşitli noktalar göz önüne alınmalıdır. Bu hastalarda, tipik enfekte hastaya göre optimal antimikrobiyal tedavi stratejisini etkileyen belirli farklılıklar vardır. Bu farklılıklar arasında, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu görülme sıklığında artış, bilinmeyen immün bozukluk prevalansının yüksek olması ve dirençli organizmaların etken olduğu enfeksiyona yatkınlık bulunmaktadır. Başlangıçta yapılan ampirik antimikrobiyal doz seçimi ile ilgili olarak belki de en önemli olan konu, antimikrobiyallerin çoğunda görülen, bir ölçüde agresif sıvı resüsitasyonu nedeniyle hücre dışı hacmin hızlı genişlemesinin bir sonucu olarak artan dağılım hacmidir. Bu durum sepsis ve septik şok hastalarında çeşitli antimikrobiyallerin suboptimal ilaç düzeylerinin beklenmedik bir biçimde yüksek sıklıkta görülmesiyle sonuçlanmaktadır [125-128]. Etkin bir tedavi hızla başlatılamazsa mortalite ve diğer olumsuz sonuçlarda belirgin artış olduğu dikkate alındığında, uygun antimikrobiyal dozuna daha en baştan dikkat edilmesi sonucun iyileştirilmesinde temel oluşturur. Bu hastalarda antimikrobiyal tedavi, kullanılan her bir ajan için her zaman tam, yüksek yükleme dozuyla başlatılmalıdır.

Çeşitli antimikrobiyallerin optimal sonuçları elde etmek için gerekli olan plazma hedefleri farklıdır. Aminoglikozidlerle klinik başarı sağlanamaması başlangıç dozunda pik plazma hedeflerine ulaşamamasıyla ilişkilendirilmiştir [129]. Benzer şekilde, başlangıçta vankomisin en düşük plazma konsantrasyonlarının yeterli olmaması (patojen minimum inhibisyon konsantrasyonu [MIC] ile ilgili olarak) ciddi MRSA enfeksiyonlarında (hastane kökenli pnömoni [131] ve septik şok dahil [132]) yaşanan klinik başarısızlık ile ilişkili bulunmuştur [130].

Ciddi enfeksiyonların tedavisindeki klinik başarı oranı, fluorokinolonların (nozokomiyal pnömoni ve diğer ciddi enfeksiyonlarda) [133-135] ve aminoglikozidlerin (gram negatif bakteriyemi, nozokomiyal pnömoni ve diğer ciddi enfeksiyonlarda) kandaki daha yüksek tepe düzeyleriyle (patojen MIC ile ilgili olarak) ilişkilidir [129,

136].  $\beta$ -laktamlarla üstün klinik ve mikrobiyolojik tedavilerin ise, özellikle kritik hastalarda, patojen MIC üzerindeki plazma konsantrasyonunun uzun süreli korunmasıyla ilişkili olduğu görülmektedir [137-140].

Aminoglikozidler ve florokinolonlar için en uygun doz stratejisi, tepe ilaç plazma konsantrasyonlarının optimize edilmesini içerir. Aminoglikozidler için, bu hedef en kolay şekilde günde bir doz verilerek sağlanabilir (günlük 5-7 mg/kg gentamisin eşdeğeri). Günde bir doz, çoklu günlük doz rejimlerine kıyasla, muhtemel daha düşük renal toksisitesiyle en azından benzer düzeyde klinik etkinlik sağlar [141,142]. Renal fonksiyonları korunan hastalarda aminoglikozidler günde bir doz uygulanır. Renal fonksiyonları kronik olarak hafif derecede bozuk olan hastalar günde bir doza eşdeğer bir doz almalı ancak bir sonraki dozdan önce daha uzun süre (en fazla 3 gün) beklenmelidir. Bu doz rejimi, aminoglikozidin birkaç günde atılmasının beklenmeyeceği, böbrek fonksiyonlarının ileri düzeyde bozuk olduğu hastalarda kullanılmamalıdır. Bu bağlamda aminoglikozidler açısından terapötik ilaç monitörizasyonu esasen, renal toksisite potansiyelini azaltmak üzere dolaşım konsantrasyonlarının yeterince düşük olmasını sağlamaktır. Florokinolonlar için, dozu toksik olmayan bir aralıkta (renal fonksiyonunun korunmuş olduğunu varsayarak, örn. siprofloksasin için her 12 saatte bir 600 mg, veya levofloksasin için her 24 saatte bir 750 mg) optimize eden bir yaklaşım, olumlu bir mikrobiyolojik ve klinik yanıt olasılığını en yüksek seviyede sağlamalıdır [127, 143, 144].

Vankomisin, etkinliği en azından kısmen konsantrasyona bağımlı olan bir diğer antibiyotiktir. Uygun farmakodinamik hedeflere ulaşılması ihtimalini arttırmak, dokuya penetrasyonunu iyileştirmek ve klinik sonuçları en uygun hale getirmek için bazı otoriteler 15-20 mg/L hedefe göre en düşük doz uygulamasını tavsiye etmiştir [145-147]. Doz öncesi en düşük konsantrasyonların monitörizasyonu tavsiye edilir. Sepsis ve septik şok için, ilacın hedef en düşük konsantrasyonuna hızla erişmek üzere 25-30 mg/kg (aktüel vücut ağırlığına göre) İV yükleme dozu önerilmiştir. Belirgin bir hasta alt grubunda erken tedavi edici düzeylere erişilmesinde 1 g vankomisin yükleme dozu yetersiz kalır. Aslında, düşük dağılım hacmi olan antimikrobiyallerin (teikoplanin, vankomisin, kolistin) yükleme dozları, sıvı resüsitasyonunu takiben hacim genişlemesine bağlı olarak artan ekstraselüler hacimleri nedeniyle kritik hastalarda terapötik ilaç düzeylerine daha hızlı ulaşılmasını sağlar [148-152].

İlacın tedavi edici düzeylere birikimini hızlandırmak için kesintisiz ve uzamış infüzyonlar şeklinde uygulanan  $\beta$ -laktamlar için de yükleme dozları önerilir [153]. Önemli olan konu, herhangi bir antimikrobiyalın gereken yükleme dozunun renal fonksiyonlardaki değişmelerden etkilenmemesidir, gerçi bu uygulama sıklığını ve/veya toplam günlük dozu etkileyebilir.

$\beta$ -laktamlar için, mikrobiyolojik ve klinik yanıtla ilişkili olan temel farmakodinamikler, ilacın plazma konsantrasyonunun, dozlama aralığına göre patojen MIC'in üzerinde olduğu süredir ( $T > MIC$ ). Minimum % 60'lık  $T > MIC$  oranı hafif ile orta şiddetteki hastalık tablosunda iyi bir klinik yanıt elde etmek için genellikle yeterlidir. Bununla birlikte, sepsis de dahil olmak üzere ağır enfeksiyonlarda optimal yanıt % 100'lük  $T > MIC$  oranıyla elde edilebilir [139].  $T > MIC$  oranını yükseltmenin en basit yolu doz uygulama sıklığını arttırmaktır (toplam günlük doz dikkate alındığında). Örneğin, ciddi enfeksiyonlar için piperasilin/tazobaktam ya 8 saatte bir 4.5 g ya da 6 saatte bir 3.375 g verilebilir; tüm koşulların eşit olması halinde, ikinci seçenek ile daha yüksek  $T > MIC$  oranı elde edilebilir. Daha önce tedavi edici kan düzeylerini hızla elde etmek için başlangıç  $\beta$ -laktam dozlarının bolus şeklinde veya hızlı infüzyon olarak verilebileceğini önermiştik. Bununla birlikte, bazı otoriteler başlangıç dozunu takiben standart 30 dakikalık uygulamadan ziyade birkaç saat süren infüzyonu ( $T > MIC$ 'yi arttıran) önermişlerdir [154, 155]. Buna ek olarak, bazı meta-analizler, özellikle nispeten dirençli organizmalar için ve sepsis tablosundaki kritik hastalarda, aralıklı hızlı infüzyona kıyasla  $\beta$ -laktamların uzun süreli/kesintisiz infüzyonunun daha etkili olabileceğini düşündürmektedir [140, 156-158]. Ağır sepsis tablosundaki kritik hastalarda  $\beta$ -laktam antibiyotiklerin aralıklı infüzyonu ile sürekli infüzyonunu karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalarla ilgili bireysel hasta verilerinin yeni bir meta-analizi, sonuçla ilgili diğer korelasyonlar açısından düzeltme yapıldıktan sonra sürekli tedavinin bağımsız bir koruyucu etkisi olduğunu ortaya koymuştur [140].

Kanıtların ağırlığı, sepsis ve septik şok tablosundaki kritik hastalarda farmakokinetik olarak optimize edilmiş antimikrobiyal doz uygulama stratejilerini desteklerken, mevcut olan hızlı terapötik ilaç monitörizasyon seçeneklerini (örn., vankomisin, teikoplanin ve aminoglikozidler) izlemeksizin bunun bireysel bazda başarılması zordur. Kritik düzeydeki, septik hastaların oluşturduğu hedef grupta, antimikrobiyal farmakokinetikleri dramatik olarak değiştiren çeşitli fizyolojik

bozulmalar görülür. Bu bozulmalar, hemodinamik dengesizlikler, artan kardiyak debi, artan hücre dışı hacim (dağılım hacmindeki belirgin artış), böbrek ve karaciğer perfüzyonunda değişkenlik (ilaç atılımını etkiler) ve azalmış serum albüminine bağlı olarak ilaç bağlanmasıyla görülen değişikliklerdir [159]. Buna ek olarak, artan renal atılım, sepsisin erken evrelerinde serum antimikrobiyal düzeylerinde azalmaya yol açabilen, yakın zamanda tanımlanmış bir fenomendir [160-162]. Bu faktörler, kritik hastalarda bireysel olarak optimal ilaç doz uygulama değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Terapötik ilaç monitörizasyonu üzerine yapılan çalışmalara göre, kritik durumdaki septik hastalarda yetersiz doz (özellikle tedavinin erken evresinde) sık görülürken, ayrıca  $\beta$ -laktamlarla santral sinir sistemi irritasyonu ve kolistin ile böbrek hasarı gibi ilaç toksisitesi de görülmektedir [163-166]. Bu problemler, sepsis tanılı kritik hastalarda çoklu antimikrobiyaller için terapötik ilaç monitorizasyonu sağlama çabalarını zorunlu kılmaktadır.

**6. Septik şokun başlangıç tedavisinde en olası bakteriyal patojenlere yönelik ampirik kombinasyon tedavisinin (farklı antimikrobiyal sınıftan en az iki antibiyotik) uygun olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

*Açıklamalar* Bu bölüm okunmadan önce Tablo 6'daki ampirik, hedefli/kesin, geniş-spektrum, kombinasyon ve çoklu ilaç tedavisi tanımları incelenmelidir.

**7. Bakteremi ve şok olmayan sepsis durumları dahil olmak üzere tedavisi devam eden çoğu diğer ciddi infeksiyon durumunda rutin kombinasyon tedavisinin uygulanmasının uygun olmayacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

*Açıklamalar* Bu öneri antimikrobiyal tedavinin genişletilmesi için çoklu ilaç tedavisi kullanılmasını dışlamaz.

**8. Nötropenik sepsis/baktereminin rutin tedavisinde kombinasyon tedavisi önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

*Açıklamalar* Bu öneri antimikrobiyal tedavinin genişletilmesi için çoklu ilaç tedavisi kullanılmasını dışlamaz.

**9. Eğer septik şok için kombinasyon tedavisi kullanılıyorsa, klinik iyileşme ve/veya enfeksiyon rezolüsyonuna ait kanıt varlığı durumunda ilk birkaç gün içerisinde kombinasyon tedavisinin kesilerek de-eskalasyon uygulanmasını öneriyoruz. Bu öneri hem hedefli (kültür pozitif enfeksiyonlar) hem de ampirik (kültür negatif enfeksiyonlar) kombinasyon tedavisi için geçerlidir (BPS).**

**Gerekeçe** Dünyanın birçok yerinde antimikrobiyal ajanlara karşı patojen direncinin görülme sıklığındaki artış göz önüne alındığında, başlangıçta uygulanan ampirik tedavide uygun geniş spektrum kapsamını sağlamak üzere, genellikle çoklu ilaç tedavisinin kullanımı gerekir. Çoklu ilaç tedavisinin ağır enfeksiyonlarda bu amaçla kullanılması iyi tanımlanmıştır.

Bu kılavuz bağlamında “kombinasyon tedavisi” ifadesi, özellikle patojen klirensinin hızlandırılması amacıyla, varsayılan tek bir patojen için her ikisine de duyarlı olması beklenen iki farklı sınıf antibiyotiğin (genellikle bir florokinolon, aminoglikozid, veya makrolid ile birlikte bir  $\beta$ -laktam) kullanılması anlamına gelmektedir. Bu terim çoklu ilaç stratejisinin amacı antimikrobiyal aktivite aralığını tam anlamıyla genişletmek olduğu durumda (örn. seftazidim’e eklenen vankomisin, bir aminoglikozide eklenen metronidazol veya bir  $\beta$ -laktama eklenen ekinokandin) ise kullanılmaz.

**Tablo 6** Antimikrobiyal öneriler açısından önemli terminoloji

<i>Ampirik tedavi</i>	Mikrobiyolojik patojenin kesin olarak tanımlanmadığı durumda başlatılan ilk tedavi. Ampirik tedavi yapısal olarak mono-/tekli-, kombinasyon, veya geniş spektrumlu ve/veya çoklu ilaç tedavisi olabilir.
<i>Hedefe yönelik/kesin tedavi</i>	Belirli bir patojeni hedefleyen tedavi (genellikle mikrobiyolojik idantifikasyon/tanımlama yapıldıktan sonra). Hedefe yönelik/kesin tedavi tekli veya kombinasyon tedavisi olabilir, ancak geniş spektrumlu olması istenmez.
<i>Geniş spektrumlu tedavi</i>	Genellikle ampirik tedavi sırasında, kapsanan potansiyel patojenlerin yelpazesini genişletmek amacıyla bir veya birden fazla mikrobiyal ajanın kullanımı (örn. piperasilin/tazobaktam, vankomisin ve

	<p>anidulafungin; her biri farklı bir grup patojeni kapsar). Geniş spektrumlu terapi genelde ampiriktir çünkü genel amaç, olası patojenler hakkında bir belirsizlik olduğunda en az bir ilaç ile mikrobiyal kapsamayı sağlamaktır. Zaman zaman, çoklu patojenler izole edilirse, geniş spektrumlu tedaviden, hedefe yönelik/kesin tedavi aşamasına geçilebilir.</p>
<i>Çoklu ilaç tedavisi</i>	<p>Ampirik tedavi için (örn. patojenin bilinmediği durumda) geniş spektrumlu tedavi sağlamak üzere (örn. kapsamı genişletmek üzere) veya patojen(ler)in bilindiği veya şüphelenildiği durumda belirli patojen(ler)le ilgili olarak patojen klirensini potansiyel olarak hızlandırmak için (kombinasyon terapisi) çoklu antimikrobiyallerle tedavi (yani hem hedefe yönelik hem de ampirik tedavi). Dolayısıyla bu terim kombinasyon tedavisini içerir.</p>
<i>Kombinasyon Tedavisi</i>	<p>Mikrobiyal kapsamı genişletmekten çok patojen temizlenmesini hızlandırmak için birden fazla antibiyotik (örn. piperasilin/ tazobaktam ve gram negatif patojenler için bir aminoglikozid veya florokinolon) ile bilinen veya şüphelenilen patojen(ler)i kapsamak yönündeki özel bir amaçla çoklu antibiyotiklerin (genellikle farklı mekaniği olan sınıflardan) kullanılması.</p> <p>Kombinasyon tedavisi ile ilgili önerilen diğer uygulamalar arasında, bakteriyel toksin üretiminin inhibisyonu (örn. streptokoksik toksik şok için <math>\beta</math>-laktam içeren klindamisin) veya potansiyel immünmodülatör etkiler (pnömokoksik pnömoni için bir <math>\beta</math>-laktam içeren makrolidler).</p>

Bir eğilim-eşleşmeli analiz ve bir meta-analiz/meta-regresyon analizi, kombinasyon terapisinin, ölüm riski yüksek olan ağır septik hastalarda, özellikle septik şok olanlarda, daha yüksek sağkalım sağladığını göstermiştir [167, 168]. Bir meta-regresyon çalışması [167], mortalite riski %25'ten büyük olan hastalarda kombinasyon tedavisinin yararını göstermiştir. Birkaç gözlemsel çalışma, çok ileri düzeydeki hastalarda sağkalım faydasını benzer şekilde göstermiştir [169-172]. Bununla birlikte, yukarıda bahsedilen meta-regresyon analizi, septik şok gelişmemiş düşük riskli (mortalite riski<%15) hastalarda



kombinasyon tedavisiyle mortalite riskinde artış olasılığını göstermektedir [167]. Kontrollü bir araştırma, dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon riski düşük olan bir popülasyonda ampirik tedavi olarak bir karbapenem kullanıldığında, fluorokinolon eklenmesinin hastaların sonuçlarında iyileşme sağlamadığını göstermiştir [173]. Bununla birlikte, hasta sonuçlarının yakından incelenmesi, daha önce bahsedilen meta-regresyonda elde edilenle uyumlu bulgular ortaya koymuştur (şok gelişmeyen sepsiste yarar görülmezken septik şokta yarar sağlamaya eğilim olması). Septik şokta kombinasyon tedavisine ilişkin genel olarak olumlu kanıtlar olmasına rağmen, bu yaklaşımı kesin olarak doğrulamak için yeterince güçlendirilmiş RKÇ'lardan elde edilen direkt bulgular yoktur. Yine de, eldeki kanıtlar bakteriyemide ve şok gelişmemiş sepsis tablosunda klinik sonuçların iyileşme gösterdiğini kesin olarak ortaya koymamış olsa bile [174, 175], ağır klinik hastalık tablosuyla ilgili klinik senaryolarda (özellikle septik şokta) yapılan birkaç günlük kombinasyon tedavisi biyolojik açıdan akılcıdır ve muhtemelen klinik olarak yararlıdır [152, 167, 168]. Dolayısıyla bulguların düşük kalitede olması temelinde zayıf bir öneri yayınlıyoruz.

Son zamanlarda yapılan diğer gözlemsel çalışmalar ve bazı küçük, prospektif araştırmalar belirli patojenleri taşıyan seçilmiş hastalarda başlangıçta kombinasyon tedavisi yapılmasını desteklemektedir (örn. ağır pnömokoksik enfeksiyon, çoklu ilaç direnci gösteren gram negatif patojenler) [172, 176-182]. Ne yazık ki, çoğu olguda hastabaşı patojenleri saptayan hızlı teknikler geliştirilene kadar, hasta başvurduğu sırada etken olan patojen bilinmemektedir. Bu nedenle, belirli patojenlere karşı kombinasyon tedavisinin belirlenmesi, yalnızca hedefe yönelik kombinasyon tedavisi daha uzun süreli tasarlandığında yararlıdır. Ayrıca, çoklu ilaca dirençli patojenlere ilişkin olarak, hem bireysel çalışmalar hem de meta-analizler patojene ve klinik senaryoya göre değişken sonuçlar vermektedir [179-184]. Eğer çoklu ilaca dirençli patojenlerden şüpheleniliyorsa enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu uygun olabilir. Spesifik bir kombinasyon terapisi kullanımına ilişkin üzerinde geniş bir görüş birliğine varılmış olan alan, streptokoksik toksik şok sendromudur, hayvan modelleri ve kontrol içermeyen klinik deneyimler penisilin ve klindamisin ile kazanılan sağkalım avantajını göstermektedir, ki klindamisin pirojenik ekzotoksin süperantijenlerine karşı bir transkripsiyonel inhibitördür [109, 185.186].

Septik şokta kombinasyon tedavisinin yararını düşündüren kanıtlara karşın, bu yaklaşımın bakteriyemi ve şok gelişmemiş sepsis de dahil olmak üzere başka ciddi enfeksiyonların çoğunun tedavisinde etkili olduğu gösterilmemiştir [168, 174, 175]. “Devam eden tedavi” terimi kapsamında kültür negatif enfeksiyonlar için uzun süreli ampirik tedavi ve bir patojen belirlendiğinde uzun süreli kesin/hedefe yönelik tedavi vardır. Septik şokun gelişmediği nötropeni durumunda, modern geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıldığı çalışmalar, kapsanan patojen yelpazesini genişletmek (örn. Candida türlerini dahil etmek) için çoklu ilaç tedavisi yararlı olabilirken, daha hafif tablodaki “düşük-risk” hastalarında patojen temizliğini hızlandırmak amacıyla  $\beta$ -laktam ve bir aminoglikozidin kullanıldığı kombinasyon tedavisinin faydalı olmadığını birbiriyle uyumlu şekilde ileri sürmektedir [187]. Sepsis gelişen “yüksek riskli” nötropenik hastalar (hemodinamik instabilite ve organ yetmezliği de olan hastalar) için bile bu çeşit kombinasyon tedavisi bazı uluslararası uzman gruplar tarafından birbiriyle çelişkili şekilde desteklenmiştir [106,188]. Nötropenik enfeksiyonun herhangi bir formunda tek bir patojen için kombinasyon tedavisine karşı bu tutum antimikrobiyal tedavinin spektrumunu genişletmek amacıyla çoklu ilaç tedavisinin kullanımını engellemez.

Ağır enfeksiyonlarda antimikrobiyal tedavinin klinik bulgulara göre azaltılması/hafifletilmesi hakkında kaliteli veriler sınırlıdır [189]. Burada açıklandığı şekilde kombinasyon tedavisi bağlamında antimikrobiyal tedavinin erken azaltılması henüz incelenmemiştir. Bununla birlikte, sepsis ve septik şokta eşdeğer veya daha üstün klinik sonuçların çoklu ilaç tedavisinin erken azaltılmasıyla ilişkili olduğu gözlemsel çalışmalarda gösterilmiştir [54, 190–192]; buna rağmen en azından bir çalışma süperenfeksiyon görülme sıklığındaki artışa ve YB’da daha uzun süre kalınmasına işaret etmiştir [192].

Antimikrobiyal direncin bir etkeninin sınırlaması bakımından kurumsal faydasına ek olarak, erken doz azaltımı bireysel olarak hastaya da yarar sağlar [193–195]. Veriler tamamen uyumlu olmasa da, her şeyi göz önünde tutarak, kombinasyon tedavisi kullanıldığında erken doz azaltılmasını vurgulayan bir yaklaşım tercih edilir.

Kombinasyon tedavisinde erken doz azaltılmasına gidilmesi gereği üzerinde güçlü bir uzlaşma mevcut iken, doz azaltımına başlanmasındaki kesin kriterler üzerinde bir anlaşmaya varılmamıştır. Panel üyelerinin kullandığı yaklaşımlar arasında doz azaltımı şunlara dayandırılmıştır: (a) klinik gelişme (şok tablosunda gerileme,

vazopresör ihtiyacında azalma olması, vb.), (b) biyobelirteçlerle (özellikle prokalsitonin) gösterilen enfeksiyonda gerileme, ve (c) kombinasyon tedavisi için göreceli sabit bir süre belirlenmesi. Kombinasyon tedavisi için doz azaltma kriterlerinde uzlaşma olmaması bu konuyu ele alan sağlam verilerin eksikliğini yansıtır (genel doz azaltımı ile ilgili prokalsitonin verilerine rağmen).

**10. Sepsis ve septik şokla ilişkili çoğu ciddi enfeksiyon durumunda 7-10 günlük antimikrobiyal tedavinin yeterli olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**11. Klinik yanıtı yavaş olan, enfeksiyon odağı kontrol altına alınamayan, Staphylococcus aureus bakteremisi ve bazı fungal ve viral enfeksiyonu olan ve nötropeni gibi immünolojik yetmezlik olan hastalarda daha uzun süreli antimikrobiyal kullanımının uygun olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**12. Bazı hastalarda daha kısa sürelerin uygun olduğunu düşünüyoruz (intraabdominal veya üriner sepsiste etkin kaynak kontrolünü takiben hızlı klinik iyileşme sağlanırsa ve anatomik olarak komplike olmayan piyelonefrit varlığında) (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**13. Sepsis ve septik şok hastalarında antimikrobiyal tedavinin de-eskalasyonu amacıyla günlük değerlendirme yapılmasını öneriyoruz (BPS).**

**Gerekeçe.** Antimikrobiyallerin gereksiz şekilde uzun süreli uygulanması topluma ve bireysel olarak hastaya zararlıdır. Toplum açısından, aşırı antimikrobiyal kullanımı antimikrobiyal direncin gelişmesini ve yayılmasını tetikler [196]. Bireysel olarak hasta açısından ise, uzun süreli antibiyotik tedavisi Clostridium difficile koliti [195] gibi özel hastalıklarla ve daha geniş anlamda, artan mortalite riskiyle [54] ilişkilidir. Gereksiz şekilde uzatılmış ve geniş antimikrobiyal tedavi ile artış gösteren mortalitenin temeli ikna edici bir şekilde ortaya konulamamıştır, gerçi kümülatif antimikrobiyal toksisite, antimikrobiyale bağlı sekonder enfeksiyonların (örn. C. difficile koliti) ortaya çıkması ve

çoklu ilaca dirençli patojenler ile süperenfeksiyonun hepsi buna potansiyel olarak katkıda bulunur.

Hastaya ilişkin faktörler antibiyotik tedavisinin süresini etkilese de, 7-10 günlük tedavi süresi (kaynak kontrolüne ilişkin sorunlar olmadığında) ciddi enfeksiyonların çoğunda genellikle yeterlidir [103, 197-199]. Mevcut kılavuzlar nozokomiyal pnömoni [hem hastane kökenli hem ventilatör ilişkili pnömoni (VİP)] için 7 günlük kür önermektedir [103]. Son veriler bazı ciddi enfeksiyonların, özellikle kaynak kontrolü açısından bir ihtiyaç varsa ve başarıyla sağlanıyorsa, daha kısa süreli kürlerle tedavi edilebileceğini ileri sürmektedir [200, 201].

Sawyer ve ark.'nın batın içi sepsis çalışmasında kısa süreli antimikrobiyal tedavide en kritik hastaların [Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) II skorunun 15 veya 20'den yüksek olduğu hastalar] alt grup analizinde, tedavi süresine göre (genel grupta olduğu gibi) sonuçta bir fark belirlenmemiştir [200, 202]. Tedavi süresinin 3-5 gün veya daha az olması, 10 güne kadar süren tedavi kadar etkili bulunmuştur. Benzer şekilde çalışmalar, 7 günden kısa süren tedavinin, beraberinde bakteriyemi [201], komplike olmayan selülit [203], ve spontan bakteriyel peritonit [204] olan veya olmayan akut pyelonefrit tedavisinde daha uzun süreler kadar etkili olduğunu göstermiştir. Bazı durumların genellikle daha uzun süreli antimikrobiyal tedavi gerektirdiği düşünülmektedir. Bunlar arasında, klinik yanıtın yavaş olması, drene edilemeyen enfeksiyon odağı, S. aureus'un (özellikle MRSA) etken olduğu bakteriyemi [67, 104], kandidemi/invazif kandidiyaz [105] ve diğer mantar enfeksiyonları, bazı viral enfeksiyonlar (örn. herpes, sitomegalovirus), ve nötropeni de dahil olmak üzere immün yetmezlikler [188] sayılabilir.

Kritik hastalarda gereken tedavi süresinin değerlendirilmesi, konakçı faktörleri, özellikle bağışıklık durumunu kapsamalıdır. Örneğin, nötropenik enfeksiyon ve sepsis hastaları genellikle en azından nötropeni süresi boyunca tedavi gerektirir. Enfeksiyon etkeni patojenin özelliği de ayrıca rol oynamaktadır. Özellikle, komplike olmayan S. aureus bakteriyemisi en az 14 gün terapi gerektirirken, komplike bakteriyemi endovasküler bir enfeksiyon gibi 6 hafta süreyle tedavi gerektirir. Komplike olmayan bakteriyemi şu şekilde tanımlanmıştır: (1) endokardit ekarte edilmiştir, (2) implante edilmiş protez yoktur, (3) ilk başlangıçtan 2-4 gün sonra alınan kan kültürlerinin

takibinde negatif sonuçlar alınmıştır, (4) etkili antibiyotik tedavisinin başlamasından sonra 72 saat içinde ateş düşmüştür ve (5) metastatik enfeksiyon bulgusu yoktur [104].

Kandidemi (kateterle ilişkili olsun olmasın) ve derin Candida enfeksiyonları olan hastalar, sepsis ile ilişkili olup olmadığına bakılmaksızın, daha uzun süreli tedavi gerektirir [105, 205]. Kullanılan antimikrobiyallere marjinal/sınırdaki duyarlılık gösteren çok dirençli gram-negatif patojenlerin temizlenmesi yavaş olabilir ve bunlar bir başka örneği temsil etmektedir. Enfeksiyonun özelliği ve yeri de tedavinin süresini etkileyebilir. Büyük apseler ve osteomyelit tablosunda ilaç penetrasyonu sınırlıdır ve daha uzun süreli tedavi gerektirir. Endokarditin uzun süreli antimikrobiyal tedavi gerektirdiği iyi bilinmesine rağmen, ağır hastalık, sepsis veya septik şoktan çok kardiyak yetmezlik/kardiyojenik şok ve emboli olarak kendini gösterir [206,207]. Özellikle kritik hastalığı olan enfekte hastalarda, optimal tedavi süresinin belirlenmesinde başka çeşitli faktörler rol oynayabilir. Klinisyen emin değilse, enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istemelidir.

Az sayıdaki çalışma septik şok, organ yetmezliğiyle birlikte sepsis, veya kritik hastalık tablosundaki hastalara odaklanmıştır. Bu yazıda tedavi süresiyle ilgili standart öneriler bir ölçüde daha hafif hasta kohortlarından elde edilen sonuçlara/çıkarımlara bağlıdır. Bu nedenle, antimikrobiyal tedaviyi sınırlama veya durdurma kararları sonuç olarak sağlam klinik kararlara dayanarak alınmalıdır.

Gereksiz yere uzatılan antimikrobiyal terapinin birçok nedeni vardır. Ciddi enfeksiyonlarla başvuran, komplike, kritik hastalar için, enfeksiyöz olmayan eşzamanlı hastalıklar ve tıbbi girişimler, aktif enfeksiyonla uyumlu bulgu ve belirtiler oluşturabilir (enfeksiyon kontrolünden sonra bile). Örneğin, pulmoner infiltratlar ve nefes darlığı, pnömoniye ek olarak pulmoner ödemden kaynaklanabilir; lökosit sayısında artış, kortikosteroid uygulaması veya fizyolojik stresin bir sonucu olarak meydana gelebilir; ateş,  $\beta$ -laktamlar ve fenitoin de dahil bazı ilaçlarla ilişkili olabilir. Ayrıca, genellikle tedaviden emin olmak için tedaviye yeterince uzun bir süre devam etmenin masum olduğu yönünde doğal bir eğilim vardır. Bununla birlikte, yukarıda tartışıldığı gibi, antimikrobiyaller tamamen tehlikesiz bir tedavi değildir. Düşük riskli hastalarda, olumsuz etkileri herhangi bir yararından fazla olabilir.

Gereksiz yere uzatılan antimikrobiyal terapinin potansiyel zararı dikkate alındığında, sepsis ve septik şok hastalarında antimikrobiyal tedavide doz azaltımının

günlük olarak değerlendirilmesini öneriyoruz. Çalışmalar antimikrobiyal tedavide doz azaltımı konusunun günlük olarak yönlendirilmesinin etkili olduğunu ve mortalite oranlarında iyileşme ile ilişkili olabileceğini göstermiştir [55, 208].

**14. Sepsis hastalarında antimikrobiyal tedavi süresinin kısaltılmasına destek olmak amacıyla prokalsitonin düzeyi ölçümünün kullanılabilirliğini düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**15. Başlangıçta sepsis düşünülen ancak daha sonra klinik kanıt zayıf olan hastalarda ampirik antibiyotiklerin kesilmesine katkıda bulunmak amacıyla prokalsitonin düzeyinin kullanılabilirliğini düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

*Gereke* Son on yılda enfeksiyonların tanı ve tedavisinin desteklenmesinde biyobelirteçlerin rolü geniş çaplı olarak araştırılmıştır. İnvazif aspergillus (ve çeşitli fungal patojenlerin) değerlendirilmesini desteklemede galaktomannan ve  $\beta$ -D-glukan'ın kullanımı kabul görmüştür [209,210]. Benzer şekilde, akut enfeksiyon tanısına yardımcı olmak ve antimikrobiyal tedavinin süresini belirlemeye yardımcı olmak için dünyanın çoğu yerinde serum prokalsitonin ölçümü yaygın olarak kullanılmaktadır. Ağır enfeksiyonlar ve sepsiste antimikrobiyal tedavinin azaltılmasını yönlendirmek için prokalsitonin bazlı çeşitli algoritmalar kullanılmıştır [211-216]. Bununla birlikte, belirli bir algoritmanın bir diğerine klinik üstünlük sağladığı kesin değildir.

Çok sayıda literatür, mortalite üzerinde olumsuz bir etki olmaksızın, antimikrobiyal tüketimin azaltıldığı standart klinik yaklaşımlara kıyasla bu gibi algoritmaların kullanılmasının güvenli antimikrobiyal doz azaltımını hızlandırabileceğini ileri sürmektedir. Son zamanlarda, bakteriyel enfeksiyonu olduğu varsayılan kritik hastalarda prokalsitonin kullanımına ilişkin geniş çaplı randomize bir çalışma, tedavi süresi ve günlük olarak tanımlanan antimikrobiyal dozların azaltılmasıyla ilgili kanıtlar ortaya koymuştur [217]. Bununla birlikte, çalışmanın tasarımı göz önüne alındığında, bu azalma, diğer çalışmalarda görüldüğü gibi yöneltimli etkiyle ilişkili olabilir [55, 218]. Ayrıca, prokalsitonin grubunda mortalitede belirgin bir azalma görülmüştür. Bu bulgu, sepsis ve septik şok ile ilgili gözlemsel çalışmalarda,

erken yapılan antimikrobiyal doz azaltımı ile sağkalım arasındaki ilişkiyi gösterenlerle uyumludur [54, 55].

Gerçi bu fayda kesin değildir, çünkü, doz azaltımına ilişkin randomize kontrollü çalışmaların başka bir meta-analizinde benzer bir sağkalım avantajı gösterilememiştir [219]. Ayrıca meta-analizler ilk başvuruda enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan durumların birbirinden ayrılmasına yardımcı olmak için de prokalsitoninin kullanılabilmesine işaret etmektedir [211, 214, 216]. Meta-analizin, özellikle YB hastalarında, bakteriyemi varlığını öngörmeye yardımcı olabileceğine işaret ettiği yerde [221], en güçlü bulgu enfeksiyöz olmayan pulmoner patolojiye karşı bakteriyel pnömoni ile ilişkili görünmektedir [216, 220].

Bugüne kadar elde edilen hiçbir bulgu, prokalsitonin kullanımının *C. difficile*'den kaynaklanan antibiyotiğe bağlı diyare riskini azalttığını göstermemiştir. Bununla birlikte, *C. difficile* kolitinin meydana gelmesinin, bireysel olarak hastaların kümülatif antibiyotik maruziyeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir [195], dolayısıyla bu tür bir fayda olasıdır. Ayrıca, antimikrobiyal direnç prevalansının prokalsitonin kullanımıyla düşürüldüğü gösterilmemiş olmasına rağmen, antimikrobiyal direncin ortaya çıkmasının büyük bölgelerdeki toplam antimikrobiyal tüketimiyle ilişkili olduğu bilinmektedir [196].

Prokalsitonin'in ve diğer tüm biyolojik belirteçlerin klinik değerlendirmeye yalnızca destekleyici ve tamamlayıcı veri sağlayabileceğini belirtmek önemlidir. Antimikrobiyal tedaviyi başlatma, değiştirme veya sonlandırma kararları kesinlikle yalnızca prokalsitonin de dahil olmak üzere herhangi bir biyobelirteç değişikliğine dayandırılmamalıdır.

## **E. KAYNAK KONTROLÜ**

**1. Sepsis ve septik şok hastalarında, acil kaynak kontrolü gerektiren enfeksiyonun spesifik anatomik tanısının mümkün olan en kısa sürede konulmasını veya ekarte edilmesini ve tanı konulduktan sonra medikal ve lojistik açıdan uygun olur olmaz gerekli kaynak kontrolünün yapılmasını öneriyoruz (BPS).**

## **2. Sepsis veya septik şokun olası kaynağı olduğu düşünülen intravasküler kateterlerin başka damaryolu sağlandıktan hemen sonra çıkartılmasını öneriyoruz (BPS).**

**Gerekeçe.** Sepsis ve septik şokun tedavisinde kaynak kontrolü ile ilgili temel ilkeler arasında, spesifik/kesin enfeksiyon yerinin hızla tanısı ve bu enfeksiyon yerinin kaynak kontrolü önlemlerine (özellikle, bir absenin drenajı, enfekte nekrotik dokunun debridmanı, potansiyel olarak enfekte olabilecek bir cihazın çıkartılması ve süregelen mikrobik kontaminasyon kaynağının kesin kontrolü) uygun olup olmayacağını belirlenmesi vardır [222]. Kaynak kontrolünün kolayca yapılabileceği enfeksiyon odakları içinde intra-abdominal apseler, gastrointestinal perforasyon, iskemik bağırsak veya volvülüs, kolanjit, kolesistit, obstrüksiyon veya apse ile ilişkili pyelonefrit, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu, başka derin boşluk enfeksiyonu (örn. ampiyem veya septik artrit), ve implante edilmiş cihaz enfeksiyonları sayılabilir.

Septik şoka neden olduğundan şüphelenilen enfeksiyöz odaklar, başarılı resüsitasyon sonrasında olabildiğince kısa sürede kontrol altına alınmalıdır [223, 224]. Olguların çoğunda tanıdan sonra 6-12 saati geçmeyen bir sürenin hedeflenmesi yeterli görünmektedir [223-229]. Gözlemsel çalışmalar bu sürenin ötesinde genellikle sağkalımın azaldığını göstermektedir. Daha erken sürede bile yapılan kaynak kontrolüyle fayda sağlanamamış olması, bu çalışmalardaki sınırlı hasta sayısının bir sonucu olabilir. Bu nedenle, sepsis ve septik şokta gerekli olan herhangi bir kaynak kontrol girişiminin tanı konulduktan sonra tıbbi olarak ve lojistik açıdan uygulanabilir olur olmaz yapılması en uygunudur.

Klinik deneyim, yeterli kaynak kontrolü yapılmaksızın, hızlı resüsitasyona ve uygun antimikrobiklerin verilmesine rağmen bazı daha ağır tabloların stabilize edilemeyeceğini veya iyileşme gösteremeyeceğini düşündürmektedir. Bu gerçeği dikkate alarak, ağır hastalarda, özellikle de septik şok geçiren hastalarda, kaynak kontrolü yapılmadan önce tıbbi açıdan stabilizasyonu sağlama yönünde uzamış çabalar genellikle uygun değildir [108].

Optimal kaynak kontrol yöntemlerinin seçimi, spesifik girişimin faydalarını ve risklerini, işlem için transfer risklerini, özel bir işlemle ilgili potansiyel gecikmeleri ve işlemin başarı olasılığını ölçüp tartmalıdır. Kaynak kontrolü girişimleri kanama, fistüller



veya yanlışlıkla yapılan organ yaralanması gibi daha başka komplikasyonlara neden olabilir. Genel olarak, kaynak kontrolü açısından en az invazif ve etkin seçenek aranmalıdır. Açık cerrahi girişimler ancak diğer girişimsel yaklaşımlar yetersiz kaldığında veya uygun zamanda yapılamıyorsa düşünülebilir. Ayrıca radyolojik değerlendirmeye rağmen tanısal belirsizlik devam ettiğinde veya bir perkütan girişimle ilgili başarı olasılığı kesin olmadığında ve gecikmelere neden olan başarısız girişimin sonucunda mortalite riski yüksek olduğunda cerrahi eksplorasyon da endike olabilir. Özel klinik durumlar, mevcut seçeneklerin, hasta tercihlerinin ve klinisyenin uzmanlık durumunun dikkate alınmasını gerektirir. Her bir kuruma özgün cerrahi veya girişimsel personelin hazırda bulunması gibi lojistik faktörler de kararda rol oynayabilir.

Santral venöz kateterler gibi intravasküler araçlar sepsis veya septik şok kaynağı olabilir. Sepsis kaynağı olduğundan şüphelenilen bir intravasküler araç, vasküler erişim için başka bir alan oluşturduktan hemen sonra çıkartılmalıdır. Septik şok ve fungemi tablosu söz konusu olmadığında, eğer kateterin çıkartılması elverişli değilse, bazı implante edilmiş, tünelli kateter enfeksiyonları uzun süreli antimikrobiyal tedavi ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir [67]. Ancak, kateterin çıkartılması (antimikrobiyal tedaviyle birlikte) uygun yaklaşımdır ve mümkün olduğunda tercih edilmelidir.

## **F. SIVI TEDAVİSİ**

- 1. Sıvı resüsitasyonu sürerken hemodinamik faktörler iyileşmeye devam ettiği sürece sıvı yüklemesi tekniklerinin uygulanmasını öneriyoruz (BPS).**
- 2. Sepsis ve septik şok hastalarında sıvı resüsitasyonu başlangıcında ve sonrasındaki intravasküler hacim replasmanında ilk seçenek olarak kristaloidleri öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**
- 3. Sepsis veya septik şok hastalarının sıvı resüsitasyonunda dengeli kristaloidler veya salin solüsyonunun uygun olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**
- 4. Sepsis veya septik şok hastalarında aşırı miktarda kristaloid gereksinimi olursa başlangıç resüsitasyonunda ve sonraki intravasküler hacim replasmanında kristaloidlere albumin eklenmesinin uygun olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**5. Sepsis veya septik şok hastalarında intravasküler hacim replasmanı için hidroksietil nişasta solüsyonlarının kullanılmamasını öneriyoruz (güçlü öneri, yüksek derecede kanıt düzeyi).**

**6. Sepsis veya septik şok hastalarının resüsitasyonunda kristaloidlerin jelatinlere tercih edilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

*Gerekçe.* Hastaların resüsitasyonunda İV sıvıların kullanılması modern tedavinin temel taşıdır. Buna rağmen, bunun uygulanmasını desteklemek için RKÇ'dan elde edilen veriler çok azdır; bu, acilen araştırma yapılması gereken bir alandır. Afrika'da, mekanik ventilasyona ve başka organ desteğine erişmenin sınırlı olduğu bir ortamda, çocuklarda (en çok sıtmalı olanlar) yapılan bir çalışmada bu uygulama araştırılmıştır [230]. Bu verilerin kaynakların daha iyi olduğu ortamlardaki hastalara uyarlanmasının/ekstrapolasyonunun geçerli olmadığı görüşündeyiz ve dolayısıyla klinisyenlerin acilen İV sıvılarla övolemiyi başlangıçta ve sonrasında hasta stabilize olurken dikkatli bir şekilde sağlamasını öneriyoruz. YB'da kalış süresince korunan pozitif sıvı dengesinin zararlı olduğuna dair bazı kanıtlar vardır [231-235]. Bu nedenle, ilk resüsitasyondan sonra hastanın olumlu yanıt verme olasılığı hakkında bir kestirim yapılamadığında sıvı verilmesini önermiyoruz.

Kombine sepsis alt gruplarında kristaloid solüsyonlarla karşılaştırıldığında kolloid verilmesinden sonra sağlanan açık bir yarar olmaması, albüminle maliyet artışı olması, sepsis ve septik şok hastaların ilk resüsitasyonunda kristaloid solüsyonların kullanımı yönünde güçlü bir öneriyi desteklemektedir.

Sepsis hastalarında izotonik salin ve dengeli tuz solüsyonları arasında doğrudan karşılaştırmalar yapılmadığından dolayı, bir kristaloid solüsyonunu diğerine karşı önermiyoruz. Tüm YB hastalarında yapılan bir öncesi-sonrası çalışmasında, klorür-kısıtlayıcı bir strateji ile karşılaştırıldığında klorür-serbest bir strateji ile tedavi edilen hastalarda akut böbrek hasarı ve RRT oranlarının arttığı gösterilmiştir [236]. Sepsis hastalarında salin ile karşılaştırıldığında [237] (ESM 6) dengeli tuz solüsyonlarıyla daha iyi sonuç alındığını gösteren bir meta analizde, dolaylı düşük kaliteli kanıt elde edilmiştir. Ayrıca, dört ayrı Yeni Zelanda YB ünitesinde, YB hastalarında (çoğunlukla cerrahi hastalarda) SPLIT küme/dizi RKÇ'sındaki yansız sonuçlar, bir solüsyonu diğerine karşı önerme konusundaki güveni zayıflatmıştır [238].

Hiçbir maliyet etkinlik çalışmasında, dengeli ve dengesiz kristaloid çözeltileri karşılaştırılmamıştır. Bu nedenle, her iki solüsyon için de beklenen ve beklenmeyen sonuçların kıyaslanabilir olduğunu düşündük, ve her iki solüsyonun kullanılması için zayıf bir öneri getirdik. Bununla birlikte, hiperkloremiden kaçınılması gereklidir ve bu nedenle hangi sıvı solüsyon kullanılırsa kullanılsın, serum klorür düzeylerinin yakından takip edilmesi önerilir.

SAFE çalışması, sıvı uygulaması gereken YB hastalarında albümin uygulamasının %0.9 salin kadar güvenli ve eşit şekilde etkili olduğunu göstermiştir [239]. Sepsis veya septik şok hastalarında diğer sıvı solüsyonlara karşı albümin ile ilgili 17 randomize çalışmadan (n=1977) alınan veriler bir meta-analizde toplanmıştır [240]; albümin ile tedavi edilen 961 hastada 279 ölüm (%29), buna karşın diğer sıvılarla tedavi edilen 1016 hastada 349 ölüm gerçekleşmiştir (%34), sonuçlar albümin lehine oluşmuştur (OR 0.82; %95 CI 0.67-1.00). Albümin ile tedavi edilen hastalar kristaloid alanlarla kıyaslandığında (yedi çalışma, n=144), albümin ile tedavi edilen hastalarda ölümün olasılık/risk oranı anlamlı düzeyde azalmıştır (OR 0.78; %95 CI 0.62-0.99).

SSC 2012 kılavuzu yayınlandığından beri, sepsis veya septik şok hastalarının tedavisinde albümin solüsyonlarının kullanımını değerlendiren altı sistematik inceleme/meta-analiz [237, 241-245] yayınlanmıştır. Her bir meta-analizde, farklı popülasyonlar (yetişkin/çocuk, septik/nonseptik, ve akut resüsitasyon/idame), farklı karşılaştırma ölçütleri ve girişime maruz kalınan farklı süreler (saatler, günler) vardır ki bu da veri birleştirmeyi zorlu hale getirmiştir (ESM 7).

Xu ve ark. [242] resüsitasyon sıvısı olarak kristaloid ile karşılaştırıldığında albümini değerlendirmişlerdir. Değerlendirme kapsamına 3658 sepsis ve 2180 septik şok hastasını içeren beş çalışma alınmıştır. Albümin kullanımı, septik şoka bağlı 90 günlük mortalitede azalma ile sonuçlanmıştır (OR 0.81; % 95 CI 0.67-0.97) ve sepsiste 90 günlük mortalitede azalma eğilimi gözlenmiştir (OR 0.88; %95 CI 0.76-1.01; p=0.08). Jiang ve ark. [245], yetişkin ve çocukları içeren ağırlığı değişen sepsis olgularının oluşturduğu karışık bir popülasyonda albümini değerlendirmişlerdir. Değerlendirmeye 1931 hastayı kapsayan üç septik şok çalışması dahil edilmiştir. Albümin kullanımı düşük heterojeniteyle ( $I^2 = %0$ ) mortalite azalmasıyla sonuçlanmıştır (OR 0.89; %95 CI 0.80-.99). İdantifikasyondan 6 saatten daha kısa sürede verildiğinde, kristaloidlere kıyasla

albümin uygulamasında mortaliteyi düşüren bir eğilim bildirilmiştir (11 çalışma; n=5515; OR 0.94; % 95 CI 0.86-1.03).

Patel ve ark. [244] resüsitasyon ve idame de dahil, karışık popülasyonları değerlendirmişlerdir. Ayrıca, doğruluk endişeleri nedeniyle diğer meta-analizlerden çıkartılan bir dizi çalışma bu değerlendirmeye alınmıştır [246-248]. Kristaloide ve albümini karşılaştıran yazarlar, kristaloide göre albümin ile mortalite açısından kombine fayda bildirmişlerdir (yedi çalışma, n=3878; OR 0.93; % 95 CI 0.86-1.00), fakat farklı hastalık şiddeti alt gruplarında sonuç tutarlı bulunmamıştır. Septik şokta albümin kullanımı, mortalite açısından fayda yönünde eğilim göstermişse de (dört çalışma: n=1949; OR 0.91; % 95 CI 0.82-1.01; p=0.06), sepsiste albümin kullanımı anlamlı sonuç vermemiştir (dört çalışma: n=1929; OR 0.96; % 95 CI, 83-1.10). Yirmi dört saat içinde tedavinin değerlendirilmesi de aynı şekilde mortalite açısından fayda yönünde eğilim göstermiştir (dört çalışma: n=3832; RR 0.93; % 95 CI 0.86-1.01). Rochweg ve ark. [237], 18,916 hastayı kapsayan 14 çalışma ile ilgili bir meta-analizde resüsitasyon sıvısı kullanımını değerlendirmişlerdir. Kristaloide karşı albümini karşılaştırırken, hem dört-hem de altı-nod analizlerde orta kalitede kanıtlarla mortalitede anlamlı bir azalma olmadığını göstermişlerdir (dört-nod: OR 0.83; güven aralığı [CrI] 0.65–1.04; altı-nod OR 0.82; CrI 0.65–1.04).

ALBIOS çalışması [249] sepsis ve septik şok hastalarında tek başına kristaloidele karşılaştırıldığında, kristaloidele birlikte albüminin mortaliteye hiçbir faydasını göstermemiştir (RR 0.94; %95 CI 0.85–1.05); bir alt grup analizi albümin grubunun septik şok hastalarında daha düşük 90 günlük mortalite ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (RR 0.87; %95 CI 0.77–0.99). Sıvı uygulaması 28 gün veya taburcu olana kadar devam etmiş ve akut resüsitasyonu hedeflememiştir. Ayrıca, %20'lik albümin miktarını serum albümin düzeyi yönlendirmiş ve >30 g/L düzeyinin elde edilmesi hedeflenmiştir. Bu sonuçlar önemli düzeydeki dolaylılık ve belirsizlik ile sınırlıdır, düşük bulgu kalitesi ile sonuçlanmıştır.

HES'ler sepsisli hastalarda güvenlik endişeleri taşıyan kolloidlerdir. Sepsisli hastalarda %6 HES 130/0.38–0.45 solüsyonlarını, kristaloidele veya albümin ile karşılaştıran 9 çalışmanın (3456 hasta) meta-analizi tüm nedenlere bağlı mortalitede hiçbir fark göstermemiştir (RR 1.04; %95 CI 0.89–1.22) [250]. Bununla birlikte, düşük sapma riski olan çalışmalar ayrı olarak analiz edildiğinde, HES kullanımı diğer sıvılarla

karşılaştırıldığında, 1000 ölüm başına 34 ölüm daha fazla olacak şekilde daha yüksek ölüm riski ile sonuçlanmıştır (RR 1.11; %95 CI 1.01–1.22; yüksek-kaliteli kanıt). Ayrıca HES kullanımı daha yüksek RRT riskine yol açmıştır (RR 1.36; %95 CI 1.08–1.72; yüksek kalitel, kanıt) [250]. Daha sonraki bir meta-analizde, sepsis veya septik şok hastalarının akut resüsitasyonuna odaklanılmış ve kristaloidlere kıyasla HES'in daha yüksek ölüm riskine yol açtığı (10 RKÇ; OR 1.13; CrI, 0.99-1.30; yüksek kalitede kanıt) ve RRT'ye daha fazla ihtiyaç olduğu (7 RKÇ; OR 1.39; CrI, 1.17-1.66; yüksek kaliteli kanıt) saptanmıştır. Albümin ile HES karşılaştırıldığında ise, albümin daha düşük ölüm riski (OR 0.73; CrI, 0.56-0.93; orta kaliteli kanıt) ve RRT'ye olan ihtiyacın azalması yönünde eğilim ile (OR 0.74; CrI, 0.53-1.04; düşük kaliteli kanıtlar) sonuçlanmıştır [237]. Genel olarak, beraberinde orta ve yüksek kaliteli mevcut kanıtlarla HES kullanımıyla ilgili istenmeyen sonuçlar (yüksek ölüm riski, yüksek RRT ihtiyacı) sepsis ve septik şok hastalarının resüsitasyonunda HES kullanılmaması yönünde güçlü bir öneriyle sonuçlanmıştır.

Jelatin, sıvı resüsitasyonunda kullanılabilir bir diğer sentetik kolloiddir; bununla birlikte, sepsis ve septik şok hastalarında diğer sıvılarla jelatinleri karşılaştıran yüksek kaliteli çalışmalar yoktur. Kritik hastalarda yapılan çalışmalar yeni yapılan bir meta analizde özetlenmiştir [251]. Albümin veya kristaloid ile karşılaştırıldığında, kritik durumdaki erişkin hastalarda (RR 1.10; %95 CI 0.85–1.43; düşük kaliteli kanıt) veya akut böbrek hasarında (RR 1.35; %95 CI 0.58–3.14; çok düşük kaliteli kanıt) jelatin kullanımı mortaliteyi artırmamıştır.

Bu çalışmalar kritik hastalara odaklanmamış olduğundan, bu sonuçlar dolaylılıkla sınırlıdır. Yukarıda bahsedilen Rochwerg ve ark.'nın meta-analizinde jelatinleri kristaloidlerle veya albümin ile kıyaslayan herhangi bir RKÇ saptanmamıştır; bu nedenle, yapılan tahminler kesin değildir ve dolaylı karşılaştırmalara dayanmaktadır [237]. Mevcut verilerin düşük kalitesi ve jelatin kullanımıyla ilgili maliyet göz önüne alındığında, jelatinlere göre kristaloidlerin kullanımını destekleyen zayıf bir öneri yayınladık.

## **G. VAZOAKTİF MEDİKASYONLAR**

**1. İlk seçenek vazopresör olarak noradrenalin'i öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**2. Ortalama arteriyel kan basıncını hedefe yükseltebilmek için noradrenalin'e vazopresin (0.03 Ü/dk'ya kadar) (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi) veya adrenalin (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi) eklenmesinin veya noradrenalin dozunu azaltmak amacıyla vazopresin (0.03 Ü/dk'ya kadar) eklenmesinin uygun olacağını düşünüyoruz.**

**3. Noradrenalin'e alternatif vazopresör ajan olarak dopamin'in sadece seçilmiş vaka grubunda (örn. düşük taşiaritmi riski olan hastalar ve kesin/rölatif bradikardi durumlarında) kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**4. Renal koruma için düşük doz dopamin kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).**

**5. Yeterli sıvı yüklemesine ve vazopresör ajan kullanımına rağmen ısrarlı hipoperfüzyon bulguları gösteren hastalarda dobutamin kullanımının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

*Açıklamalar* Eğer uygulanmaya başlanırsa doz perfüzyon hedeflenerek ayarlanmalı ve hipotansiyon artarsa veya aritmi gelişirse doz azaltılmalı veya ajan kesilmelidir.

**Gerekeçe** Vazopresörlerin fizyolojik etkileri ve septik şokta kombine inotrop/vazopresör seçimi çok sayıda literatür incelemesinde ana hatlarıyla belirtilmiştir [252–261]. Noradrenalin vazokonstrüktif etkileri nedeniyle OAB'nı yükseltir, kalp hızında çok az değişiklik yapar ve dopamine göre atım volümünü daha az artırır. Dopamin, ağırlıklı olarak atım volümü ve kalp hızında bir artış nedeniyle, OAB ve kardiyak debiyi artırır. Noradrenalin dopaminden daha güçlüdür ve septik şoktaki hastalarda hipotansiyonu tersine çevirmede daha etkili olabilir. Dopamin sistolik fonksiyonu bozulmuş hastalarda özellikle yararlı olabilir fakat noradrenalin'den daha fazla taşikardiye neden olur ve daha fazla aritmogenik olabilir [262]. Ayrıca hipotalamik hipofizer (pituitar) eksen yoluyla endokrin yanıtı etkileyebilir ve immüsupresif etkileri olabilir [263]. Bununla birlikte, noradrenalin ile dopamini karşılaştıran 11 randomize çalışmayı (n=1710) içeren yeni bir sistematik inceleme ve meta analiz septik şok tedavisinde dopaminin rutin kullanımını desteklememiştir [264]. Aslında, dopamin ile karşılaştırıldığında noradrenalin kullanımı daha düşük mortalite (RR 0.89; %95 CI 0.81–

0.98, yüksek kaliteli kanıt) ve daha düşük aritmi riski (RR 0.48; %95 CI 0.40–0.58; yüksek kaliteli kanıt) ile sonuçlanmıştır (ESM 8).

İnsan ve hayvan çalışmalarında adrenalın infüzyonunun splanknik dolaşım üzerinde zararlı etkileri olabildiği ve hiperlaktatemi oluşturabildiği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, klinik çalışmalar klinik sonuçların kötüleştiğini göstermez. Adrenalin'e karşı noradrenalin'i karşılaştıran bir RKÇ, mortalitede bir farklılık ortaya koymamıştır fakat adrenalın ile ilaca bağlı olumsuz etkilerde bir artış olduğunu göstermiştir [265]. Benzer şekilde, adrenalın'e karşı noradrenalin'i karşılaştıran dört randomize çalışmanın meta-analizinde (n=540) mortalitede hiçbir anlamlı fark bulunmamıştır (RR 0.96; CI 0.77–1.21; düşük kaliteli kanıt) (ESM 9) [264]. Adrenalin, iskelet kası  $\beta$ 2-adrenerjik reseptörlerinin uyarılması yoluyla aerobik laktat üretimini arttırabilir ve dolayısıyla resüsitasyonu yönlendirmek için laktat klirensinin kullanımını engelleyebilir.

Septik şokta vazopresin düzeylerinin bir şok tablosu için beklenenden daha düşük olduğu bildirilmiştir [266]. Düşük vazopresin dozları diğer vazopresörlere dirençli olan hastalarda kan basıncını yükseltmede etkili olabilir ve başka potansiyel fizyolojik faydaları olabilir [266–271]. Terlipressin benzer etkiler gösterir, fakat uzun etkilidir [272]. Çalışmalar erken dönem septik şokta vazopresin konsantrasyonlarının yükseldiğini, fakat hastaların büyük kısmında şok devam ettikçe 24 ila 48 saat arasında normal aralığa düştüğünü göstermiştir [273]. Bu bulgu rölatif vazopresin eksikliği olarak adlandırılmıştır çünkü, hipotansiyon durumunda, vazopresinin yükselmesi beklenirdi. Bu bulgunun anlamı bilinmemektedir. VASST çalışması, tek başına noradrenalin'i noradrenalin artı 0.03 Ü/dk vazopresin ile karşılaştıran bir RKÇ'dir ve tedavi amaçlı popülasyonun sonuçlarında hiçbir fark gösterilmemiştir [274]. Önceden tanımlanmış bir alt grup analizi, randomize olarak  $<15 \mu\text{g}/\text{dk}$  noradrenalin alan hastalarda vazopresin ilavesiyle sağkalımın iyileştiğini göstermiştir; bununla birlikte, bu sınıflandırma için çalışma öncesindeki gerekçenin mantığı,  $\geq 15 \mu\text{g}/\text{dk}$  noradrenalin gerektiren popülasyondaki potansiyel faydanın araştırılmasına dayanmaktadır. Daha yüksek dozlarda vazopresin kardiyak, dijital ve splanknik iskemiyle ilişkilendirilmiştir ve alternatif vazopresörlerin başarısız olduğu durumlarda kullanmak için ayrılmalıdır [275]. VANISH çalışmasında, septik şok tanılı 409 hasta faktöryel (2x2) düzende plasebo veya hidrokortizon ile vazopresin veya plasebo veya hidrokortizon ile noradrenalin alacak şekilde randomize edilmiştir. Böbrek yetmezliği olmayan günler veya ölüm

bağlamında aralarında anlamlı bir fark belirlenmemiştir; bununla birlikte, vazopresin grubunda RRT kullanımı daha az olarak belirlenmiştir [276]. VANISH çalışmasının sonuçlarını içeren güncel bir meta-analiz gerçekleştirdik. Vazopresin (veya terlipresin) ile noradrenalin'i karşılaştıran dokuz çalışmadan elde edilen veriler (n=1324 septik şoklu hasta), mortalite açısından anlamlı bir fark ortaya koymadı (RR 0.89; %95 CI 0.79–1.00; orta kaliteli kanıt) (ESM 10) [268, 271, 272, 277–279]. Çalışmanın girişim kolunda noradrenalin ve vazopresin kombinasyonu kullanan çalışmalar ekarte edildikten sonra veriler benzer bulundu (RR 0.89; %95 CI 0.77–1.02). Septik şokta diğer vazopresörlere karşı vazopresini karşılaştıran büyük çaplı çalışmalar yoktur; vazopresin desteğine ilişkin verilerin çoğu noradrenalin dozu üzerinde bir koruyucu etkiyi destekler ve mortalite üzerinde vazopresin'in etkisine dair belirsizlik vardır. Bu nedenle, septik şoklu hastaların tedavisinde noradrenalin birinci seçenek vazopresör olmaya devam etmektedir. OAB'nın desteklenmesi için birinci seçenek vazopresör olarak vazopresin kullanılmasını önermiyoruz ve övolemik olmayan hastalarda veya 0.03 Ü/dk'dan daha yüksek dozlarda kullanırken dikkatli olmak gerektiğini öneriyoruz.

Fenilefrin saf bir  $\alpha$ -adrenerjik agonisttir. Sepsiste yapılan klinik çalışma verileri sınırlıdır. Fenilefrin splanknik vazokonstriksiyona yol açabilir [280]. Bir meta-analizin sonucunda, fenilefrin diğer vazopresörlerle karşılaştırıldığında kesin olmayan tahminlere (geniş güven aralıkları) neden olmuştur [281]. Bu nedenle, klinik sonuçlar üzerindeki etkisi belirsizdir ve daha fazla araştırma yapılınca kadar fenilefrin kullanımı sınırlı olmalıdır.

Düşük doz dopamini plaseboyla karşılaştıran geniş çaplı randomize bir çalışma ve meta-analizde, RRT ihtiyacı, idrar çıkışı, renal iyileşme zamanı, sağkalım, YB'da kalış süresi, hastanede kalış süresi veya aritmiler açısından bir fark olmadığı saptanmıştır [282, 283]. Dolayısıyla, mevcut veriler sadece böbrek fonksiyonunu korumak için düşük doz dopamin uygulanmasını desteklememektedir.

Septik şok hastalarının bir alt grubunda enfeksiyondan sonra miyokardiyal disfonksiyon meydana gelir, ancak kardiyak debi, ventriküler dilatasyon, taşikardi ve azalmış vasküler direnç ile genellikle korunur [284]. Bu hastaların bir kısmının kardiyak rezervlerinde azalma olabilir ve oksijen sunumunu desteklemeye yetecek kardiyak debi sağlanamayabilir. Bu şekildeki düşük kardiyak rezervin tanınması zor olabilir; azalan



ejeksiyon fraksiyonunu gösteren görüntüleme çalışmaları, yetersiz kardiyak debiyi tam olarak göstermeyebilir. Perfüzyon yeterliliğinin ölçümüyle birlikte kardiyak debinin eş zamanlı ölçülmesi tercih edilir.

Dobutamin ile tedavi edilen ağır sepsis tablosundaki YB hastaları üzerine yapılan geniş çaplı iki prospektif klinik çalışmanın gösterdiği gibi, tüm hastalarda kardiyak debinin sürekli önceden belirlenmiş "supranormal" düzeylere yükseltilmesi sonuçları iyileştirmemektedir [285-287].

Bununla birlikte, bazı hastalarda oksijen sunumunu arttırmayı hedefleyen inotropik tedaviyle doku perfüzyonunda iyileşme sağlanmış olabilir. Bu durumda, sol ventrikül dolma basıncının yeterli olması (veya klinik değerlendirmede sıvı resüsitasyonunun yeterli olması) ve yeterli OAB olması durumunda kardiyak debinin düşük ölçüldüğü ya da düşük olduğu tahmin edilen hastalar için dobutamin ilk seçilecek inotrop ajandır. Böyle bir tedaviyi hedeflemenin en iyi yolu kardiyak debide ölçülen artışlara karşı perfüzyon göstergelerinin yanıtını takip etmektir [287].

Dobutamin'i destekleyen veriler ağırlıklı olarak fizyolojiktir, hemodinamide iyileşme ve bazı perfüzyon göstergelerinde bir miktar düzelmeye birlikte, klinik düzelmeye, laktat düzeylerinde düşme ve Scvo<sub>2</sub>'de düzelmeyi içerebilir. Klinik sonuçlara göre plaseboya karşı dobutaminin etkilerini karşılaştıran hiçbir randomize kontrollü çalışma yoktur. Noradrenalin'e eklenen dobutamin için randomize edilmiş hastalarda mortalite, adrenalin ile karşılaştırıldığında farklı değildir [287], ancak çalışma yeterli güce sahip değildir. Dobutamin, EGDT ile ilgili klinik çalışmalarda standart tedavinin bir parçası olarak ilk seçenek inotrop olarak kullanılmış [16, 19, 288, 289] ve mortalite üzerinde olumsuz etkileri saptanmamıştır.

Bu konuda yalnızca birkaç çalışma olmasına rağmen, belirli durumlarda kardiyak debiyi artırmak için alternatif inotropik ajanlar kullanılabilir. Fosfodiesteraz inhibitörleri hücre içi siklik AMP'yi artırır ve dolayısıyla  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerden bağımsız olarak inotropik etkiler gösterir. Fosfodiesteraz inhibitörü milrinon, on iki pediyatrik hastayla yapılan küçük çaplı randomize bir çalışmada kardiyak debiyi artırmıştır, ancak çalışma sonuçlarının değerlendirilmesi için yeterince güçlü değildir [290]. Levosimendan kardiyak miyosit kalsiyum duyarlılığını artırır ve aynı zamanda ATP'ye bağımlı potasyum kanallarını açar, bu da ilaca hem inotropik hem de vazodilatör özellikler kazandırır. Sepsise bağlı miyokard depresyonunda anormal kalsiyum

kullanımının potansiyel rolü göz önüne alındığında, ayrıca septik şokta da levosimendan kullanımı önerilmiştir. Levosimendan veya plasebo kullanımına randomize edilmiş septik şok ve akut solunum güçlüğü sendromu (ARDS) olan 35 hastayla yapılan bir çalışmada, levosimendan plasebo ile karşılaştırıldığında sağ ventrikül performansını ve karışık venöz oksijen saturasyonunu arttırmıştır [291]. Dobutamin ile levosimendan'ı kıyaslayan çalışmalar sınırlıdır fakat levosimendan açısından açık bir avantaj göstermemektedir [292]. Levosimendan dobutaminden daha pahalıdır ve dünyanın pekçok yerinde bulunmaz. Küçük çaplı altı RKÇ (toplamda 116 hasta) levosimendan'ı dobutamin ile karşılaştırmış; birleştirilmiş tahminlerde mortalite üzerinde anlamlı bir etki görülmemiştir (RR 0.83; %95 CI 0.66–1.05; düşük kalite) (ESM 11). Levosimendan ile ilgili düşük kaliteli bulgular ve yüksek maliyet dikkate alındığında, bu popülasyonda tercih edilen seçenek dobutamin olmaya devam etmektedir. Septik şok tablosundaki 516 hastayı içeren ve levosimendan veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiş bir RKÇ'da mortalitede bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, levosimendan plasebodan daha yüksek supraventriküler taşiaritmi riskine yol açmıştır (mutlak fark, %2.7; %95 CI %0.1–5.3%) [293]. Bu çalışmanın sonuçları septik şoktaki hastalarda bu ajanın sistematik kullanımını sorgulamaktadır. Önemli bir konu, bu çalışmada kardiyak fonksiyon değerlendirilmemiştir ve kardiyak fonksiyondaki bozulma nedeniyle kardiyak debisi düşük olan hastalar inotropik stimülasyondan faydalanabilir.

## **6. Vazopresör gereksinimi olan tüm hastalara koşullar uygun olur olmaz arter kanülü yerleştirilmesi gerektiğini düşünüyoruz (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).**

**Gereke** Şok durumlarında, manşon kullanarak, özellikle otomatik ölçüm sistemiyle kan basıncının ölçülmesi hatalı olabilir. Bir arteriyel kanülün kullanılması çok daha doğru ve tekrarlanabilir arteriyel basınç ölçümü sağlar [287,294] ve ayrıca nabızdan-nabıza analize olanak sağlayarak tedavi kararları anlık ve tekrarlanabilir kan basınç bilgilerine dayandırılabilir [295]. Radyal arter kateterlerinin yerleştirilmesi genellikle güvenlidir; gözlemsel çalışmalarla ilgili sistematik bir inceleme ekstremitede iskemi ve kanama insidansının %1'den az olduğunu göstermiştir, en yaygın görülen komplikasyon lokalize hematomdur (%14) [296]. Eğer ultrason eşliğinde bir teknik

kullanılırsa komplikasyon oranları daha düşük olabilir [297]. Yeni yapılan sistematik inceleme radyal arter kateterleriyle kıyaslandığında femoral arter kateterlerinin kullanımında enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğunu (RR 1.93; %95 CI 1.32–2.84), ve kan dolaşımı enfeksiyonu ile ilgili genel toplam insidansın 1000 kateterde 3.4 olduğunu göstermiştir [298]. İnvazif olmayan yöntemlere karşı arteriyel kan basıncı izlemine karşılaştıran büyük çaplı randomize çalışmalar yoktur.

Düşük komplikasyon oranı ve bazı ülkelerde muhtemel daha iyi yapılan kan basıncı ölçümleri, potansiyel olarak sınırlı kaynaklar ve yüksek kaliteli çalışmaların eksikliği göz önüne alındığında, arteriyel kateterlerin faydaları belki de risklerinden daha ağır basmaktadır. Bu nedenle, arteriyel kateter yerleştirme lehinde zayıf bir öneri yayınladık. Arteriyel kateterler komplikasyonlar açısından riski en aza indirmek için sürekli hemodinamik izlem gerekli olmadığı andan itibaren derhal çıkartılmalıdır.

## H. KORTİKOSTEROİDLER

**1. Eğer yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopresör tedavisi hemodinamik stabiliteyi sağlarsa septik şok tedavisinde İV hidrokortizon'un uygun olmadığını düşünüyoruz. Eğer hemodinamik stabilite sağlanamazsa günde 200 mg dozunda İV hidrokortizon'un uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**Gereke** Septik şok hastalarının sıvı ve vazopresör tedavisine verdiği yanıtın, hidrokortizon tedavisi için hasta seçiminde önemli bir faktör olduğu görülmektedir. Fransa'da yapılan çok merkezli bir RKÇ'da vazopresöre yanıtızsız septik şok (1 saatten fazla süren sıvı resüsitasyonu ve vazopresörlere rağmen sistolik kan basıncı <90 mmHg) tablosundaki hastalarda, adrenal yetmezlik varlığında [maksimal post-adrenokortikotropik hormon (ACTH) kortizol artışı ≤9 µg/dL olarak tanımlanmıştır] şok tablosunun anlamlı düzeyde geri döndüğünü ve mortalite oranının düştüğünü gösterilmiştir [299]. Küçük çaplı iki RKÇ, aynı şekilde steroid tedavisinin şok tablosunun geri dönmesinde anlamlı etkisi olduğunu göstermiştir [300, 301]. Bunun tersine, yeterli sıvı replasmanına veya vazopresör ihtiyacına rağmen sistolik kan basıncı <90 mm Hg olan hastaların dahil edildiği büyük çaplı bir çok merkezli Avrupa çalışmasında

(CORTICUS), Fransız çalışmasında bildirilenden daha düşük ölüm riski belirlenmiş ve steroid tedavisinin mortalite üzerinde bir faydası olduğu gösterilmemiştir [302]. ACTH yanıtına göre sınıflandırılan gruplarda mortalite açısından bir fark gösterilmemiştir.

Birkaç sistematik inceleme, septik şokta düşük doz hidrokortizon kullanımını incelemiş ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Annane ve ark. [299], 12 çalışmanın sonuçlarını analiz etmişler ve septik şok tablosundaki erişkin hastalarda uzun süreli düşük doz steroid tedavisi ile 28 günlük mortalitede önemli bir düşme olduğunu göstermişlerdir (RR 0.84; %95 CI 0.72-0.97; p=0.02). Buna paralel olarak, Sligl ve ark. [303] benzer bir teknik kullandıkları meta analiz için sadece sekiz çalışma belirlemişlerdir; bunların altısında sapma riski düşük, RKÇ tasarımının kalitesi yüksektir. Yukarıda bahsedilen incelemenin aksine, bu analiz, mortalitede istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur (RR 1.00; %95 CI 0.84-1.18). Bununla birlikte her iki inceleme de düşük dozda hidrokortizon kullanılarak şok tablosunun geri dönüşünün arttığını doğrulamıştır. Daha yakın bir zamanda, Annane ve ark. uygun özellikteki 33 çalışmayı (n=4268) yeni bir sistematik incelemeye dahil etmişlerdir [304]. Bu 33 çalışmadan 23'ü düşük seçim sapması riski; 22'si düşük performans ve saptama sapması riski; 27'si düşük yıpranma sapması riski ve 14'ü düşük seçici bildirim riski altındaydı. Bu çalışmada kortikosteroidlerin 28 günlük mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (27 çalışma; n=3176; RR 0.87; %95 CI 0.76-1.00). Düşük dozda kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi 28 günlük mortaliteyi anlamlı düzeyde azaltmıştır (22 çalışma; RR 0.87; %95 CI 0.78-0.97). Kortikosteroidler aynı zamanda YB'daki mortaliteyi (13 çalışma; RR 0.82; %95 CI 0.68-1.00) ve hastanedeki mortaliteyi (17 çalışma; RR 0.85; %95 CI 0.73-0.98) de azaltmıştır. Kortikosteroidler şokun 7 güne kadar (12 çalışma; RR 1.31; %95 CI 1.14-1.51) ve 28 güne kadar (yedi çalışma; n=1013; RR 1.11; %95 CI 1.02-1.21) geri dönüş oranını artırmıştır. Son olarak, Volbeda ve ark tarafından yapılan, 4682 hastayı randomize eden ve toplam 35 çalışmayı içeren ilave bir sistematik inceleme de yayımlanmıştır (ikisi dışında bütün çalışmalarda yüksek sapma riski belirlenmiştir) [305]. Bu incelemede, plaseboya karşı steroidlerin hiçbir dozu için veya maksimal takipte hiçbir girişim için mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki saptanmamıştır. Düşük sapma riski olan iki çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir (rasgele etkiler modeli RR 0.38; %95 CI 0.06-2.42). Yüksek (>500 mg) veya düşük (≤500 mg) hidrokortizon (veya eşdeğeri) dozlarına göre

sınıflandırılan çalışma alt gruplarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir [RR 0.87; çalışma ardışık/sıralı analizine (TSA)-düzeltmeli CI; 0.38–1.99; ve RR 0.90; TSA-düzeltmeli CI 0.49–1.67, sırasıyla]. Mortalite dışındaki ciddi advers olaylar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etki bildirilmemiştir (RR 1.02; TSA düzeltmeli CI 0.7-1.48). Fayda yönünde ikna edici bulgular olmadığında, yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedavisi hemodinamik stabiliteyi eski haline getirebilirse, septik şok hastalarını tedavi etmek için kortikosteroidlerin kullanılmaması yönünde zayıf bir öneri yayımlıyoruz.

Bir çalışmada, steroid kullanımı ve ACTH testi arasındaki potansiyel etkileşime ilişkin gözlem istatistiksel olarak anlamlı değildi [306]. Dahası, son dönemde yapılan çok merkezli çalışmalarda yanıt verenler ve vermeyenler arasında bu ayrımın bir kanıtı saptanmamıştır [302]. Rasgele kortizol düzeyleri mutlak adrenal yetersizlik için halen yararlı olabilir; bununla birlikte, göreceli adrenal yetmezliği olan (yeterli stres yanıtının olmadığı) septik şok hastaları için, rasgele kortizol düzeylerinin yararlı olduğu gösterilmemiştir. Kortizol immün testleri gerçek kortizol seviyesini yüksek veya düşük ölçebilir, bu da hastaların yanıt verenler veya vermeyenler grubuna ayrılmasını etkileyebilir [307]. Klinik anlamı kesin bilinmese de, entübasyonun indüksiyonu için kullanıldığında, etomidatın hipotalamik-hipofizer-adrenal aksı baskılayacağı kabul edilmiştir [308, 309]. Bundan başka, CORTICUS çalışmasının bir alt analizi düşük dozda steroidlerin verilmesinden önce etomidat kullanımının 28. gün mortalitede artışla ilişkili olduğunu ortaya çıkartmıştır [302].

Sabit süreli ve kliniğe göre yönlendirilen tedavi rejiminin veya steroidlerin dozunun giderek azaltılması ve birden bire kesilmesi stratejilerinin karşılaştırıldığı çalışma yoktur. Üç çalışmada tedavi için sabit süreli protokol kullanılmıştır [300, 302, 306], iki RKÇ'da şok düzeldikten sonra tedavi azaltılmıştır [301, 310]. Dört çalışmada, steroidlerin dozu birkaç günde azaltılmıştır [300–302, 310], iki RKÇ'da steroidler aniden kesilmiştir [306, 311]. Bir çapraz çalışma, kortikosteroidlerin aniden kesilmesinden sonra hemodinamik ve immünolojik rebound etkilerin görüldüğünü göstermiştir [312]. Bundan başka, bir çalışmada düşük doz hidrokortizon 3 veya 7 gün süreyle kullanıldığında septik şok hastalarının sonuçlarında bir fark görülmemiştir; bu nedenle, vasopressörlerin daha fazla kullanılması gerekli olmadığında steroidlerin azaltılarak kesilmesini öneriyoruz [313].

Steroid tedavisi veya adrenal disfonksiyon öyküsü olduğunda steroidler endike olabilir, ancak kritik hastalarda sepsis ve septik şok insidansını azaltmada düşük doz steroidlerin koruyucu potansiyeli olup olmadıkları yanıtlanamaz. Çok merkezli yeni bir RKÇ, hidrokortizon ile tedavi edilen septik hastalarda septik şok gelişiminde plaseboya kıyasla herhangi bir azalma ortaya koymamıştır [314]; septik şoku önlemek için septik hastalarda steroidler kullanılmamalıdır. Klinik uygulama hakkında bilgilendirmek için ek bilgi sağlayabilecek ilave çalışmalar halen devam etmektedir.

Septik şok hastalarında düşük doz hidrokortizon kullanımına ilişkin yapılan bazı randomize çalışmalarda, yan etki olarak anlamlı düzeyde hiperglisemi ve hipernatremi [306] olduğu gösterilmiştir [306]. Küçük çaplı prospektif bir çalışma hidrokortizonun tekrarlayan bolus uygulanmasının kan glukoz düzeyinde belirgin bir artışa yol açtığını ortaya koymuştur; bu pik etkisi sürekli infüzyon esnasında saptanmamıştır. Bundan başka, hidrokortizon bolus uygulaması sonrasında bu kan glukozu pik düzeyinde bireyler arasında önemli değişkenlik görülmüştür [315]. Hiperglisemi ve hipernatremi ile hasta sonuç ölçümleri arasındaki ilişki gösterilemediğinden, iyi (klinik) uygulama, bu yan etkilerden kaçınma ve/veya bunların saptanması için stratejileri içermelidir.

## I. KAN ÜRÜNLERİ

**1. Miyokard iskemisi, şiddetli hipoksemi veya akut kanama gibi durumlar olmadıkça eritrosit transfüzyonunun yalnız hemoglobin düzeyi 7.0 g/dL altına düşünce yapılmasını öneriyoruz (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Septik hastalarda yapılan iki klinik çalışma özel kan transfüzyonu eşik değerlerini değerlendirmiştir. Septik Şokta Transfüzyon İhtiyacı (TRISS) çalışması, YB'a girdikten sonra septik şok hastalarında 9 g/dL'a karşı 7 g/dL transfüzyon eşik değerini ele almıştır [316]. Sonuçlar, iki tedavi grubunda 90 günlük mortalite, iskemik olaylar ve yaşam desteği kullanımının benzer olduğunu bununla birlikte düşük eşik grubunda daha az transfüzyon yapıldığını göstermiştir. Erken Septik Şok için Protokol Bazlı Tedavi (ProCESS) çalışmasındaki üç tedavi kolundan ikisinde hemoglobin hedefleri daha kapsamlı bir tedavi stratejisinin parçası olarak yer almaktaydı [18]. İlk resüsitasyon girişimlerinden sonra Scvo<sub>2</sub> <%70 olduğunda EGDT grubunda hematokrit %30

(hemoglobin 10 g/dL) değerinin altına düşünce transfüzyon uygulanmış, buna karşın protokol bazlı standart tedavi grubunda hemoglobin <7.5 g/dL olduğunda kan transfüzyonu yapılmıştır. İki grup arasında 60 gün sonunda hastanede mortalite veya 90 günde mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. ProCESS çalışması, kan transfüzyonu tedavisinin, dolaylı açıdan değerlendirmesi olmasına rağmen, sepsisin akut resüsitasyon fazında yapılan transfüzyona ilişkin önemli bilgiler sağlamaktadır. Yüksek doğruluk oranıyla mortalitede çok az fark olduğu, ve eğer varsa da, daha düşük hemoglobin eşik değerleri lehine kesin kanıtlar olduğunu düşünüyoruz.

## **2. Sepsise bağlı anemi tedavisinde eritropoietin uygulamasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Septik hastalarda eritropoietin kullanımına ilişkin özel bir bilgi yoktur ve kritik hastalarda eritropoietin uygulamasıyla ilgili klinik çalışmalar, mortalite üzerinde bir etki olmaksızın eritrosit transfüzyonu ihtiyacında küçük bir düşüş göstermiştir [317, 318]. Sepsis ve septik şokta eritropoietinin etkisinin diğer kritik durumlardan daha yararlı olması beklenemez. Eritropoietin uygulaması kritik hastada artmış trombotik olay insidansı ile ilişkili olabilir. Sepsis ve septik şok hastalarında eritropoietin veya benzer ajanların kullanımını gerektiren eşlik eden durumlar olabilir.

## **3.3. Kanama veya planlı invazif girişim olmadıkça pıhtılaşma bozukluklarının düzeltilmesinde taze donmuş plazma kullanılmasının uygun olmayacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Koagülasyon bozuklukları olan septik veya kritik hastalarda profilaktik taze donmuş plazma transfüzyonu ile ilgili hiçbir RKÇ yoktur. Güncel öneriler taze donmuş plazma transfüzyonunun koagülasyon faktörlerinin eksikliği (artmış protrombin zamanı, uluslararası normalleştirilmiş oran, veya kısmi tromboplastin zamanı) gösterildiğinde ve aktif kanama olduğunda veya cerrahi veya invazif girişimlerden önce yapıldığına dair uzman görüşüne dayanmaktadır [319]. Ayrıca, hafif düzeyde bozukluğu olan kanamasız hastalarda taze donmuş plazma transfüzyonu

genellikle protrombin zamanını düzeltmez. Hiçbir çalışmada kanamasız hastaların daha ağır koagülasyon bozukluklarının düzeltilmesinden yarar göreceği ileri sürülmemiştir.

**4. Belirgin bir kanama olmasa dahi trombosit düzeyi  $< 10,000/\text{mm}^3$  ( $10 \times 10^9/\text{L}$ ) olduğunda veya hastada belirgin kanama riski olduğunda düzey  $< 20,00/\text{mm}^3$  ( $20 \times 10^9/\text{L}$ ) olduğunda profilaktik trombosit transfüzyonunun uygun olacağını düşünüyoruz. Aktif kanama, cerrahi veya invazif işlem gereksiniminde daha yüksek trombosit düzeyleri ( $\geq 50,000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{L}$ )) önerilmektedir (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Septik veya kritik hastalarda profilaktik trombosit transfüzyonu ile ilgili hiçbir RKÇ yoktur. Trombosit transfüzyonu için mevcut öneriler ve kılavuzlar, tedaviye bağlı trombositopeni gelişen hastalarda (genellikle lösemi ve kök hücre nakli) profilaktik trombosit transfüzyonu için yapılan klinik çalışmalara dayanmaktadır [320-327]. Sepsiste görülen trombositopeni, muhtemelen trombosit üretimindeki bozulmanın ve trombosit tüketimindeki artışın farklı bir patofizyolojisine bağlıdır.

## **J. İMMÜNOGLOBÜLİNLER**

**1. Sepsis ve septik şok hastalarında İV immüoglobülinlerin kullanılmasının uygun olmadığını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Bu kılavuz önerisini bildiren yeni çalışmalar yoktur. Erişkin hastalarda yapılan geniş çaplı çok merkezli bir RKÇ'da (n=624) [328] İV immüoglobülin (İVİg) açısından bir yarar bulunmamıştır. En yeni Cochrane meta-analizi [329] standart poliklonal İV immüoglobülinler (İVİgG) ve immüoglobülin M ile zenginleştirilmiş poliklonal İg (İVİgGM) arasında ayırım yapmıştır. İVİgG ile yapılan on çalışmada (1430 hasta), 28 ve 180 günler arasında mortalite İVİgG grubunda %29.6 iken plasebo grubunda %36.5 olarak bulunmuştur (RR 0.81; %95 CI 0.70-0.93), İVİgGM ile yapılan yedi çalışmada (528 hasta) 28 ve 60 günler arasında mortalite İVİgGM grubunda %24.7 iken plasebo grubunda %37.5 bulunmuştur (RR 0.66; %95 CI 0.51-0.85). Çalışmaların kesinliği, İVİgG çalışmalarında yanlılık ve heterojeniteye göre düşük, İVİgGM



çalışmalarında yanlılığa göre ılımlı olarak değerlendirilmiştir. Başka meta-analizlerde de benzer sonuçlar bulunmuştur [330]. Bununla birlikte, düşük kaliteli çalışmalar ekarte edildikten sonra, yeni Cochrane analizinde [329] sağkalım faydası görülmemiştir.

Bu bulgular, diğer Cochrane yazarlarının iki eski meta-analizin [331, 332] sonuçlarıyla uyumludur. Bir sistematik derlemeye [332] toplam 21 çalışma dahil edilmiş ve immünoglobülin tedavisiyle ölümden bir azalma olduğu gösterilmiştir (RR 0.77; %95 CI 0.68-0.88); bununla birlikte, yalnızca yüksek kaliteli araştırmaların sonuçları (toplam 763 hasta) istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (RR 1.02; %95 CI 0.84-1.24). Benzer şekilde, Laupland ve ark. [331], İVİg tedavisinin kullanılmasıyla mortalitede anlamlı bir azalma bulmuşlardır (OR 0.66, %95 CI 0.53-0.83;  $p < 0.005$ ). Sadece yüksek kaliteli çalışmalar bir araya getirildiğinde, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (OR 0.96); mortalite için OR 0.96 bulunmuştur (% 95 CI 0.71-1.3;  $p = 0.78$ ). Yanlılık kaynaklarını belirlemek için daha katı kriterleri kullanan veya çalışmanın kalitesini değerlendirme kriterlerini belirtmeyen iki meta analiz İVİg tedavisiyle hasta mortalitesinde anlamlı bir iyileşme bulmuştur [333-335]. Son olarak, septik hastalarda İVİgG tedavisinin sonuç verilerini düzelttiğini gösteren bir plazma IgG eşik değeri yoktur [334].

İVİg çalışmalarının çoğu küçük çaplıdır ve bazılarında yüksek yanlılık riski vardır; geniş çaplı tek çalışmada ( $n = 624$ ) da pozitif etki gösterilmemiştir [328]. IgM ile zenginleştirilmiş ve zenginleştirilmemiş formüller arasında alt grup etkileri anlamlı düzeyde heterojenite sergiler. Dolaylılık ve yayın yanlılığı dikkate alınmıştır, ancak bu önerinin derecelendirilmesinde kullanılmamıştır. Kanıt kesinliğinin düşük olması, zayıf öneri olarak derecelendirilmesine yol açmıştır. Yüksek kaliteli çalışmalardan elde edilen istatistiksel bilgi, poliklonal İVİg ile ilgili faydalı bir etkiyi desteklemez. Sepsis hastalarında diğer İV poliklonal immünoglobülin preparatlarının etkinliğini daha fazla değerlendirmek için geniş çaplı çok merkezli çalışmaların yapılmasını öneriyoruz.

## **K. KAN PURİFİKASYONU**

**1. Kan purifikasyon tekniklerinin kullanımı ile ilgili herhangi bir önerimiz yoktur.**

**Gerekçe** Kan purifikasyon işlemi, çeşitli teknikleri içerir; endotoksin veya sitokinleri uzaklaştıran sorbentlerin kanla bir araya getirildiği yüksek hacimli hemofiltrasyon ve hemoadsorpsiyon (veya hemoperfüzyon); plazmanın tam kandan ayrılıp, uzaklaştırılıp, normal serum fizyolojik, albümin, veya taze dondurulmuş plazma ile yer değiştirildiği plazma değişimi veya plazma filtrasyonu; ve hibrid sistem: eşli plazma filtrasyon ve adsorpsiyon (CPFA), sitokinleri uzaklaştıran bir reçine kartuşuyla plazma filtrasyonunu ve adsorpsiyonunu birleştirir.

Kan purifikasyon işlemi ile ilgili bu modeller geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında, mevcut çalışmalar genel, küçük çaplı, kör olmayan, ve yanlılık riski yüksek çalışmalardır. Hasta seçimi net değildir ve teknikler de farklıdır. En çok incelenen teknik hemoadsorpsiyon'dur (özellikle kandan endotoksini uzaklaştırmak için polimiksin B-immobilize polistren türevi lifleri olan sistem). Yeni bir meta-analiz bu tekniğin genel mortalite üzerine olumlu etkisini ortaya koymuştur [336]. Bununla birlikte, bileşik etki, tek bir ülkede (Japonya) ağırlıklı olarak bir grup araştırmacı tarafından yapılan bir dizi araştırmaya bağlıdır. Acil ameliyattan 12 saat sonra organ perforasyonuna bağlı peritonit gelişen hastalarda yapılan yeni bir RKÇ, standart tedaviyle karşılaştırıldığında, polimiksin B hemoperfüzyonunun mortalite ve organ yetersizliği üzerine hiçbir faydası olmadığını saptamıştır [337]. Bununla birlikte, çalışmaya katılan hastaların hastalık şiddeti genel olarak düşüktür, bu da bulguları kuşkulu hale getirmektedir. Bu tekniğe ilişkin daha güçlü kanıt sağlayacak çok merkezli kör bir RKÇ halen devam etmektedir [338].

Birkaç RKÇ'da plazma filtrasyonu, tek başına veya sitokin uzaklaştırma için adsorpsiyon (CPFA) ile birlikte değerlendirilmiştir. CPFA ile standart tedaviyi karşılaştıran yeni bir RKÇ, futilite nedeniyle durdurulmuştur [339]. CPFA'ya randomize edilen hastaların yaklaşık yarısı, daha çok devrelerdeki pıhtılaşma yüzünden, eksik tedavi edilmiştir, bu da CPFA fizibilitesi konusunda şüpheler doğurmuştur.

Bütün bu kısıtlılıklar dikkate alındığında, kanıtlara olan güvenimiz kan purifikasyon tekniklerinin hem lehine hem de aleyhine çok düşüktür; bu nedenle, bir öneri yapmıyoruz. Kan purifikasyon tekniklerinin klinik faydasını açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

## **L. ANTİKOAGÜLAN AJANLAR**

**1. Sepsis ve septik şok tedavisinde antitrombin kullanımını önermemekteyiz (güçlü öneri, orta düzeyde kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Antitrombin plazma dolaşımında en çok bulunan antikoagülandır. Sepsis başlangıcındaki antitrombinin plazma aktivitesindeki azalma, yaygın intravasküler koagülasyon (DİK) ve ölümcül sonuç ile ilişkilidir. Bununla birlikte, sepsis ve septik şok tanılı erişkinlerde yüksek doz antitrombin kullanımıyla ilgili bir faz III klinik çalışmada, kritik hastalarda antitrombin kullanımı ile ilgili sistematik derlemelere benzer şekilde, antitrombinin genel mortalite üzerine herhangi bir yararı gösterilmemiştir. Antitrombin, artmış kanama riski ile ilişkilendirilmiştir [340, 341]. DİK ile ilişkili sepsisi olan hastaların post-hoc alt grup analizleri, antitrombin alan hastalarda daha iyi sağkalımı göstermesine rağmen, bu ilaç daha ileri klinik çalışmalar yapılincaya kadar önerilemez.

**2. Sepsis veya septik şok tedavisinde trombomodulin veya heparin kullanımı ile ilgili herhangi bir önerimiz yoktur.**

**Gerekçe** Rekombinant çözünür trombomodulin ile ilgili RKÇ'ların çoğu, DİK ile ilişkili sepsisi hedef almıştır ve sistematik bir derleme, kanama riskinde artışa yol açmaksızın sağkalım üzerine yararlı etkisini belirtmiştir [342, 343]. DİK ilişkili sepsis üzerinde yürütülen bir faz III RKÇ halen devam etmektedir. Kılavuz paneli bu yeni sonuçlara kadar trombomodulin kullanımı ile ilgili herhangi bir öneri yapmamayı tercih etmiştir. Heparinin, sepsisli hastalarda majör kanama artışına yol açmaksızın, sağkalım üzerine olumlu etkisini iki adet sistematik derleme göstermiştir [344]. Bununla birlikte, heparinin etkisi bütünüyle anlaşılmış değildir ve heparin, başka RKÇ'lar yapılincaya kadar önerilemez.

Rekombinant aktive protein C 2004 ve 2008 SSC kılavuzlarında önerilmekte iken PROWESS-SHOCK çalışmasında erişkin septik şoklu hastalarda etkin olmadığı gösterilmiş ve piyasadan çekilmiştir [345].

## M. MEKANİK VENTİLASYON

1. Sepsis ilişkili akut respiratuar distres sendromu (ARDS) tanılı erişkin hastalarda hedef tidal hacim olarak 12 mL/kg ile karşılaştırıldığında tahmini vücut ağırlığına göre 6 mL/kg tidal hacim uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).
2. Sepsis ilişkili şiddetli ARDS tanılı erişkin hastalarda daha yüksek değerler ile karşılaştırıldığında plato basınçlarının 30 cmH<sub>2</sub>O üst limiti ile sınırlandırılmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).

**Gerekçe** Bu öneri daha önceki kılavuzlarda da aynı şekilde geçmektedir. Bunun yanı sıra, bu bölümdeki tavsiyelere rehberlik eden çalışmalar, Akut Akciğer Hasarı ve ARDS için Amerikan-Avrupa Konsensüs Kriterleri Tanımı'ndan alınan ölçütleri kullanarak hastaları seçmişlerdir [346]. Bu kılavuzda ARDS için 2012 Berlin tanımı ve hafif, orta ve şiddetli ARDS terimleri kullanılmıştır (sırasıyla PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤300, ≤200 ve ≤100 mm Hg) [347]. Tanısı kesinleşmiş ARDS'si olan hastalarda tidal hacmi değiştirerek inspiratuar basıncı sınırlamanın etkisini değerlendiren pek çok çok merkezli randomize çalışma yapılmıştır [348-351]. Bu çalışmalar, tedavi ve kontrol gruplarındaki hava yolu basınçlarının farklılığından kaynaklanan farklı sonuçlar ortaya koymuştur [347, 351, 353]. Pek çok meta-analiz yerleşmiş ARDS'de basınç ve volüm sınırlama stratejisini azalmış mortalite ile ilişkilendirmiştir [353, 354].

Hacim ve basınç sınırlama stratejisi için yapılan en büyük çalışmada, TVA'na göre 12 mL/kg'a kıyasla 6 mL/kg tidal hacim ile, plato basıncı ≤30 cmH<sub>2</sub>O ile sınırlandırılarak ventile edilen ARDS hastalarında, mortalitede % 9'luk bir mutlak azalma gösterilmiştir [350]. ARDS'li hastalarda akciğer koruma stratejilerinin kullanılması klinik çalışmalar tarafından desteklenmekte ve çokça kabul görmektedir; bununla birlikte, her ARDS hastası için plato basıncı, pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP), torakoabdominal kompliyans ve hastanın nefes alma çabası gibi faktörler göz önünde bulundurularak bir tidal hacim değeri ayarlanmalıdır. Bunun yanında derin metabolik asidozda, yüksek dakika ventilasyonda veya kısa boylu hastada tidal hacim için ilave ayarlamalar

gerekebilir. Bazı klinisyenler, plato basıncı  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O olarak ayarlandığı sürece hastaların TVA'larına göre  $>6$  mL/kg tidal volüm ile ventile edilmelerinin güvenli olabileceğini düşünmektedirler [355, 356]. Bu tavan değerin geçerliliği hastanın çabasına bağlı olarak da değişkenlik gösterecektir; çünkü aktif nefes alan kişiler, belirli bir plato basıncı için, pasif olarak nefes alan hastalardan daha yüksek transpulmoner basınçlar üretirler. Bunun tersine, göğüs/karın duvarları çok sert olan ve plevral basınçları yüksek olan hastalar, transpulmoner basınçları daha düşük olduğundan  $>30$  cmH<sub>2</sub>O plato basınçlarını tolere edebilirler. Retrospektif bir çalışmada plato basıncı  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O olsa dahi tidal volümün düşürülmesi gerektiği belirtilmiştir [357]; çünkü düşük plato basıncı azalmış hastane mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir [358]. Yakın zamanda yapılan bir hasta-düzeyinde aracılık (mediation) analizinde 12-15 cmH<sub>2</sub>O'nun altında bir itici basıncın (plato basıncı eksi ayarlanan PEEP) oluşturduğu tidal hacimin spontan soluma çabası olmayan hastalarda avantajlı olacağı belirtilmiştir [359]. Bu yaklaşımın öneri düzeyinde sunulabilmesi için, tidal hacimin itici basınç ile titrasyonunun geçerliliğinin prospektif olarak onaylanması gerekir.

ARDS'li hastalarda yüksek plato basınçlarına eşlik eden yüksek tidal hacim değerlerinden sakınmak gerekir. İnspirasyon sonu plato basıncı  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O değeri ile eşleşen düşük tidal hacim ( $\approx 6$  mL/kg TVA) hedefine ulaşmak için klinisyenler bir başlangıç noktası seçerek 1-2 saat içinde tidal hacimi hedeflenen değere düşürmelidirler. Tidal hacimi 6 mL/kg TVA değerine düşürdüktan sonra plato basıncı halen  $>30$  cmH<sub>2</sub>O ise tidal hacim 4 mL/kg TVA değerine kadar azaltılabilir. Tidal hacim düşürülürken dakika ventilasyonu sürdürebilmek için solunum hızı maksimum 35 soluk/dakika frekansına kadar artırılmalıdır. Solunum hızının tolere edilebilir maksimum seviyelerde ayarlanmasına rağmen hacim ve basınç sınırlı ventilasyon hiperkapniye yol açabilir; yüksek intrakranial basınç veya orak hücreli anemi krizi gibi herhangi bir kontraendikasyon olmadığı sürece bu hiperkapni güvenli ve tolere edilebilir kabul edilmektedir.

Aynı akciğer koruma ilkeleri ile çalışan ventilasyon modlarından (basınç kontrol, hacim kontrol) herhangi bir tanesinin avantajı diğerleriyle kıyaslandığında gösterilememiştir.

**3. Sepsis ilişkili orta derecede-şiddetli ARDS tanılı erişkin hastalarda düşük pozitif end-ekspiratuar basınç (PEEP) ile karşılaştırıldığında daha yüksek PEEP uygulamasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Yüksek PEEP ARDS'de gaz değişimine katılan akciğer alanlarının miktarını artırabilir. Endotrakeal tüp veya maske ventilasyonu ile uygulanan PEEP PaO<sub>2</sub>'yi artırabilir [360-362]. Hayvan deneylerinde, nispeten yüksek plato basınçları kullanıldığında ekspirasyon-sonu alveolar kollapsın önlenmesi, ventilatör-ilişkili akciğer hasarını azaltmada yardımcıdır. Üç tane geniş, çok merkezli çalışmada ve bir pilot çalışmada düşük tidal volümler kullanılarak yüksek PEEP ile düşük PEEP seviyeleri kıyaslanmış, herhangi bir avantaj veya dezavantaj gösterilememiştir [363-366]. Bir hasta-seviyeli metaanalizde ARDS'si olan tüm hastalar ele alındığında yüksek PEEP'in olumlu etkisi olmadığı; bununla birlikte orta ve ciddi ARDS'si olan hastalarda (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤200 mm Hg) mortalitenin düştüğü, bunun yanı sıra hafif ARDS'de bir fark olmadığı belirtilmiştir [367]. İki randomize PEEP çalışmasının hasta-düzeyinde analizi, yüksek PEEP değerlerinde PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı arttıkça mortaliteye katkısı olduğunu, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı azaldıkça ise mortalite üzerine olumsuz etkisi olduğunu bildirmiştir [368]. Küçük bir randomize çalışma, özofageal manometri ile yapılan tahmin üzerinden pozitif bir transpulmoner basınç elde etmek için ayarlanan PEEP'in sonuçları iyileştirdiğini ileri sürmüş olup doğrulayıcı başka bir çalışma da bu anlamda devam etmektedir [369]. Randomize akciğer koruyucu ventilasyon çalışmalarının tamamına yakını ele alan bir analizde; artmış PEEP ile, muhtemelen akciğer ünitelerinin açılması ile artan kompliyandan kaynaklanan, itici basınçların düşmesi durumu gerçekleşiyor ise yüksek PEEP'in yararlı etkisinin olduğu kabul edilmektedir [359].

Orta dereceli kanıtlar, yüksek PEEP'in orta ila şiddetli ARDS sonuçlarını iyileştirdiğini düşündürse de, yüksek bir PEEP seviyesinin seçilmesi için en uygun yöntem açık değildir. Akciğerin rekrutment ve aşırı distansiyonunun istenen dengesini yansıtan, en iyi kompliyans veya en düşük itici basıncı elde etmek için yatak başı

torakopulmoner kompliyans ölçümlerine göre PEEP'in titre edilmesi ilk seçenektir [370]. İkinci seçenek, 6 mL/kg TVA tidal hacimde plato hava yolu basıncı 28 cmH<sub>2</sub>O'a ulaşana kadar PEEP'i yukarı yönde titre etmektir [365]. Üçüncü seçenek, yeterli oksijenasyonu sağlamak için gerekli FiO<sub>2</sub> ve PEEP kombinasyonuna dayanan, PEEP'i titre eden bir PEEP/FiO<sub>2</sub> titrasyon tablosu kullanmaktır [350, 363-365, 368]. Akciğer kollapsını önlemek için genellikle PEEP > 5 cmH<sub>2</sub>O gereklidir [371].

**4. Sepsis ilişkili şiddetli ARDS tanılı erişkin hastalarda rekrutment manevralarının kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Ciddi ARDS'si olan hastalarda refrakter hipoksemiye düzeltmeye yönelik çok sayıda strateji mevcuttur [372]. Transpulmoner basıncın geçici yükseltilmesi, gaz değişimini sağlamak için atelektazik alveollerin açılmasını kolaylaştırır [371], ancak havalanan akciğer alanlarının aşırı distansiyonuna yol açarak da ventilatör ilişkili akciğer hasarı ve geçici hipotansiyona yol açabilir. ARDS'li hastalarda devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) uygulaması sağkalımı iyileştirmekte (RR 0.84; %95 GA 0.74–0.95) ve kurtarma tedavisi gerektiren ciddi hipoksi gelişme riskini azaltmaktadır (RR 0.76; %95 GA 0.41–1.40). Rekrutment manevrası başta oksijenasyonu iyileştirmesine rağmen bu etkisi geçici olabilir [373]. Yüksek PEEP seviyeleri ile kombine edilen rekrutment manevralarından, ciddi hipoksemisi olan seçilmiş hasta grubu fayda görse de tüm ARDS'li olgularda rutin kullanımını destekleyen çok az kanıt vardır [373]. Bu tedaviyi alan tüm hastalar yakın takibe alınmalı, klinik değişkenlerde herhangi bir kötüleşme gözlenirse rekrutment manevraları derhal kesilmelidir.

**5. Sepsis ilişkili ARDS tanılı ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı <150 olan erişkin hastalarda supin ile karşılaştırıldığında pron pozisyon uygulamasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** ARDS'si ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı <150 olan hastalarda, entübe edildikten sonraki ilk 36 saat içinde, günlük >16 saatlik pron pozisyonun supin pozisyona göre sağkalımı

iyileştirdiği gösterilmiştir [374]. Bu çalışmayı da kapsayan bir meta-analiz pron pozisyonun supin pozisyona kıyasla mortaliteyi azalttığını (RR 0.85; %95 GA 0.71–1.01), yanı sıra PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranındaki değişimle ölçülen oksijenasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (ortanca 24.03 daha yüksek, 95% GA 13.3–34.7 daha yüksek) [375]. Pron pozisyona oksijenasyondaki iyileşmeyle yanıt veren çoğu hastada beraberinde akciğer kompliyansında da iyileşme görülebilir [374, 376-379]. Pron pozisyon, endotrakeal tüpün yanlışlıkla çıkması da dahil olmak üzere hayatı tehdit eden potansiyel komplikasyonlar ile ilişkili olabilese de, bu durum yapılan birleştirilmiş analizde (pooled analysis) net ortaya konmamıştır (RR 1.09; %95 GA 0.85–1.39). Bununla birlikte, pron pozisyon artmış basınç skorları ile ilişkili bulunmuştur (RR 1.37; %95 GA 1.05–1.79) [375] ve bazı hastalar pron pozisyon için kontraendikasyonlara sahiptir [374].

Refrakter hipoksisi olan hastalarda airway pressure release ventilation (APRV) ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gibi alternatif stratejiler kurtarıcı tedavi olarak tecrübeli merkezlerde denenebilir [372, 380-383].

#### **6. Sepsis ilişkili ARDS tanılı erişkin hastalarda yüksek-frekanslı osilatuar ventilasyonun kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**Gerekeçe** HFOV'un sahip olduğu teorik avantajlar onu ARDS'li hastalar için çekici bir ventilatör modu haline getirmiştir. Yakın zamanda, orta-ciddi ARDS'de rutin HFOV'u değerlendiren iki büyük RKÇ yayınlanmıştır [384, 385]. Bir tane çalışma HFVO'a randomize edilen hasta grubunda mortalitenin yüksek olması sebebiyle erken sonlandırılmıştır [384]. Son zamanlarda yayınlanan bu iki çalışmayı da içeren toplamda beş RKÇ (1580 hasta) HFOV'un ARDS'deki rolünü araştırmıştır. Birleştirilmiş analiz (pooled analysis) HFOV'a randomize edilen hasta grubunda mortalite üzerine etkisi olmadığını (RR 1.04; %95 GA 0.83–1.31) ve mekanik ventilasyon süresini uzattığını göstermiştir (MD, 1.1 gün daha fazla; %95 GA 0.03–2.16). HFOV uygulanan hastalarda artmış barotravma gözlenmiştir; ancak bu çok düşük düzeyde kanıt kalitesine dayanmaktadır.

Refrakter ARDS için bir kurtarma tedavisi tekniği olarak HFOV'un rolü halen net



değildir; bununla beraber potansiyel zararı ve henüz kanıtlanamamış yararından ötürü orta-ciddi ARDS'nin erken döneminde kullanımını önermemekteyiz.

### **7. Sepsis ilişkili ARDS tanılı hastalarda noninvazif ventilasyon uygulaması ile ilgili herhangi bir önerimiz yoktur.**

**Gerekeçe** Sepsis-ilişkili respiratuar yetmezlikli hastalarda NİV'un; daha iyi iletişim olanağı, azalmış sedasyon ihtiyacı, entübasyon gerekliliğinin olmaması gibi teorik faydaları mevcuttur. Bununla birlikte, NİV, düşük-orta ARDS'de bile faydası gösterilmiş olan düşük tidal hacim ventilasyonu veya yeterli PEEP uygulaması gibi ventilasyon stratejilerinin kullanılmasını engeller [365, 386]. Ayrıca, kardiyojenik pulmoner ödem veya kronik obstrüktif pulmoner hastalık alevlenmesi gibi kısa süreli NİV'un kullanıldığı durumların aksine ARDS'nin düzelmesi günler hatta haftalar sürer ve uzamış NİV yüzde çökme, yetersiz beslenme ve respiratuar kasların dinlenmesinde yetersizlik gibi komplikasyonlara yol açabilir.

Birkaç adet küçük RKÇ, erken veya hafif ARDS'de veya de novo hipoksik respiratuar yetmezlikte NİV'un yararını belirtmiştir; ancak bu çalışmalar oldukça seçilmiş hasta popülasyonda yürütülmüştür [387, 388]. Çok yakın zamanda yürütülen geniş bir RKÇ'da, hipoksik respiratuar yetmezliği olan hastalarda NİV ile geleneksel oksijen tedavisi veya yüksek akımlı nazal kanül karşılaştırılmıştır [389]. Bu çalışma yüksek akımlı oksijenin, standart tedavi veya NİV ile karşılaştırıldığında 90 günlük sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir; bununla birlikte, bu çalışmada NİV tekniği standardize edilememiştir ve merkezlerin deneyimleri farklı düzeydedir. Yüksek akımlı oksijen burada primer olarak ele alınmamış olsa da, bu tekniğin hipoksik solunum yetmezliği ve ilerleyen ARDS'de daha belirgin bir rol oynaması mümkündür.

Klinisyenlerin, NİV'nin faydalı olabileceği ARDS hastalarını belirlemeleri konusundaki belirsizlik göz önüne alındığında, bu müdahale için ya da bu müdahaleye karşı herhangi bir tavsiye yapmadık. NİV, ARDS hastaları için kullanılıyorsa, tidal hacimlerinin yakından izlenmesini öneriyoruz.

### **8. Sepsis ilişkili ARDS tanılı ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı <150 olan erişkin hastalarda ≤48 saat süreli kas gevşetici ajanların kullanılmasının uygun olacağını**

## **düşünüyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** YBÜ'nde NMBA kullanımının en yaygın endikasyonu mekanik ventilasyondur [390]. Bu ajanlar uygun bir şekilde kullanıldığında göğüs duvarı kompliyansını iyileştirebilir, respiratuar uyumsuzluğu önleyebilir ve tepe hava yolu basıncını azaltabilir [391]. Kas paralizisi ayrıca solunum iş yükünü ve respiratuar kas kan akımını azaltarak oksijen tüketimini azaltabilir [392]. Ancak, ağır sepsisli hastalarda yürütülen plasebo-konrollü bir RKÇ'da, derin nöromusküler blokajın oksijen dağılımı, oksijen tüketimi ve gastrik intramukozal pH üzerine olumlu etkisinin olmadığı belirtilmiştir [393].

Erken ARDS'si ve  $PaO_2/FiO_2 < 150$  mmHg olan hastalarda sisatrakuryumun sürekli infüzyonunun yapıldığı bir RKÇ'da, plasebo ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında, YBÜ'nde edinilmiş kas güçsüzlüğü riskinde artış olmaksızın, sağkalım oranlarında iyileşme ve organ yetmezliğinin olmadığı gün sayısında artış gösterilmiştir [394]. Araştırmacılar train-of-four monitörizasyonu yapmadan sabit, yüksek bir dozdan sisatrakuryum uygulamışlardır; plasebo grubundaki hastaların da yarısı en az tek bir doz NMBA almıştır. Hem müdahale hem de kontrol grubundaki hastalar, volüm-döngüsel ve basınç-sınırlı mekanik ventilasyon ile havalandırılmıştır. Bu araştırmadaki hastaların birçoğu sepsis kriterlerini karşılamış görünse de, sepsis hastalarında veya alternatif modlarla ventile edilen hastalarda benzer sonuçların ortaya çıkıp çıkmayacağı açık değildir. ARDS'de NMBA'ların rolünü araştıran, biri yukarıda bahsettiğimiz çalışma olmak üzere toplamda üç tane çalışmanın birleştirilmiş analizinde NMBA kullanımının sağkalımı iyileştirdiği (RR 0.72; %95 GA 0.58–0.91) ve barotravma frekansını azalttığı (RR 0.43; %95 GA 0.20–0.90) gösterilmiştir [395].

NMBA kullanımı ile miyopati ve nöropati gelişimi arasındaki ilişki, olgu raporlarında ve kritik hasta popülasyonunda yürütülen prospektif gözlemsel çalışmalarla belirtilmiştir [391, 396-399], ancak bu hastalarda NMBA'ların hangi mekanizma ile miyopati ve nöropati geliştirdiği bilinmemektedir. RKÇ verilerinin birleşmiş analizi, NMBA alanlarda nöromusküler güçsüzlükte bir artışı göstermemiştir (RR 1.08; % 95 GA 0.83-1.41); ancak, bu çok düşük kalitede kanıtlara dayanmaktadır [395]. Panel, bu önemli sonuçlar ve faydalar ile potansiyel zararlar arasındaki denge ile ilgili halen var

olan belirsizlik göz önüne alındığında, zayıf önerinin en uygun olduğuna karar vermiştir. NMBA'lar kullanılıyor ise, klinisyenler hastalara yeterli sedasyon ve analjeziyi sağlamalıdır [400, 401]; yol gösterici olarak yakın zamanda güncellenmiş klinik uygulama kılavuzları bulunmaktadır [402].

**9. Sepsis ilişkili ARDS tanısı kanıtlanmış ve doku hipoperfüzyonu bulguları olmayan hastalarda konservatif sıvı stratejisinin uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** ARDS'li hastalarda pulmoner ödem gelişimi mekanizmaları içinde artmış kapiller geçirgenlik, artmış hidrostatik basınç ve azalmış onkotik basınç yer alır [403]. ARDS'si olan kritik hastalarda yürütülen küçük prospektif çalışmalarda düşük kilo alımının oksijenasyondaki iyileşme [404] ve mekanik ventilasyonda kalma süresindeki azalma ile ilişkisi gösterilmiştir [405, 406]. CVP veya pulmoner arter (PA) katater (PA köşe basıncı) ölçümüne dayanan, ARDS'li hastalarda sıvı infüzyonunu ve kilo alımını en aza indirmede kullanılan konservatif sıvı stratejisi, tedaviyi yönlendiren klinik değişkenlerle birlikte, böbrek yetmezliği insidansını veya mortalite oranlarını değiştirmeden mekanik ventilasyon ve YBÜ'nde kalma süresinde azalmaya yol açar [407]. Bu strateji yalnızca kanıtlanmış ARDS'si olan hastalara kullanılmış olup bu hastaların bazılarında YBÜ'ndeki takipleri esnasında şok gelişmiştir ve bu nedenle azalmış sıvı hacmine yönelik aktif girişimler bu tür hastalarda şok dışındaki periyotlarında uygulanmıştır.

**10. Bronkospazm olmayan sepsis ilişkili ARDS tanılı hastaların tedavisinde  $\beta$ -2 agonist kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Sepsis-ilişkili ARDS'si olan hastalarda sıklıkla vasküler geçirgenlikte artış gerçekleşir; prelinik veriler,  $\beta$ -adrenerjik agonistlerin alveolar ödemin resorpsiyonunu hızlandırabileceğini önermektedir [408]. Üç RCT (646 hasta) ARDS'li hastalarda  $\beta$ -agonistlerin rolünü değerlendirmiştir [408-410]. Bu çalışmalardan ikisinde intravenöz salbutamol (15  $\mu$ g/kg ideal vücut ağırlığına göre) plasebo ile kıyaslanmış [408, 409], üçüncü çalışmada yine plasebo ile inhale albuterol karşılaştırılmıştır [410]. Her üç

çalışmada da gruplar belirlenirken körleme yapılmıştır ve iki çalışma yararsız veya zararlı olabileceği gerekçesiyle erken sonlandırılmıştır [409-411]. Üç çalışmaya katılan hastaların yarısından çoğunda ARDS nedeni olarak pulmoner veya non-pulmoner sepsis mevcuttur.

Birleştirilmiş analiz,  $\beta$ -agonistlerin ARDS hastalarında mekanik ventilasyon uygulanmayan gün sayısını önemli oranda azaltırken (MD, -2.19; %95 GA -3.68 ila -0.71) hastaneden taburculukta sağkalımı azaltabileceğini (RR 1.22; %95 GA 0.95-1.56) önermektedir [412].  $\beta$ -agonist kullanımı ayrıca daha fazla aritmiye (RR 1.97; %95 GA 0.70-5.54) ve daha fazla taşikardiye (RR 3.95; %95 GA 1.41-11.06) yol açmıştır.

$\beta$ -2 agonistler, kritik hastalarda, bronkospazm ve hiperkalemi tedavisi gibi spesifik endikasyonlara sahip olabilir. Bu koşulların yokluğunda,  $\beta$ -agonistlerin İV ya da aerosol formlarının sepsis-ilişkili ARDS hastaların tedavisinde kullanımını önermemekteyiz.

### **11.Sepsis ilişkili ARDS tanılı hastalarda pulmoner arter kateterinin rutin uygulanmasını önermiyoruz (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).**

**Gerekeçe** Bu öneri daha önceki kılavuzlarda da bu şekildedir. PA kateteri takılması, hacim durumu ve kardiyak fonksiyon hakkında faydalı bilgiler sağlayabiliyor olsa da, bu faydalar; sonuçların yorumlanmasındaki farklılıklardan [413, 414], PA oklüzyon basınçları ile klinik yanıt arasındaki zayıf korelasyondan [415] ve hasta sonuçlarının iyileştirildiğinin gösterildiği PA kateter temelli strateji eksikliğinden [416] ötürü ortadan kalkabilir. Birisi şok veya ARDS'li 676 hasta içeren, diğeri ARDS'li 1000 hasta içeren, çok merkezli, iki randomize çalışmanın birleştirilmiş analizi, PA kateter kullanımı ile mortalite (RR 1.02; %95 GA 0.96 -1.09) veya YBÜ'nde kalma süresi (ortalama 0.15 gün daha uzun, %95 GA 0.74 gün daha az-1.03 gün daha uzun) arasında olumlu herhangi bir ilişki göstermemiştir [407, 419-421]. Yararın gösterilmemiş olması, kanıt niteliğinde kaynak ihtiyacının artmış olması kapsamında değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, hasta yönetimi yalnızca PA kateter ölçümlerinden elde edilen bilgilere dayalı olarak planlanmış ise, seçilmiş sepsis hastaları PA kateter yerleştirilmesi için aday olabilirler.

### **12.ARDS olmayan sepsis ilişkili solunum yetersizliği tanılı erişkin hastalarda yüksek tidal hacimlerle karşılaştırıldığında daha düşük tidal hacim**

**uygulamasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Düşük tidal hacim ventilasyonunun (4-6 mL/kg), ventilatör kaynaklı akciğer hasarını sınırlandırarak, kanıtlanmış ARDS'si bulunan hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir [422]. Bununla birlikte ARDS'si bulunmayan sepsis hastalarında hacim- ve basınç-sınırlı ventilasyonun etkisi net değildir. ARDS'si olmayan hastalarda düşük tidal ventilasyonun, mortaliteyi etkilemeden (RR 0.95; %95 GA 0.64–1.41), mekanik ventilasyon süresini düşürdüğü (MD, 0.64 gün daha az; %95 GA 0.49–0.79) ve ARDS gelişme riskini azalttığı (RR 0.30; %95 GA 0.16–0.57) yönünde olumlu etkileri meta-analizde gösterilmiştir. Önemli bir nokta ise, bu verilerin kesinliği indirekt özelliğinden dolayı sınırlıdır; çünkü meta-analize dahil edilen çalışmaların kullandığı popülasyonlar önemli oranda çeşitlilik göstermektedir, çoğu çalışma perioperatif hastalar üzerine ve az bir kısmı da YBÜ hastaları üzerine odaklanmıştır. Abdominal cerrahi geçiren, içerisinde sepsisli hastaların da olduğu grupta düşük tidal hacim kullanımı, solunum yetersizliği insidansını azaltmakta, hastanede kalma süresini kısaltmakta ve postoperatif sepsis atakları sayısını azaltmaktadır [423]. Kritik hastaları dahil eden çalışmaların alt grup analizi [424], düşük tidal hacim ventilasyonunun, mekanik ventilasyon süresindeki ve ARDS gelişimi üzerindeki benzer yararlarını ileri sürmektedir; ancak az sayıda çalışma dahil edildiğinde, sonuçlar üzerindeki belirsizlik artmaktadır. Bu metodolojik kaygılara rağmen, ARDS bulunmayan hastalarda düşük tidal hacim ventilasyonunun faydalarının potansiyel zararlarından daha fazla olduğu düşünülmektedir. Planlanan RKÇ'lar gelecekteki uygulamalar hakkında bize yardımcı olabilir.

**13. Mekanik ventilasyon desteği uygulanan sepsis tanılı hastalarda aspirasyon riskinin azaltılması ve ventilatör-ilişkili pnömoni gelişmesinin önlenmesi için yatak başının 30-45 derece kaldırılmasını öneriyoruz (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Yarı-yatar pozisyonun VİP insidansını azalttığı gösterilmiştir [425]. Enteral beslenme VİP gelişme riskini arttırmıştır; supin pozisyonda beslenen hastaların %50'sinde, buna karşın yarı-yatar pozisyonda beslenenlerin %9'unda VİP geliştiği görülmüştür [425]. Bununla birlikte, yatak pozisyonu günde sadece bir kez izlenmiştir

ve istenen yatak başı yüksekliğine ulaşamayan hastalar analizlere dahil edilmemiştir [425]. Çalışmanın birinde, supin ve yarı yatar pozisyonda tutulan hastalar arasında VİP insidansı açısından bir fark gösterilmemiştir [426]; yarı yatar gruba dahil edilen hastalar istenen baş yüksekliğini sürekli olarak elde edememiştir ve sırtüstü gruptaki yatak başı yüksekliği 7. günde yarı-yatar gruba yaklaşmıştır [426]. Hastalara belirli işlemler uygulanırken, hemodinamik ölçümler yapılırken veya hipotansiyon atakları esnasında hastalar gerekirse düz yatar pozisyona alınabilir, supin pozisyonundaki bu hastalar enteral olarak beslenmemelidir. Önerilerin gücünde değişikliğe yol açabilecek, son kılavuzlardan bu yana, yeni yayınlanmış herhangi bir çalışma yoktur. Bu önerinin kanıt profili düşük kanıt kalitesi göstermektedir. Yeni kanıtların olmaması, yatak başı yüksekliğinin düşük zarar potansiyeli, uygulama sıklığı göz önüne alındığında uygulanabilirliğinin kolaylığı bu öneriyi güçlü öneri yapan sebeplerdir. Omurga hasarı olan travma hastaları gibi ancak küçük bir hasta grubunda bu öneri uygulanamamaktadır.

**14.Mekanik ventilasyon desteği uygulanan ve weaning için uygun olan sepsis tanılı hastalarda spontan solunum denemelerinin uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Spontan solunum deneme seçenekleri, düşük basınç desteği seviyesi, CPAP (~ 5 cmH<sub>2</sub>O) veya bir T-parçası kullanımı içerir. Kısa süre önce yayınlanmış bir klinik uygulama kılavuzu, akut olarak hastaneye yatırılmış, 24 saatten uzun süredir mekanik ventilasyon uygulanan yetişkin hastalarda başlangıç spontan solunum denemesi için T-parçası veya CPAP yerine inspiratuar basınç artışı kullanılmasını önermektedir [427]. Hem bireysel çalışmalarda hem de bireysel çalışmaların birleştirilmiş analizinde, uygun seçilmiş hastalardaki günlük spontan solunum denemeleri, mekanik ventilasyon ve weaning süresini azaltmaktadır [428-430]. Bu solunum çalışmalarının spontan uyanma denemesiyle birlikte yapılması gerekir [431]. Spontan solunum denemelerinin başarıyla tamamlanması yüksek olasılıkla mekanik ventilasyonun başarılı bir şekilde, en az zarar ile kesilmesini sağlar.

**15.Sepsis ilişkili solunum yetersizliği olan, mekanik ventilasyon desteği uygulanan ve weaning'i tolere edebilecek olan hastalarda bir weaning**

**protokolü uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Protokoller, arzu edilen tedaviyi kolaylaştırmak için klinik yolların standartlaştırılmasına izin verir [432]. Bu protokoller hem kademeli olarak desteğin azaltılması şeklinde gerçekleşen spontan solunum denemelerini hem de bilgisayar aracılı weaning manevralarını içerebilir. Birleştirilmiş analiz, weaning protokolü uygulanmış hastalarda normal bakım ile karşılaştırıldığında daha kısa weaning süresi (-39 saat; %95 GA -67 saatle -11 saat arası) ve daha kısa YBÜ'nde kalma süresi (-9 saat; %95 GA -15 ila -2) olduğunu göstermiştir. YBÜ mortalitesi (OR 0.93; %95 GA 0.58-1.48) veya reentübasyon ihtiyacı (OR 0.74; %95 GA 0.44-1.23) açısından ise gruplar arasında fark belirlenmemiştir [428].

## **N. SEDASYON VE ANALJEZİ**

**1. Mekanik ventilasyon desteği uygulanan sepsis hastalarında devamlı veya aralıklı sedasyon verilmesi spesifik titrasyon hedefleri kullanılarak en aza indirilmelidir (BPS).**

**Gerekçe** Kritik hastalığı olup ventilasyon uygulanan hastalarda sedasyon kullanımının sınırlandırılması, mekanik ventilasyon süresini ve YBÜ ile hastanede kalma süresini azaltır ve daha erken mobilizasyona izin verir [433, 434]. Bu veriler, kritik hastalardan oluşan geniş bir yelpazede yapılan çalışmalardan kaynaklanırken, septik hastaların sedasyon dozunun düşük tutulmasından aynı kazanımları elde etmeyeceğine inanmak için çok az sebep bulunmaktadır.

Sedatif kullanımını ve mekanik ventilasyon süresini azaltmak için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Hemşire tarafından uygulanan protokollere bir sedasyon skalasının da eklenmesi sonuçların iyileşmesine katkı sağlayacaktır; bununla birlikte, bu yararlar mevcut yerel kültür ve uygulamaya bağlıdır [435, 436]. Sedasyon kullanımını sistematik olarak kısıtlayan bir başka seçenek, sedasyonun sürekli yerine aralıklı verilmesidir [437, 438]. Günlük sedasyonda kesinti (GSK), tek merkezli randomize bir çalışmada normal tedaviyle karşılaştırıldığında iyileşmiş sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir [430]; bununla birlikte, çok merkezli bir RKC'da hasta yönetimi bir sedasyon protokolü

ile yürütüldüğünde GSK bir avantaj sağlamamış ve hemşirelerce bu durum daha fazla iş yükü olarak algılanmıştır [439]. Yakın zamanlı bir Cochrane meta-analizi, mekanik ventilasyon desteği altındaki erişkin kritik hastalarda GSK içeren ve içermeyen sedasyon stratejilerini karşılaştırmış ve GSK'nin mekanik ventilasyon süresini, mortaliteyi, YBÜ veya hastanede yatış süresini, yan etki oranlarını veya ilaç tüketimini değiştirdiğine dair güçlü kanıtlar elde edememiştir; ancak klinik heterojenite ve bazı belirsizliklerden dolayı sonuçlar kısıtlı yorumlanmıştır [440]. Mekanik ventilasyondan daha hızlı kurtulma ile ilişkilendirilen bir diğer strateji; tek merkezli bir çalışmada ventilasyon altındaki hastaların çoğunda uygulanabilir olduğu gösterilmiş olan, birincil olarak tek başına opioidlerin kullanımı ve sedatiflerden kaçınılmasıdır [441]. Son olarak, propofol ve deksmedetomidin gibi kısa etkili ilaçların kullanılması, benzodiazepinlerin kullanımından daha iyi sonuçlar verebilir [442-444]. Yakın zamanda yapılan ağrı, ajitasyon ve deliryum kılavuzları, ağrı, ajitasyon ve deliryumun tedavisi için farmakolojik olmayan yaklaşımlar da dahil olmak üzere sedasyon yönetiminin uygulanması hakkında ek ayrıntılar sunmaktadır [445].

Yaklaşım ne olursa olsun, mekanik ventilasyon gerektiren kişilerde, herhangi bir kontrendikasyona sahip olmaksızın, sedasyonun sınırlandırılmasının faydasını gösteren çokça, dolaylı kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle, sepsis hastaları da dahil olmak üzere, bu yaklaşım kritik hastalar için en iyi uygulama olmalıdır.

## **O. GLUKOZ KONTROLÜ**

- 1. Sepsis tanılı YB hastalarının kan glukoz düzeyi kontrolünde, peşpeşe iki kan glukoz düzeyi >180 mg/dL olduğunda insülin başlanmasını hedefleyen bir protokol yaklaşımını öneriyoruz. Bu yaklaşım ile üst kan glukoz düzeyi olarak  $\leq 110$  mg/dL yerine  $\leq 180$  mg/dL hedeflenmelidir (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).**
- 2. İnsülin infüzyonu uygulanan hastalarda, kan glukoz düzeyleri ve insülin infüzyon hızı stabil hale gelene kadar her 1-2 saatte, sonrasında ise her 4 saatte bir kan glukoz düzey ölçümü yapılmasını öneriyoruz (BPS).**
- 3. Hasta başında kapiller kandan elde edilen örneklerle yapılan glukoz düzeyi ölçümleri arteriyel kan veya plazma glukoz düzeylerini doğru olarak**



**yansıtmayabileceğinden dikkatle değerlendirilmelidir (BPS).**

- 4. Eğer hastalarda arter kanülü mevcutsa, hasta başında glukoz ölçüm cihazlarıyla yapılan ölçümlerde kapiller kan yerine arter kanı kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** 2001 yılında geniş tek merkezli bir RKC, kan glukozunda 80-110 mg/dL seviyesini hedefleyen, yoğun İV insülin (Leuven protokolü) ile YBÜ mortalitesinde bir azalma sağlandığını göstermiştir [446]. Leuven protokolünü kullanarak yoğun insülin terapisini ele alan ikinci bir randomize çalışmada, üç tane YBÜ'nde, üç günden fazla YBÜ yatışı olan hastalar incelenmiş; genel mortalitede azalma görülmemiştir [447].

Bu çalışmaların [446, 447] ortaya çıkmasından itibaren, yoğun insülin terapisiyle ilgili birçok RKC [448-455] ve meta-analiz [456-462] gerçekleştirilmiştir. RKC'ler, cerrahi ve medikal YBÜ hastalarının karışık popülasyonlarını incelemiş ve yoğun insülin tedavisinin mortaliteyi anlamlı bir şekilde azaltmadığını, buna karşın NICE-SUGAR çalışmasında mortaliteyi artırdığını ortaya koymuştur [451]. Tüm çalışmalar yoğun insülin tedavisi ile yüksek insidanda şiddetli hipoglisemi (glukoz  $\leq 40$  mg/dL) (% 6-29) bildirmiştir. Birçok meta-analiz, yoğun insülin terapisinin cerrahi, medikal veya karışık YBÜ hastalarında mortalite yararı ile ilişkili olmadığını doğrulamıştır. Song ve ark.'nın meta-analizi [462]; sadece septik hastaları değerlendirmiş ve yoğun insülin tedavisinin 28 veya 90 günlük mortaliteyi değiştirmediğini, ancak yüksek hipoglisemi insidansı ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Kan şekeri düzeyleri  $>180$  mg/dL olduğunda insülin protokolünü başlatma, üst hedef kan şekeri seviyesini  $<180$  mg/dL olarak kabul etme konusu, tedavinin başlatılması ve durdurulması için bu değerleri kullanan NICE-SUGAR denemesinden elde edilmiştir. NICE-SUGAR çalışmasının, çoklu yoğun bakım üniteleri ve hastaneleri ve genel hasta popülasyonunu içerdiği düşünülürse, yoğun bakım hastalarının glukoz kontrolü konusunda bugüne kadarki en büyük, en çekici araştırmadır. Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği, Amerikan Diyabet Birliği, Amerikan Kalp Derneği, Amerikan Hekimler Akademisi ve Yoğun Bakım Topluluğu da dahil olmak üzere birçok tıbbi organizasyon hastanede yatan hastaların glisemik kontrolü için fikir birliği bildirimleri yayınladılar [463, 465]. Bu bildirimler genellikle 140 ila

180 mg/dL arasındaki glukoz düzeylerini hedef alıyordu. 140 ve 180 mg/dL arasındaki hedeflerin 110-140 mg/dL'lik hedeflerden farklı olduğuna dair bir kanıt bulunmadığından, bu öneriler, hipoglisemi hariç düşük bir alt hedef olmaksızın  $\leq 180$  mg/dL'lik bir üst hedef kan glukozunu kullanmaktadır. Seçilmiş hastalar için 110-140 mg/dL gibi daha düşük seviyeli bir aralık, hipoglisemi gelişmeyecek şekilde ayarlanabilirse, uygun olabilir [463, 465]. Tedavide, yüksek mortalite ile ilişkili bulunan, hiperglisemi ( $>180$  mg/dL), hipoglisemi ve glukoz düzeylerindeki geniş salınımlardan kaçınılmalıdır [466-471]. İnsülin infüzyonlarının sürdürülmesinin, özellikle de beslenmeye ara verildiği dönemlerde, hipoglisemi için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir [454]. Dengeli beslenme düşük hipoglisemi riski ile ilişkili olabilir [472]. Diyabetik hastalarda hiperglisemi ve glukoz değişkenliği, diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında artmış mortalite ile ilişkili görünmemektedir [473-475]. Diyabetik ve kronik hiperglisemili hastalar, son dönem böbrek yetmezliği veya cerrahi YB hastalarıyla karşılaştırıldığında dahili YBÜ hastaları için daha yüksek kan glukoz aralıkları hedeflenebilir [476, 477].

Kullanılan cihazın tipi ve modeli, kullanıcının deneyimi ve hematokrit (anemi ile yanlış yüksek görülebilir), PaO<sub>2</sub> ve ilaçlar gibi hastaya ait faktörler gibi pek çok etken parmak ucu kapiller kan şekeri testinin doğruluğunu ve tekrarlanabilirliğini etkileyebilmektedir [478]. Parmak ucu kapiller kan şekeri testi ile ölçülen plazma glukoz değerleri, sıklıkla normal glukoz değerlerinin üstünde yanlış yüksek değerlerle [479-481], özellikle de hipoglisemik ve hiperglisemik aralıklarda [482] ve vazopressör alan şok hastalarında potansiyel olarak hatalı bulunmuştur [478, 480]. Glukoz ölçümlerinin doğruluklarını değerlendiren çalışmaları içeren bir derlemede arteriyel kan gazı analizinden ve arteriyel kanın glukometre ile ölçümünden elde edilen glukoz değerlerinin kapiller kan kullanılarak glukometre ile bakılan ölçümlerden yüksek çıktığını bulunmuştur [480].

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, "kritik hastalarda sonuçları güvenilir olmayacağı için glukometre kullanılmaması gerektiğini" belirtmiş ve Medicare ve Medicaid Hizmetleri Merkezleri, kritik hastalarda parmak ucu kapiller kan şekeri testinin kullanılmasını yasaklayan planlar geliştirmiştir [483]. Bir çok uzman bu planın ertelenmeye ihtiyacı

olduğunu belirtmiştir [484]. Kapiller kan testinin hatalı sonucunun yaratacağı zarardan hastaları koruma girişimine rağmen, bu anlamda getirilen yasak, merkez laboratuvar testinin sonuçlanmasının parmak ucu glukometre testine oranla oldukça uzun süreceğinden, hastalara daha fazla zarar verebilir.

Kritik hastalarda insülin infüzyonu ile ilgili yayınlanmış 12 protokolün derlemesi, doz önerileri ve glukoz kontrolünde geniş değişkenlik söz konusu olduğunu göstermiştir [485]. Optimal İV insülin dozu hakkında fikir birliğinin olmayışı, hasta faktörlerindeki (hastalığın ciddiyeti, cerrahi veya medikal ortam) veya bu protokollerin geliştirildiği ve test edildiği ortamlardaki uygulama modellerindeki (örneğin beslenme yaklaşımları, İV dekstroz) çeşitliliği yansıtmaktadır. Alternatif olarak, bazı protokoller diğerlerinden daha etkili olabilir; bu, protokollerle hipoglisemi oranlarındaki geniş değişkenliğin desteklendiği sonucu bildirilmiştir. Bu nedenle, yerleşmiş insülin protokollerinin kullanımı yalnızca klinik uygulama için değil, aynı zamanda klinik araştırmaların yönetimi için de önemlidir; böylelikle hipoglisemi, yan etkiler ve çalışmaların etkinlik işaretinden önce prematüre sonlandırılmaları önenebilir. Çeşitli çalışmalar, bilgisayar tabanlı algoritmaların, hipoglisemi riskini azaltarak sıkı glisemik kontrol sağladığını ileri sürmüştür [486, 487]. Bilgisayarlı karar destek sistemleri ve glukoz kontrolü için tamamen otomatikleştirilmiş kapalı devre sistemler uygulanabilir, ancak henüz standart uygulamaya alınamaz. Kan glukoz konsantrasyonlarını ve sepsis popülasyonundaki değişkenliği kontrol etmek için geçerliliği onaylanmış, güvenli ve etkili protokoller ile kapalı döngülü sistemleri ortaya koyabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## **P. RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ**

- 1. Sepsis ve akut böbrek yetersizliği olan hastalarda devamlı veya aralıklı renal replasman tedavisinin (RRT) uygulanabileceğini düşünüyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**
- 2. Hemodinamik açıdan anstabil olan septik hastalarda sıvı dengesinin korunmasına yardımcı olacağı için devamlı tedavilerin daha uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).**
- 3. Sepsis ve akut böbrek yetersizliği olan hastalarda diyaliz için diğer kesin endikasyonlar olmadıkça sadece kreatinin yüksekliği veya oligüri için**

**RRT'ye başlanması uygun olmadığını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Çok sayıda randomize olmayan çalışma SRRT yönteminin sağkalımı iyileştirdiği yönünde istatistiksel olarak anlamsız bir sonuç bildirmiş olmasına rağmen [488-494], iki meta-analiz [495, 496] SRRT ve aralıklı RRT alan hastalar arasında hastane mortalitesinde önemli farklılıkların olmadığını bildirmiştir. Bu konuyla ilgili analiz, RKÇ'lerle sınırlandırılmış olsa dahi, bir modalitenin diğerine kıyasla belirgin yararı yoktur [496]. Bugüne kadar beş prospektif RKÇ yayınlanmıştır [497-501]; dördünde mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmamışken [497, 498, 500, 501], birisinde sürekli tedavi grubunda anlamlı derecede yüksek mortalite bulunmuştur [499]; ancak dengesiz randomizasyon, başlangıçtaki hastalık şiddetinin daha yüksek olduğu hastaların bu grupta yer almasına yol açmıştır. Hastalığın ciddiyetini ayarlamak için çok değişkenli bir model kullanıldığında, gruplar arasında mortalitede hiçbir fark görülmemiştir. Kritik hastalarda RRT modlarını karşılaştıran çoğu çalışma, az sayıda sonuç içermekte ve yüksek yanılma riski taşımaktadır (örn, randomizasyon başarısızlığı, çalışma süresi boyunca terapötik protokolün modifikasyonları, farklı SRRT tiplerinin kombinasyonu, az sayıda heterojen grupların dahil edilmesi). 360 hastanın dahil edildiği en yakın zamanlı ve en büyük RKÇ [501] sürekli ve aralıklı RRT grupları arasında sağkalım açısından anlamlı oranda fark bulmamıştır. Bu önerinin orta düzeyde kanıt kalitesinde olması ve renal replasman ihtiyacından bağımsız olarak sürekli tedavinin desteklenmemesi kararına varıldı.

Kılavuzlara ait bu revizyon için, sürekli ve aralıklı RRT'lerin hemodinamik toleransının değerlendirilip karşılaştırıldığı herhangi bir ilave RKÇ tespit edilmemiştir. Buna göre, sınırlı ve tutarsız kanıtlar devam etmektedir. İki prospektif çalışma [497, 502], sürekli tedaviyle, bölgesel perfüzyonda [502] ve sağkalımda [497] herhangi bir iyileşme göstermeksizin daha iyi bir hemodinamik tolerans bildirmiştir. Diğer dört çalışma iki yöntem arasında OAB'ta veya sistolik basıncın düşmesinde önemli bir fark bulmamıştır [498, 500, 501, 503]. İki çalışmada, sıvı denge yönetimiyle ilgili sürekli yöntemlerle [497, 499] hedef başarılarında belirgin bir iyileşme olduğu bildirilmiştir.

Mevcut literatür taramasında akut böbrek yetmezliği olan hastalarda SRRT

dozunun sonuçlar üzerindeki etkisini bildiren iki ilave RKÇ tespit edilmiştir [504, 505]. Her iki çalışmada da sepsis ve akut böbrek hasarı bulunan hastalar ele alınmış ve yüksek doz RRT ile ilişkili mortalitede herhangi bir farklılık gösterilmemiştir. Renal replasman dozunu karşılaştıran iki büyük, çok merkezli, randomize çalışma (Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Akut Böbrek Yetmezliği Araştırması Ağı ve Avustralya ve Yeni Zelanda'da RENAL Çalışması) daha agresif renal replasman dozunun faydasını göstermede başarısız olmuştur [506, 507]. İlgili tüm RKÇ'leri (n = 1505) dahil eden sepsis hastalarının bir meta-analizi, doz ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki göstermemiştir; bununla birlikte, nokta tahmini, SRRT dozlarının >30 mL/kg/saat olması yönündedir. Tutarsızlık, kesinsizlik ve yanılma riski nedeniyle tahmine olan güven çok düşüktür; daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. SRRT için tipik doz 20-25 mL/kg/saat atık sıvı oluşumu sağlayacaktır.

2002'de yapılan küçük bir araştırma [504], RRT'nin "geç" ya da "gecikmiş" başlatılmasına karşı erken başlatılan RRT'yi kıyaslamıştır; yalnızca dört sepsisli hasta dahil edilmiştir ve erken SRRT'nin herhangi bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir. O zamandan beri, 2016 yılında iki tane bununla ilgili RKÇ [508, 509] yayınlanmıştır. Biri mortalite üzerine fayda sağlayabileceğini [509], diğeri zararı olabileceğini bildirmiştir [508]; diğer bulgular, diyaliz kullanımının ve erken RRT ile santral hat enfeksiyonlarının arttığı yönündedir. Her iki araştırma arasında hastaları seçme kriterleri ve RRT'ne başlama zamanları arasında farklılıklar vardı. Sonuçların mortalite üzerine etkisinin belirsizliği ve dolaylı oluşu (pek çok nonseptik hastanın bulunuşu) gibi sebeplerden dolayı önerinin düşük kanıt düzeyinde olması gerektiği kanısına varılmıştır. Zarar olasılığı (örn, santral hat enfeksiyonları), fayda-risk arasındaki dengeyi RRT'nin erken başlatılmaması yönüne kaydırır. Bunun yanında istenmeyen etkilerin ve maliyetin arzu edilen sonuçlardan daha ağır olması sebebiyle, sepsis ve akut böbrek hasarı olan hastalarda, diyaliz için diğer mutlak endikasyonlar olmaksızın yalnızca kreatinin artışı veya oligüri varsa RRT kullanılmamasını önermekteyiz.

## **Q. BİKARBONAT TEDAVİSİ**

- 1. Hipoperfüzyon-ilişkili laktik asidemisi ve pH düzeyi  $\geq 7.15$  olan hastalarda hemodinamik iyileşme veya vazopresör gereksinimini azaltmak amacıyla**

**sodyum bikarbonat tedavisi uygulanmasını önermiyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**Gerekeçe** ARDS'de tidal hacim sınırlamasında olduğu gibi bazı permisif hiperkapni durumlarında sodyum bikarbonat tedavisi faydalı olmasına rağmen sepsis ile ilişkili hipoperfüzyona bağlı laktik asidemi tedavisinde sodyum bikarbonat tedavisinin kullanılmasını destekleyen hiçbir kanıt yoktur. Laktik asidozlu hastalarda sodyum bikarbonat ile eş molar salini karşılaştıran iki kör, çapraz RKÇ, hemodinamik değişkenlerde veya vazopressör gereksinimlerinde herhangi bir farkı ortaya koyamamıştır [510, 511]. Bu çalışmalarda pH <7.15 olan hastaların sayısı az miktardaydı ve ciddi belirsizlikler dolayısıyla kanıt düzeyi düşürüldü; ayrıca, hastalar sadece septik şoka sahip değildi, beraberinde mezenter iskemisi gibi başka hastalıkları da taşımaktaydı. Bikarbonat uygulaması, sodyum ve sıvı aşırı yüklenmesi, laktat ve PaCO<sub>2</sub>'de bir artış ve serum iyonize kalsiyumda bir azalma ile ilişkili bulunmuştur; ancak bu değişkenlerin sonuca doğrudan etkisi belirsizdir. Düşük pH'da sodyum bikarbonat uygulamasının hemodinami ve vazopressör gereksinimleri üzerine etkisi ve bunun yanı sıra herhangi bir pH seviyesinde klinik sonuçlara etkisi bilinmemektedir. Bikarbonat uygulanmasının sonuçlara etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu öneri 2012 kılavuzlarından değiştirilmeden alınmıştır.

## **R. VENÖZ TROMBOEMBOLİ PROFİLAKSİSİ**

- 1. Herhangibir kontraendikasyon olmadıkça venöz tromboemboli (VTE) için farmakolojik profilaksi (anfraksiyone heparin [UFH] veya düşük-molekül ağırlıklı heparin [LMWH]) uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**
- 2. LMWH kullanımı için kontraendikasyon yoksa VTE profilaksisi için UFH yerine LMWH kullanılmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**
- 3. Uygun olduğunda farmakolojik ve mekanik profilaksinin birlikte kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

#### **4. Farmakolojik profilaksi kontraendike olduğunda mekanik VTE profilaksisinin uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Yoğun bakım hastaları derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) için risk altındadır. Yoğun bakım ünitesinde edinilen DVT insidansı %10 gibi yüksek bir oranda olabilir [512]; yanı sıra edinilen PE insidansı %2-4 olabilir [513, 514]. Sepsis ve septik şok hastalarında bu komplikasyon riski yüksektir. Bu hastalarda sıklıkla görülen vazopressör kullanımı, YBÜ'den edinilen DVT için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

Kritik hastalarda UFH veya LMWH ile farmakolojik profilaksi ile ilgili bir meta-analiz, hem DVT hem de PE'de, kanama komplikasyonlarında anlamlı bir artış olmaksızın belirgin azalmayı göstermiştir. Profilaksi alan hastalarda mortalite daha düşük olarak belirlenmiştir, ancak istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir [514]. Meta-analizde yer alan tüm çalışmalar, farmakolojik profilaksiyi öneren 2012 kılavuzunda belirtilmiştir. Meta-analiz ve bir önceki kılavuz yayınlandığından beri bu konu ile ilgili ilave prospektif randomize kontrollü çalışma tespit edilmemiştir (ESM 12). Farmakolojik profilaksiyi destekleyen veriler biraz dolaylı sayılmakla birlikte; Drotrecogin alfa ile tedavi edilen septik hastalarda VTE'yi karşılaştıran geniş, prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada, hastalar LMWH, UFH veya plasebo alan şeklinde randomize edilmiştir [515], tüm çalışmalar kritik hastalardan oluşan farklılaşmamış bir popülasyonda yürütülmüştür. Kritik hastalarda, profilaksinin genel etkinliğine dayanarak VTE'ye karşı farmakolojik profilaksiyi güçlü öneri yaptık, ancak incelenen popülasyonların dolaylılığı nedeniyle kanıtlar orta dereceye düşürüldü.

Kritik hastalarda VTE'yi önleme profilaksisi için LMWH ile UFH kullanımı çeşitli araştırmalarda karşılaştırılmıştır. Alhazzani ve ark.'nın meta-analizine dört çalışma dahil edilmiştir [514]. O zamandan bu yana yeni araştırma tespit edilmemiştir. Bu meta-analizde, DVT'nin görülme oranı UFH'ye kıyasla LMWH alan hastalarda daha düşüktür ve genel mortalite %7 daha azdır; bununla birlikte, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. PE'yi değerlendiren bu çalışmalarda, LMWH alan

hastalarda PE oranı belirgin olarak daha düşüktür. Farmakolojik VTE profilaksisi ile ilgili tüm çalışmalarda olduğu gibi, yalnızca bir çalışma [515] septik hastalarla sınırlandırılmış ve bu çalışmada tüm hastalar drotrekogin alfa kullanmıştır. Ayrıca bir meta-analiz, kritik hastalardaki DVT ve PE insidansını azaltmada LMWH'nin UFH'den daha etkili olduğunu bulmuştur [516]. Bununla birlikte, bu meta-analizin yazarları, kritik derecede travma hastaları üzerine yapılan çalışmalarını da dahil etmişlerdir.

LMWH ile ilgili tüm çalışmalar, bu ajanları günde iki kez verilen UFH'ye kıyasla karşılaştırmıştır. Kritik hastalarda, günlük olarak üç kez uygulanan UFH ile LMWH'yi doğrudan karşılaştıran yüksek kalitede çalışmalar mevcut değildir. 2011 yılında yayınlanan dolaylı bir karşılaştırma meta-analizi, medikal hastalarda günde iki kez ve günde üç kez verilen heparin arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark tespit etmemiştir [517]. Bununla birlikte, yine dolaylı karşılaştırma kullanan başka bir derleme ve meta-analiz, günde üç kez verilen UFH'nin daha etkin olduğunu, ancak daha yüksek kanama oranı ile ilişkili olduğunu belirtmiştir [518].

Bir Cochrane incelemesi, UFH ile karşılaştırıldığında LMWH alan postoperatif hastalarda HİT insidansında önemli bir düşüş olduğunu göstermiştir [519], ancak çalışmalar septik veya kritik hastaların hiçbirine özgü değildir. Son olarak, LMWH ile UFH'yi karşılaştıran bir çalışmaya dayalı maliyet-etkinlik analizi [520], farmasötik maddenin daha yüksek edinim maliyetine rağmen, LMWH kullanımının bakım maliyetlerinde genel bir düşüş ile sonuçlandığını belirtmiştir [521]. Genel olarak, arzulanan sonuçlar (yani, PE, HIT, maliyet tasarrufları ve administrasyon kolaylığı), LMWH'de net olarak istenmeyen sonuçlarından daha ağır basmaktadır; bu nedenle mümkün olduğunca UFH yerine LMWH lehine güçlü öneride bulunduk. Bununla birlikte, hem popülasyon çalışmalarının dolaylılığı hem de LMWH'nin yalnızca günlük iki kez uygulanan UFH ile sistematik olarak karşılaştırılması dolayısıyla LMWH için kanıt düzeyi orta derecede nitelikli olarak kabul edildi.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda genellikle LMWH kullanımıyla ilgili önlemler önerilmektedir. Bir ön araştırmada, hesaplanmış kreatinin klirensi <30 mL/dk olan hastalarda dalteparin ile anti-Xa düzeyinin birikimi gösterilmemiştir



[522]. Bu nedenle, bu hastalar PROTECT çalışmasına dahil edilmiştir [520]. Bu çalışmada böbrek yetmezliği olan 118 hasta analiz edilmiştir; bunların 60'ı dalteparin alanlar ve 58'i de UFH alanlar olarak randomize edilmiştir. Dalteparin alan hastalarda UFH ile karşılaştırıldığında istenmeyen reaksiyonlara dair kanıt bulunmamıştır. Bununla birlikte, bu denli az sayıda hastada dalteparin UFH'dan daha etkili değildi. Bu araştırmacılar, diğer LMWH türlerinin böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenle kullanılabileceğini düşünmüş ancak bu teoriyi destekleyen başka yüksek kaliteli veri olmadığını belirtmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan septik hastalarda LMWH kullanımı bir seçenek olabilir ancak bunu destekleyen veriler oldukça sınırlı durumdadır.

Aralıklı pnömatik kompresyon (APK) ve/veya kademeli kompresyon çorapları (KKÇ) ile mekanik profilaksinin farmakolojik profilaksi ile kombinasyonu, sepsis ve septik şok içeren kritik hastalarda potansiyel bir seçenektir. Septik hastalarda, hatta kritik hastalarda da bu yaklaşım hakkında yüksek kalitede çalışmalar bulunmamaktadır; bununla birlikte, devam etmekte olan daha ileri araştırmalar mevcuttur [523]. Cerrahi hastalarda yapılan 11 çalışmayı içeren bir Cochrane derlemesi [524], kombine profilaksinin tek başına kullanılan yöntemlerden daha etkili olduğunu önermiştir. Bununla birlikte, popülasyonun dolaylılığı ve tahminlerin belirsizliği dolayısıyla kanıt kalitesi düşük olarak biçimlendirildi. Bu nedenle, kritik hastalığı olan sepsisli veya septik şoklu hastalarda VTE profilaksisinde kombine tedavi yöntemi için sadece zayıf öneride bulunabiliriz. Yakın geçmişteki Amerikan Göğüs Hekimleri Akademisi'ne ait kılavuzlar, kritik hastalarda kombine yöntemlerin kullanımıyla ilgili herhangi bir öneri yapmamıştır, ancak yüksek riskli cerrahi hastalarda kombine mekanik ve farmakolojik profilaksi kullanımını önermektedir [525, 526].

Çok sayıda septik hasta, farmakolojik profilaksi kullanımına karşı rölatif kontrendikasyonlara sahip olabilir. Bu hastalar APK ve/veya KKÇ kullanan mekanik profilaksi adayları olabilirler. Bununla birlikte, kritik hastalarda bu yaklaşımla ilgili nispeten az veri mevcuttur. Ortopedik cerrahi uygulanan kombine hasta gruplarında mekanik profilaksi ile profilaksi kullanılmayı karşılaştıran iki meta-analiz yayınlanmıştır [527, 528]. İlk meta-analiz, KKÇ kullanımı, ondan sonraki meta-analiz

ise APK kullanımını üzerine odaklanmıştır. Bu analizlerde her iki yöntem de mekanik profilaksi kullanılmaktan daha etkili bulunmuştur, ancak değişken sayıda hasta her iki kolda farmakolojik profilaksi almıştır ve bu durum elde edilen kanıtı dolaylı kılmıştır. Risk düzenlemesi için eğilim skorları kullanan 798 hastayı kapsayan bir kohort çalışması, kritik hastalarda mekanik VTE profilaksisinde APK'nın tek etkin araç olduğu sonucuna varmıştır; bununla birlikte, bütün gruplarda farmakolojik profilaksi yoğun şekilde kullanılmıştır [529]. Genel olarak, bu verilere dayanarak, kritik hastalığı olan, farmakolojik profilaksi için kontrendikasyonları olan septik hastalarda mekanik profilaksi kullanımını için zayıf öneri sunduk. Çok sınırlı kanıtlar, kritik hastalarda APK'nın tek başına KKÇ'den daha etkili olabileceğini ve bunun mekanik profilaksi için tercih edilen yöntem olduğunu göstermektedir.

## **S. STRES ÜLSER PROFİLAKSİSİ**

- 1. Gastrointestinal (Gİ) kanama için risk faktörleri taşıyan sepsis veya septik şok hastalarında stres ülser profilaksisi uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi).**
- 2. Stres ülser profilaksisi endike olduğunda proton pompa inhibitörleri veya histamin-2 reseptör antagonistlerinin kullanılabilirliğini düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**
- 3. Gİ kanama için risk faktörleri olmayan hastalarda stres ülser profilaksisi önermiyoruz (BPS).**

**Gerekçe** Stres ülseri kritik hastalarda Gİ kanalında gelişir ve önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir [530]. Mekanizma tam olarak anlaşılammıştır, ancak gastrik aside karşı koruyucu mekanizmaların bozulması, gastrik mukozal hipoperfüzyon, artmış asit üretimi ve sindirim kanalındaki oksidatif yaralanmaya bağlı olduğu düşünülmektedir [531]. Kritik hastalardaki Gİ kanama riskinin en güçlü klinik belirteci >48 saat mekanik ventilasyon süresi ve koagülopatidir [532]. Yakın zamandaki uluslararası bir kohort çalışması, daha önce var olan karaciğer hastalığının, RRT ihtiyacının ve daha yüksek organ yetmezlik skorlarının GİS kanama riskinin bağımsız belirteçleri olduğunu göstermiştir [533]. Çok merkezli prospektif bir kohort araştırması, kritik hastalarda klinik olarak önemli Gİ kanama insidansının %2.6 (% 95 GA 1.6-3.6)

olduğunu ortaya koymuştur [533]; bununla birlikte, diğer gözlemsel çalışmalar Gİ kanama oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir [534-537].

Stres ülseri profilaksisinin etkinliği ve güvenilirliği, yakın zamanlı bir sistematik derleme ile 20 RKÇ'nin meta-analizinde incelenmiştir [538]. H2RA veya PPI'lar ile profilaksinin hiç profilaksi uygulamama ile karşılaştırıldığında Gİ kanama riskini azalttığı orta düzeyde kanıt kalitesi ile belirtilmiştir (RR 0.44; %95 GA 0.28-0.68); pnömoni riskinde ise önemsiz derecede bir artış olduğu düşük kanıt kalitesi ile belirtilmiştir (RR 1.23; %95) GA 0.86-1.78) [538]. Yakın zamanlı geniş, retrospektif bir kohort araştırması, sepsisli hastalarda stres ülseri profilaksisinin etkisini araştırmış ve profilaksi uygulamama ile kıyaslandığında C difficile enfeksiyon riski açısından anlamlı bir fark bulamamıştır [539] (ESM 13). Profilaktik ajan seçimi, hastaların özelliklerine, hastaların değer ve tercihlerine ve C. difficile enfeksiyonları ile pnömoninin lokal insidansına bağlı olmalıdır.

Yayımlanmış RKÇ'lar sadece septik hastaları kapsamaz, ancak sepsis ve septik şok geçiren hastalarda Gİ kanama risk faktörleri sık görülür [532]; bu nedenle sonuçları önerilerimizi şekillendirmek için kullanmak kabul edilebilirdir. Mevcut kanıtlara dayanarak, stres ülseri profilaksisinin arzu edilen sonuçları istenmeyen sonuçlardan daha ağır basmaktadır; buna göre, risk faktörü olan hastalarda stres ülseri profilaksisinin kullanılması yönünde güçlü öneriyi kabul etmekteyiz. Risk faktörleri bulunmayan hastalarda YBÜ'de kaldıkları süre boyunca klinik olarak önemli Gİ kanama gelişmesi olası değildir [532]; bu nedenle, stres ülseri profilaksisi, yalnızca risk faktörleri mevcut olduğunda kullanılmalıdır ve hastalar, profilaksi ihtiyacı için periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Dünya çapında uygulamada değişiklikler olsa da, çeşitli araştırmalar PPI'ların Kuzey Amerika, Avustralya ve Avrupa'da en sık kullanılan ajanlar olduğunu, bunu H2RA'lerin izlediğini göstermiştir [540-544]. 19 RKÇ (n = 2177) içeren yeni bir meta-analiz, klinik olarak önemli Gİ kanamayı önlemede PPI'ların H2RA'dan daha etkili olduğunu göstermiştir (RR 0.39, %95 GA 0.21-0.71, p = 0.002, orta kalite); ancak önceki meta-analizlerin [545, 546] ulaştığı sonuca benzer şekilde pnömoni riskinde belirgin olmayan bir artışa yol açmaktadır (RR 1.17; %95 GA 0.88-1.56; p = 0.28; düşük kalite)

[544]. RKÇ'lerden hiçbiri C. difficile enfeksiyonu riski bildirmemiştir; bununla birlikte, büyük retrospektif bir kohort araştırması, H2RA'lara kıyasla PPI'larda C. difficile enfeksiyonu riskinde küçük bir artış olduğunu göstermiştir (2.2'e karşı %3.8; p <0.001; çok düşük kaliteli kanıtlar). Bu ajanların etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin hastaların değerlerini ve tercihlerini bildiren çalışmalar esasen eksiktir. Ayrıca, maliyet-etkinlik analizleri farklı sonuçlara ulaşmıştır [547, 548].

Sonuç olarak, Gİ kanamayı önlemenin yararı (orta derecede kanıt) enfeksiyöz komplikasyonların potansiyel artışı (çok düşük/düşük kaliteli kanıt) ile kıyaslanarak kar/zarar dengesi kurulmalıdır. Profilaktik ajan seçimi büyük oranda hastaların bireysel özelliklerine, hastaların değerlerine ve Gİ kanama, pnömoni ve C. difficile enfeksiyonunun lokal prevalansına bağlı olacaktır. Mevcut belirsizlikler yüzünden bir ajanın diğerine tercih edilmesi yönünde öneride bulunmamaktayız. Devam eden çalışmalar stres ülser profilaksisinin uygulanmamasının fayda ve zararlarını araştırmayı amaçlamaktadır (clinicaltrials.gov başvurusu NCT02290327, NCT02467621). Bu çalışmaların sonuçları gelecekteki önerileri belirleyebilecektir.,

## **T. NÜTRİSYON**

- 1. Enteral yoldan destek uygulanabilecek olan sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında erken parenteral nütrisyon veya enteral nütrisyonla parenteral nütrisyon eklenmesini önermiyoruz (erken enteral nütrisyon başlanmasını öneriyoruz) (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Parenteral nütrisyon, hedeflenen kaloriyi garanti altına alabilir. Özellikle YBÜ'de yatışın ilk günlerinde karşılaşılan bir durum olan GI intoleransın sebep olduğu yeteri kadar beslenemeyen hastalarda parenteral nütrisyon enteral nütrisyonla karşı bir avantaj sağlayabilir. Bununla birlikte, parenteral yol daha invaziftir ve artmış enfeksiyon riski de dahil olmak üzere çeşitli komplikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, enteral nütrisyon ile ilgili fizyolojik yararlar mevcuttur, dolayısıyla bu strateji beslenme şeklinin öncelikli hedefi haline gelmiştir [549]. Sepsis ve septik şoklu hastalarda parenteral nütrisyonun üstünlüğü olup olmadığı sorusunu ele almak için, erken enteral

nütrisyonun mümkün olmadığı hastalar ile erken enteral nütrisyon desteği uygulanabilen hastaları kıyaslayan kanıtları değerlendirdik.

İlk sistematik derlememizde, enteral yoldan beslenebilen hastalarda, tek başına erken parenteral nütrisyon veya enteral nütrisyon ile birlikte parenteral nütrisyon stratejisinin tek başına enteral nütrisyonu kıyasla mortalite üzerine etkisi incelendi. Heterojen yoğun bakım hastalarında ve cerrahi hastalarda, travma ve travmatik beyin hasarında ve şiddetli akut pankreatitlilerde yürütülen 2888 hasta içeren toplam 10 çalışma incelenmiştir [550-559]. Erken parenteral nütrisyonun mortaliteyi (RR 0.97; %95 GA 0.87-1.08; n = 2745) veya enfeksiyon riskini (RR 1.52; %95 GA 0.88-2.62; n=2526) azalttığı yönünde kanıt gösterilmemiştir; ancak YBÜ'nde kalış süresini artırdığı görülmüştür (MD, 0.90; %95 GA 0.38-1.42; n=46). Kanıt kalitesi orta ile çok düşük arasında derecelendirilmiştir. Bu araştırma sorusunu ele alan en geniş randomize çalışmada (CALORIES, n = 2400), erken parenteral grupta daha az hipoglisemi ve kusma epizodu vardı, ancak çalışma grupları arasında mortalite ile ilgili fark yoktu [553, 560]. Parenteral nütrisyonun klinik faydası olmadığı halde (mortalite üzerine etkisiz) ek maliyeti [550, 551, 555, 560] ve enteral nütrisyonun potansiyel fizyolojik faydaları [549, 561, 562] dolayısıyla enteral olarak beslenebilen sepsis veya septik şoklu hastalarda tercih edilen uygulama yolu olarak erken enteral nütrisyonu öneriyoruz.

**2. Erken enteral nütrisyon desteğinin uygun olmadığı sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında yatışlarının ilk 7 gününde tek başına veya enteral nütrisyonu eklenmesi şeklinde parenteral nütrisyon önermiyoruz (İV glukoz başlanmasını ve enteral nütrisyonu tolere etmesi durumunda enteral nütrisyonu geçilmesini öneriyoruz) (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Sepsis veya septik şok olan bazı hastalarda, cerrahi veya nütrisyon intoleransına bağlı kontrendikasyonlar nedeniyle erken enteral nütrisyon uygulanması mümkün olmayabilir. Bu hastalar kritik hastalar içinde ayrı bir alt grubu oluşturmaktadır. Klinisyen bu hastaların kalori ihtiyacını karşılayabilmek için nütrisyon hedeflerini karşılayacak şekilde erken parenteral nütrisyonu tek başına veya enteral nütrisyon ile başlayıp başlamayacağını veya buna karşın tek başına

trofik/hipokalorik enteral nütrisyonu veya İV glukoz/dekstroz dışında hiçbir Őey başlamamayı tercih edip etmeyeceğini sorgulamalıdır. Bu soruna hitap etmek için, toplam dört çalışmayı ve 6087 hasta içeren bir sistematik derlemeyi ele aldık [563-566]. Dahil edilen araştırmalardan ikisi incelemeye alınan hastaların %98.5'ini oluşturmaktadır ve bu çalışmalarda hastaların %65'inden fazlası cerrahi kritik hastalardı [564, 567]. Bu iki çalışmaya ait 7 hasta (%20) septik kabul edildi ve malnütrisyonlu hastalar ise ya çalışma dışı bırakıldı ya da dahil edilen hastaların çok küçük bir bölümünü (n=46, %3.3) temsil etti. Dahil edilen çalışmaların nde, ilk 7 günden sonra enteral nütrisyonu tolere etmeyen hastalarda parenteral nütrisyon desteği başlatıldı [564, 566, 567]. İncelediğimiz derleme, tek başına parenteral nütrisyon veya buna ilave enteral nütrisyonun azalmış mortalite ile ilişkili olmadığını (RR 0.96, %95 GA 0.79-1.16, n = 6087, orta düzeyde kanıt kalitesi), ancak artmış enfeksiyon riski (RR 1.12; %95 GA 1.02-1.24; 3 araştırma; n=6054; orta düzeyde kanıt kalitesi) ile ilişkili olduğunu bulmuştur (ESM 14). Mekanik ventilasyon süresine olan etkileri iki büyük çalışmada farklı olarak bildirilmiştir; biri, erken parenteral nütrisyon ile ilişkili olarak mekanik ventilasyon süresinde bir artış [567] ve diğerisi azalma [564] olduğunu öne srmştur. Bir çalışmada, erken parenteral nütrisyon grubunda, Subjektif Global Değerlendirme Skoruna göre daha az kas yıkımı ve yağ kaybı olduğu bildirilmiştir [564]. Özetle, mortalite üzerine olumlu etkisinin olmaması, artmış enfeksiyon riski ve ekstra maliyet dolayısıyla klinik fayda taşımayan parenteral nütrisyon [568] için mevcut kanıtlar, kontrendikasyonu veya enteral nütrisyona intoleransı olan hastalarda ilk 7 gün içinde erken parenteral nütrisyon başlamayı desteklemez. Bu bağlamda, belirli hasta grupları, erken parenteral nütrisyonun başlanmasından daha fazla fayda görebilir veya daha fazla zarar da görebilir. Gelecekteki randomize çalışmaları planlayabilmek ve hastaları alt gruplar halinde analiz edebilmek için gelecekteki araştırmaların, bireysel hasta düzeyinde meta-analizler Şeklinde olmasını desteklemekteyiz. İncelemelere çok az sayıda malnütrisyonlu hastalar dahil edildiği için bu hastalara yönelik uygulamalara rehberlik edecek kanıtlar mevcut değildir. Enteral nütrisyonun mümkün olmadığı, kritik hastaların alt grubunu oluşturan malnütrisyonlu hastalarda, klinisyen erken parenteral nütrisyona başlamayı göz önüne alabilir.

- 3. Enteral yoldan nütrisyon desteği uygulanabilen sepsis veya septik Şok tanılı yoğun bakım hastalarında tam açlık veya yalnız İV glukoz yerine enteral nütrisyona erken dönemde başlanmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**
- 4. Sepsis veya septik Şok hastalarında erken trofik/hipokalorik veya erken tam doz enteral nütrisyon desteğinin uygun olacağını; eğer başlangıç stratejisi olarak trofik/hipokalorik nütrisyon uygulanırsa hastanın toleransına göre nütrisyonun artırılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Sepsis ve septik Şok hastalarında enteral nütrisyonun erken uygulanması; barsak bütünlüğünün korunması ve barsak geçirgenliğinin önlenmesi, inflamatuvar yanıtın hafifletilmesi ve insülin direncini azaltabilecek metabolik yanıtların düzenlenmesiyle ilgili potansiyel fizyolojik avantajlara sahiptir [561, 562 ]. Bu nütrisyon stratejisine ilişkin kanıtlar incelendiğinde, tam dozda erken nütrisyonun (ilk 48 saat içinde başlanan ve YB'ye kabul veya yaralanmanın 72 saatinde nütrisyon hedeflerine ulaşıldığı) gecikmiş strateji (en az 48 saat gecikmeli nütrisyon) ile karşılaştırıldığında kritik hastaların sonuçlarını iyileştirdiği görülmüştür. İncelenen sistematik derlemede, heterojen kritik hasta popülasyonlarında toplam 11 araştırma (n=412 hasta) ele alınmıştır [569-579]. Yalnızca bir araştırma spesifik olarak sepsis hastalarında (n=43 hasta) yapılmıştır [577]. Ölüm riski açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (RR 0.75, %95 GA 0.43-1.31, n = 188 hasta) ve enfeksiyonlar anlamlı oranda azalmamıştır (RR 0.60, %95 GA 0.34-12.07, n = 122 hasta) . Kritik hastalardaki diğer son sistematik incelemelerde travma ( çalışma, 126 hasta) veya heterojen kritik hasta popülasyonu (6 çalışma, n=234 hasta) zerinde yoğunlaşılmış ve erken enteral nütrisyonun mortalite ve pnömoniyi azalttığı saptanmıştır [580, 581]. Bununla birlikte, incelediğimiz sistematik derlemenin aksine, bu en son çıkan derlemelerde, müdahale kolunda hem erken hem tam dozda enteral nütrisyonun olduğu çalışmalar ve kontrol kolunda en az 48 saat gecikmenin olduğu nütrisyon stratejilerini içeren çalışmalar bulunmamaktadır. Ayrıca erken trofik/hipokalorik nütrisyon stratejisinin (enteral nütrisyonun ilk 48 saat içinde başlandığı ve en az 48 saatte kalori hedefinin %70'ine ulaşıldığı nütrisyon yaklaşımı olarak tanımlanabilir) sağlanmasının, gecikmiş enteral

nütrisyon stratejisinden üstün olup olmadığı incelenmiştir. Bu kriterlere uyan iki çalışmada ölüm (RR 0.67; %95 GA 0.35-1.29; n = 229; düşük nitelikli kanıtlar) veya enfeksiyon (RR 0.92; %95 GA 0.61-1.37; n = 229, çok düşük kaliteli kanıtlar) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık yoktu [582, 583]. Mevcut kanıtlar enteral nütrisyonun erken veya gecikmiş başlatılmasının herhangi bir zararla ilişkisini göstermediğinden ayrıca bağırsak permeabilitesini, inflamasyonu ve enfeksiyon riskini azaltıldığına dair fizyolojik kanıtlara dayalı olası yararları bulunduğundan, komite sepsis tanılı ve septik şoklu hastalarda nütrisyon desteğine erken başlama yönünde zayıf bir öneri sunmuştur.

Bazı kanıtlar, kritik hastalarda erken tam dozda nütrisyon ile karşılaştırıldığında erken dönemde başlanan hipokalorik nütrisyonun bağışıklık yetersizliğine ve bulaşıcı komplikasyonların artmasına neden olabileceğini göstermektedir [549]. Ayrıca, kritik hastalık iskelet kütlelerinin kaybedilmesi ile ilişkili olduğundan, yeterli proteinin uygulanmaması ventilatörden ayrılmada güçlüğü ve genel anlamda daha zayıflığa neden olabilir. Bununla birlikte, en azından kritik hastalarda başlangıç nütrisyon yaklaşımları tam dozda nütrisyon stratejisiyle karşılaştırıldığında, bir trofik/hipokalorik veya hipokalorik nütrisyon stratejisinin biyolojik bir gerekçesi bulunmaktadır. Kalorik alımın sınırlandırılması, hücre içi organizmalara karşı bir savunma mekanizması olarak düşünülen ve bu nedenle bu yaklaşımın enfeksiyon riskini azaltabileceği ihtimalini arttıran otofajiyi uyarır [584, 585].

Hedef kalori miktarına ulaşılmadan önce, en az 48 saatlik bir süre için standart kalorik hedeflerin %70'i veya daha azı ile beslenmeleri trofik/hipokalorik olarak tanımlanmıştır. İncelenen sistematik derlemede yedi randomize çalışma ve 2665 hasta ele alındı [584, 586-591]. Hasta popülasyonları, heterojen kritik hastalar ve akut akciğer hasarı ve/veya ARDS'si olanlardı. Malnütrisyonlu hastalar dört çalışmadan [588-591] çıkarılmıştır ve geriye kalan üç çalışmada hastaların ortalama vücut kitle indeksi 28-30'dur [584, 586, 587]. Trofik/hipokalorik nütrisyon grupları için %70 hedefine ulaşana kadar saatlik hedef 10 ila 20 kcal/saat olarak değişmektedir. Çalışma müdahale süreleri 6-14 gün arasında değişmekteydi (ya da YBÜ taburcu edilene kadar). Çalışmaların üçünde, protein gereksinimlerini karşılamak için trofik/hipokalorik gruba protein (0.8-1.5 g/kg/gün) uygulanmıştır [584, 586, 587]. Genel olarak, mortalitede (RR 0.95, %95



GA 0.82-1.10; n = 2665, yüksek kaliteli kanıtlar), enfeksiyonlarda (RR 0.96; %95 GA 0.83-1.12; n = 2667; orta dereceli kanıt) veya YBÜ'nde kalma sürelerinde (MD, -0.27 gün; %95 GA -1.40 ila 0.86, n = 2567; çalışma grupları arasında orta derecede kanıt) herhangi bir farklılık bulunmamıştır (ESM 15). Hipokalorik nütrisyonu ele alan bir çalışma (14 güne kadar hedef kalorinin %40-60'ı ile nütrisyon desteği) sepsisli 292 hastadan oluşan bir alt grubu bildirmiştir; ayrıca çalışma grupları arasında 90 günlük mortalite açısından belirgin bir farklılık bulunmamıştır (RR 0.95; %95 GA 0.71-1.27; etkileşim için p = 0.82) [584]. Normokalorik ile hipokalorik nütrisyonun karşılaştırıldığı yakın zamanda yayınlanan sistematik bir derlemede, çalışma grupları arasında hastane mortalitesi, enfeksiyon, YBÜ'nde kalma süresi veya ventilatör desteği uygulanmayan gün sayısında fark bulunmamıştır [585]. Aynı zamanda bazı kanıtlar uzun vadeli sonuçlarda bile olumsuz etkilerin görülmediğini desteklemektedir. 6 güne kadar önemli oranda enteral nütrisyon kısıtlaması (kalori hedefinin % 20'lik kısmını veren) uygulayan, 525 hastanın yer aldığı bir trofik/hipokalorik nütrisyon çalışması; 6. ay ve 1. yılda kas kuvveti, kas kitlesi ve 6 dakika yürüme testinde herhangi bir fark bulmamış; ancak trofik/hipokalorik nütrisyon grubundaki hastaların ilk 12 aylık izlemi sırasında rehabilitasyon merkezine kabul edilme olasılığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir [592]. Mevcut kanıt tabanı trofik/hipokalorik veya erken tam dozda enteral nütrisyon stratejisinin uygun olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, enteral nütrisyonu tolere edemeyen sepsis veya septik şok hastaları için, trofik/hipokalorik nütrisyon tercih edilebilir; zamanla hasta toleransına göre nütrisyon desteği titre edilir. Malnütrisyon tanılı (vücut kitle indeksi <18.5) hastalarda trofik/hipokalorik nütrisyon stratejisinin etkili ve güvenli olduğunu doğrulamak için yeterli kanıt bulunmamaktadır, çünkü incelediğimiz derlemede bu hastalar ya çalışma dışına çıkarılmış ya da klinik çalışmalarda az sayıda hasta ile temsil edilmiştir. Bu alt popülasyon için başka klinik bulgular ortaya çıkıncaya kadar, klinisyenler re-feeding sendromu monitörizasyonu ile birlikte, enteral nütrisyonun hasta toleransına göre, daha agresif bir şekilde titrasyonunu düşünebilirler. Şu anki kanıtlar vazopressör gereksinimlerinin yüksek olduğu hasta grubuna özel olarak hitap etmemektedir ve nütrisyon desteğinin durdurulma kararı bireyselleştirilmelidir.

- 5. Sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında immünsupleman olarak omega-3 yağ asitlerinin uygulanmasını önermiyoruz (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** İmmünmodülatuar potansiyelleri nedeniyle, klinik araştırmalar bağlamında, omega-3 yağ asitlerinin kritik hastada kullanımı son yıllarda ilgi konusu olmuştur (593). Fakat, kritik hastalar ve ARDS hastalarında parenteral veya enteral omega-3 desteğinin sistematik incelemeleri terapötik yararlarını doğrulamamıştır [594, 595]. Ayrıca, akut akciğer hasarlı 272 hastadaki yeni randomize çalışmada, kontrol kolu ile karşılaştırıldığında omega-3 kolunda, daha uzun ventilatör ve YB desteği yanında daha yüksek mortalite saptanmıştır [596]. Diğer omega-3 çalışmaları gibi bu çalışmanın kısıtlayıcılığı, müdahale kolunun, yarar veya zarar nedeni olarak omega-3 yağ asitlerini izole etmeyi zorlaştıran, vitaminler ve eser mineral desteği içermesidir. Bu nedenlerle, kritik hastalarda müdahale kolunda yalnız omega-3 uygulanan klinik çalışmaların sistematik incelemesini yürüttük. Toplam 16 çalışmada (n=1216 hasta), mortalitede anlamlı azalma yoktu (RR 0.86; %95 CI 0.71-1.03; düşük kanıt düzeyi); fakat YB kalış süresi omega-3 grubunda anlamlı olarak azalmıştı (MD, -3.84 gün; %95 CI -5.57-2.12, çok düşük kanıt düzeyi). Genel kanıt düzeyi düşük olarak derecelendirildi. Omega-3 yağ asitlerinin değişen yararlılığı, maliyet fazlalığı, zarar potansiyeli ve yararın belirsizliği nedeniyle, yürütülen RKÇ'ın dışında, sepsis ve septik şoktaki hastalarda omega-3 yağ asitlerinin kullanımına karşı güçlü öneride bulunuyoruz.

- 6. Sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında gastrik rezidü hacminin rutin olarak takibinin uygun olmadığını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi). Ancak enteral nütrisyonu intoleransı olan veya yüksek aspirasyon riski taşıyan hastalarda gastrik rezidü ölçümünün uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).**

*Açıklamalar* Bu öneri cerrahi olmayan sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastaları için geçerlidir.

**Gerekçe** Yoğun bakım hastaları, onları regürjitasyon veya kusma, aspirasyon ve aspirasyon pnömonisi gelişmesine eğilimli yapabilen Gİ motilite bozukluğu için yüksek risk taşırlar. GRV'ün ölçülmesinde gerekçe, aşırı gastrik rezidü saptandığında, enteral nütrisyon stratejisinin kesilmesi ya da modifiye edilmesi ile aspirasyon pnömoni riskini azaltmaktır. Konuyla ilgili çelişki, gözlemsel ve müdahaleli çalışmaların GRV ölçümü (200 mL'den GRV'ün takip edilmemesine kadar değişen sınırlarla) ve kusma, aspirasyon veya pnömoni sonuçları arasındaki ilişkiyi tutarlı olarak doğrulamamasıdır [597-603]. Bizim sistematik incelememizde, 6 saat aralıklar ile GRV'ün takip edilmesine karşın takip edilmemesi şeklinde randomize edilen 452 kritik hastanın çok merkezli eşdeğerlik çalışmasını belirledik. Besinlere intolerans kontrol grubunda GRV>250 mL, kusma veya her ikisi olmasına karşın müdahale grubunda kusma olarak tanımlanmıştır. GRV'ün takip edilmediği grupta kusma daha sık (%27'e karşın 39.6; ortanca fark, 12.6; %95 CI 5.5-19.9) olmasına rağmen GRV'ün takip edilmeme stratejisi VİP'in primer sonuçlarına (%15.8'e karşın 16.7 sırasıyla; fark, %0.9; %95 CI -4.8-%6.7) dayanarak, 6 saat aralıklarla takip edilmesi ile kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur. Çalışma grupları arasında, 28 ve 90. günlerde ölüme saptanabilir fark gösterilmemiştir. Çalışmaya seçilmeden önceki 1 aya kadar cerrahi geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir, bu nedenle bu sonuçlar cerrahi yoğun bakım hastalarında uygulanamaz. Ancak, bu çalışmanın sonuçları yoğun bakım hastalarında aspirasyon pnömonisini azaltıcı yöntem olarak GRV ölçülme gereksinimini sorgulamaktadır. Hastaların takip edilmesi için gereken bakım kaynaklarında potansiyel azalma ve zarar yokluğuna bağlı olarak, hasta nütrisyon intoleransı (örn, kusma, besinlerin oral kaviteye reflüsü) gösterilmedikçe veya yüksek aspirasyon riski olan hastalar (örn, cerrahi, anstabil hemodinami) olmadıkça, hastaların hepsinde GRV'ün rütin takip edilmesinin uygun olmadığını düşünüyoruz. Takip edilmesi gereken GRV'ün sıklığını ve alt sınırını belirlemek için şoktaki hastalar veya cerrahi popülasyon gibi yüksek riskli hasta gruplarını hedefleyen gelecekteki randomize kontrollü çalışmalara dayanan daha ileri kanıt üretimini öneriyoruz.

- 7. Sepsis veya septik şok tanılı ve enteral nütrisyon intoleransı olan yoğun bakım hastalarında prokinetik ajan kullanımının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**Gereke** Enterale nütresyona intolerans kusma, aspirasyon veya yüksek GRV olarak tanımlanır. Enterale nütresyona intolerans yoğun bakım hastalarında genellikle çoklu nedenler ile gelişir. Daha önceden gastroparezi veya diabeti olan ya da sedatif ve vazopressör alan hastalar yüksek risk taşır. Metoklopramid, domperidon ve eritromisin gibi prokinetik ajanlar YBÜ'de sıklıkla kullanılır. Bu ajanların her birinin farklı farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri vardır; fakat bu ajanlar QT intervali uzaması ve ventriküler aritmi ile birlikte olabilir. YB hastası olmayanlarda, büyük vaka-kontrol çalışmaları, >30 mg/gün dozlarda domperidon ile ani kardiyak ölüm riskinde üç kat artış olduğunu göstermiştir [604]. Başka bir retrospektif kohort çalışma, ayaktan tedavi edilen hastada eritromisin kullanımının özellikle birlikte diğer CYP3A inhibitörleri kullanıldığında, ani kardiyak ölüm riskinde iki kat artışla birlikte olduğunu göstermiştir [605]. YB hastalarında ventriküler aritmiler üzerine etkisi daha az açıktır.

1341 kritik hastayı içeren 13 RKÇ'nin olduğu yeni sistematik inceleme ve meta-analiz, prokinetik kullanımının daha az enterale nütresyon intoleransı ile birlikte olduğunu göstermiştir (RR 0.73; %95 CI 0.55-0.97; orta kanıt düzeyi). Bu %17 salt risk azalmasına eşittir. Prokinetik ajanların kullanımı mortaliteyi anlamlı olarak arttırmamıştır (RR 0.97; %95 CI 0.8-1.1; düşük kanıt düzeyi); fakat, fatal ve nonfatal aritmi sıklığı çalışmalarda sürekli olarak belirtilmemiştir. Pnömoni veya kusma riski üzerine anlamlı bir etki yoktur. Çalışmaların çoğu metoklopramid veya eritromisinin etkilerini araştırmıştır; ancak ilaç sınıfı ile alt grup analizi önemli alt grup farklarını saptamak için güçsüzdür [606]. Biz istenen sonuçları (daha düşük enterale nütresyon intoleransı riski) ve mortalite veya pnömonide fark göstermeyen düşük kanıt düzeyini inceledik ve sepsisli hastalarda enterale nütresyon intoleransını tedavi etmek için prokinetik ajanların (metoklopramid veya eritromisin) kullanımını zayıf öneri olarak belirttik. Farklı ajanların göreceli etkinlik ve güvenliğini saptamak için karşılaştırmalı büyük çalışmalar gerekmektedir.

Özellikle QT intervalini uzatabilecek diğer ajanlar ile birlikte bu ajanlar YBÜ'de kullanıldığında, seri elektrokardiyogramlar ile QT interval monitörizasyonu

gerekmektedir [607]. Prokinetik ajanlara gereksinim günlük olarak değerlendirilmelidir ve klinik olarak endike olmadığı kesilmelidir.

**8. Sepsis veya septik şok tanılı, enteral nütrisyonu intoleransı olan veya yüksek aspirasyon riski taşıyan yoğun bakım hastalarında post-pilorik beslenme tüplerinin yerleştirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Enteral nütrisyon intoleransı, enteral nütrisyonun kesilmesi ile sonuçlanan kusma, abdominal distansiyon veya yüksek GRV'ler olarak tanımlanır. Yoğun bakım hastaları gastroparezis ve enteral nütrisyon intoleransı riski taşır; gecikmiş gastrik boşalma belirtisi yoğun bakım hastalarının yaklaşık %50'sinde bulunabilmektedir [608]. Klinik semptomların gelişme sürecini gösterecek hastaların oranı belirsizdir. Enteral nütrisyon intoleransı beslenme desteğinin kesilmesi, bulantı, gastrik içeriğin aspirasyonu veya pnömoni ile sonuçlanabilir [609]. Patofizyoloji tam olarak anlaşılmamıştır ve çok faktörlü olması olasıdır. Gastroparezis, YBÜ'de sıklıkla kullanılan ilaçlar (örn, sedatifler, opioidler veya NMBA'lar), şok, hipoglisemi veya vazopressör kullanımı bağlamında gastrik hipoperfüzyon nedeniyle olabilir [610-612].

Post-pilorik tüpler sonuç olarak besinlerin bağırsakta dağılımını düzelterek, gastroparezisli hastalarda enteral nütrisyon intoleransını teorik olarak düzeltme avantajına sahiptir. Post-pilorik enteral nütrisyon tüpleri güvenli olmalarına rağmen her zaman kullanışlı değildir ve başarılı yerleştirme için teknik tecrübe gerektirir. Yoğun bakım hastalarında post-pilorik tüplerin yerleştirilmesini kolaylaştırmak için gastrik hava insuflasyonu ve prokinetik ajanların her ikisi de etkin stratejilerdir [613]. Endoskopi ve eksternal mıknatıs cihazı da post-pilorik tüp yerleşimini yönlendirmek için kullanılabilir, fakat her zaman kullanışlı değildir, pahalıdır ve yüksek düzey ustalık gerektirir.

Post-pilorik (gastrik ile karşılaştırmalı) enteral nütrisyonun hasta sonuçları üzerine etkisini araştırmak için randomize çalışmaların sistematik inceleme ve meta-

analizini gerçekleştirdik. 1579 hastayı içeren 21 uygun RKÇ saptadık. Gastrik tüp ile enteral nütrisyon ile karşılaştırıldığında post-pilorik tüp ile enteral nütrisyon pnömoni riskini azaltmıştır (RR 0.75; %95 CI 0.59-0.94; düşük kanıt düzeyi). Bu sonuç pnömoni riskinde %2.5 (%95 CI %0.6-4.1) azalma olarak yorumlanabilir. Fakat, kusma, aspirasyon veya ölüm riskinde anlamlı etki belirlenmemiştir (ESM 16). Bu durum eski meta-analiz sonuçları ile uyumludur [614-615]. Post-pilorik tüp kullanımı pnömoni riskini azaltmasına rağmen kanıt düzeyi düşüktür, yarar boyutu küçüktür ve diğer hasta sonuçları üzerine etkisi hakkında belirsizlik vardır. Post-pilorik tüp kullanımının ekonomik sonuçlarını tanımlayan maliyet etkinliği çalışmaları yetersizdir. Bu nedenle, düşük riskli hastalarda, istenen ve istenmeyen sonuçlar arasındaki dengenin belirsiz olduğuna karar verdik; ancak, post-pilorik beslenme tüplerinin kullanımı yüksek aspirasyon riski olan hastalarda doğru olabilir (örn, tekrarlı aspirasyon, ciddi gastroparezis, beslenme intoleransı veya dirençli medikal tedavi hikayesi olan hastalar).

**9. Sepsis ve septik şok tedavisinde İV selenyum kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Antioksidan savunma yoluyla farmakolojik etki sağlayabileceği ve sepsis hastalarındaki selenyum konsantrasyonunda bilinen azalmayı düzeltebileceği ümidiyle selenyum uygulanmıştır. Bazı RKÇ'lar olmasına rağmen İV selenyum kullanımı için kanıtlar yeterli değildir. Son iki meta-analiz, sepsiste selenyum desteğinin potansiyel yararını zayıf bulgularla önermektedir [616, 617]. Fakat, yeni geniş çaplı bir RKÇ mortalite üzerine etkisini de araştırmıştır [618]. Total toplanmış risk oranı (0.94; CI 0.77-1.15) sepsiste mortaliteye anlamlı etki olmadığını göstermiştir. Aynı zamanda, YBÜ'de kalış süresi veya nozokomiyal pnömoni gelişmesinin ikincil sonuçlarında da fark bulunmamıştır. Bu son çalışmanın sonuçlarını dahil ederek meta-analizimizi güncellediğimizde gruplar arasında fark belirlenmemiştir (ESM17).

**10. Sepsis ve septik şok tedavisinde arjinin kullanılmasının uygun olmadığını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Azalmış nitrik oksit sentezi, mikrosirkulatuvar regülasyon kaybı ve artmış süperoksit ve peroksinitrit üretimine yol açabileceği için sepsiste arjininin kullanılabilirliği azalmıştır. Arjinin desteği, istenmeyen vazodilatasyon ve hipotansiyona da neden olabilecektir [619-620]. L-arjinin ile ilgili insan çalışmaları genellikle küçük çaplıdır ve mortaliteye değişik etkileri bildirilmiştir [621-624]. Septik hastalardaki tek çalışma sağkalımı düzelttiğini göstermiştir, fakat çalışma tasarımında sınırlamalar vardır [623]. Septik hastaların alt gruplarındaki diğer çalışmalar hiç bir yarar ya da olası zarar göstermemiştir [621, 624, 625]. Bazı yazarlar septik hastalarda, azalmış enfeksiyon komplikasyonları ve hastanede kalış süresi gibi ikincil sonuçlarda düzelme bulmuştur, fakat bu bulguların potansiyel zarar ile ilişkisi açık değildir.

**11. Sepsis ve septik şok tedavisinde glutamin kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Kritik hastalık sürecinde glutamin seviyeleri azalmaktadır. Dışarıdan destek, olasılıkla azalmış bakteriyel translokasyona yol açarak barsak mukozal atrofisi ve geçirgenliğini düzeltebilir. Diğer potansiyel yararları, artmış immün hücre fonksiyonu, azalmış proinflamatuvar sitokin üretimi ve yüksek glutatyon düzeyleri ve antioksidan kapasitedir [619, 620]. Ancak, bu bulguların klinik anlamı açık olarak ortaya konmamıştır.

Yayınlanan bir meta-analiz [626] mortalite azalması göstermesine rağmen, diğer meta-analizler göstermemiştir [627-630]. Hiçbiri özellikle septik hastalar üzerine odaklanmasa da, dört yeni iyi tasarlanmış çalışma da, primer analizlerde mortalite yararı göstermemiştir [631-634]. Septik hastalardaki iki küçük çalışma, mortalite oranlarında hiçbir yarar göstermemiştir [635, 636], fakat enfeksiyon

komplasyonlarında anlamlı azalma [636] ve organ disfonksiyonunda daha hızlı iyileşme göstermiştir.

**12. Sepsis veya septik şok tedavisinde karnitin kullanımı ile ilgili herhangi bir önerimiz yoktur.**

**Gerekçe** Enerji metabolizmasında ağır bozulma sepsis ciddiyeti ve organ yetersizliğine katkı sağlar. Enerji değişiminin büyüklüğü, muhtemelen daha önemli olarak, konakçının enerji isteğindeki değişime adaptasyonu, hastanın sağkalımını olasılıkla etkiler. Endojen olarak lizin ve metiyoninden üretilen karnitin uzun-zincirli yağ asitlerinin mitokondrilere transportu ve enerji üretimi için gereklidir. Gerçekte, karnitin kullanımı, sepsis enerji krizi sırasında glukozdan uzun-zincirli yağ asit metabolizmasına dönüşebilmede esastır. Bu, sepsiste terapötik olarak L-karnitin uygulama gerçeğinin temelidir. Sepsis tanılı hastalardaki küçük çaplı bir randomize çalışma, şok başlangıcının 24 saati içinde İV L-karnitin ile tedavi edilen septik şoktaki hastalarda 28 günlük mortalitede azalma belirlemiştir; ancak, çalışma bu farkı saptamak için yeterli güce sahip değildir [637]. Devam eden daha geniş çaplı çalışmalar karnitin desteği kullanımının daha çok kanıtını sağlamalıdır.

## **U. HASTA BAKIM HEDEFLERİNİ OLUŞTURMA**

**1. Hasta bakım hedefleri ve prognoz hakkında hasta ve hasta yakınları ile görüşülmesini öneriyoruz (BPS).**

**2. Uygun olduğu zaman, hasta bakım hedefleri palyatif bakım ilkelerini kullanarak tedavinin ve yaşam-sonu bakım planının içerisine dahil edilmelidir (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).**



**3. YB'a yatıştan sonraki ilk 72 saati geçmeyecek şekilde, mümkün olan en erken zamanda hasta bakım hedeflerinin belirlenmesinin önemli olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).**

**Gerekçe** Sepsis ve çoklu organ sistem yetmezliği olan hastalar yüksek mortalite oranına sahiptir; bazıları sağ kalmayacak veya düşük yaşam kalitesine sahip olacaklardır. Yoğun bakım hastalarında, yoğun bakım tedavi sonucunun doğru bir şekilde tahmininin zor olabilmesine rağmen, özellikle hasta yakınlarında prognoz hakkında gerçek olmayan beklentiler yaygın olduğu için [639], gerçekçi YB tedavi hedefleri belirlemek önemlidir [638]. Yararlı olmayan, ileri yaşam uzatıcı YB tedavisi, hasta bakım hedefi oluşturma ile uyumlu değildir [640-641]. YB'da bakımı arttırmak için girişim oluşturma modelleri, prognoz ile birlikte tedavi planlarına kadar hasta bakım hedeflerinin önemini vurgular [642]. YB'a kabulün 72 saati içerisinde, ileri yönergeler ve tedavi hedeflerinin saptanması için, proaktif aile bakım konferanslarının uygulanması, hasta ailesi ve tedavi ekibi arasında iletişim ve anlaşılmayı sağladığı; aile tatminini dzelittiği; geride kalan akrabalarda stres, anksiyete ve depresyonu azalttığı; yaşamı sonlandırma kararı vermeyi kolaylaştırdığı; YB'da ölen hastalarda YB'da kalışı kısalttığı gösterilmiştir [643, 644]. Hastalar ve yakınları ile paylaşılmış karar vermenin teşviki YB'da uygun bakımdan emin olmada yararlıdır ve böylece yararsız tedavi engellenir [641, 645, 646].

Palyatif bakım, tanı ve prognozu önemsemeksizin, yoğun bakım hastalarının detaylı bakımının önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir. [642, 647]. YB'da palyatif bakım uygulaması, ağrı ve ızdırabın anlaşılmasını; hastanın istek, inanç ve değerlerinin saptanmasını ve karar vermede etkilerini; esnek iletişim stratejilerinin gelişmesini; aile toplantıları yapmayı ve hasta bakım hedefleri saptamayı; ölüm sürecinde aile desteği sağlamayı; takım anlaşmazlıklarını zmede yardımı ve yaşam desteği ve resüsitasyonda geçerli hedefler sağlamayı arttırır [648].

Palyatif bakım girişimlerinin ve ileri hasta bakım planlamasının YB kullanımındaki etkisinin yeni bir sistematik incelemesi, dokuz randomize kontrollü çalışma ve 13 randomize olmayan kontrollü çalışma arasında çalışma tipi ve kalitedeki

geniş farklılığa rağmen, sürekli ileri bakım planlaması veya palyatif bakım girişimleri alan hastaların, azalmış YBÜ kabulü ve azalmış YBÜ kalış süresi modeli gösterdiğini saptamıştır [649].

Ancak, palyatif bakım oranları ve uygulamasında, hastaneler arası anlamlı fark, yaşamın sonundaki bakımın yoğunluğundaki farklılığı gösteren çalışmalar ile uyumludur [650]. Coğrafik konum, yasal sistem, din ve kültürde farklılıklara rağmen YB'da yaşam sonu uygulamalardaki kilit noktada, dünya çapında profesyonel fikir birliği vardır [651].

YB'da hasta ve aile merkezli bakım sağlama, öncelikli olarak artmaktadır ve aile stresini azaltmak ve iletişimde uyumu arttırmak için erken ve tekrarlayıcı bakım konferanslarının yapılmasını; açık esnek ziyaretleri; klinik devir, resüsitasyon ve invazif girişimler sırasında ailenin bulunmasını ve kültürel ve manevi desteğe dikkat edilmesini içermektedir [652-655].

## **Elektronik destek materyal**

Bu yayının çevrimiçi versiyonu (doi:10.1007/s00134-017-4683-6) kullanıcı haklarına sahip olanlar için ek materyal içermektedir.

## **Yazarlar hakkında bilgi**

<sup>1</sup> St. George's Hospital, London, England, UK. <sup>2</sup> New York University School of Medicine, New York, NY, USA. <sup>3</sup> McMaster University, Hamilton, ON, Canada. <sup>4</sup> Brown University School of Medicine, Providence, RI, USA. <sup>5</sup> Istituto di Anestesiologia e Rianimazione, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy. <sup>6</sup> Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain. <sup>7</sup> University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada. <sup>8</sup> Emory University Hospital, Atlanta, GA, USA. <sup>9</sup> Hadassah Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel. <sup>10</sup> Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON, Canada. <sup>11</sup> University of Pittsburgh Critical Care Medicine CRISMA Laboratory, Pittsburgh, PA, USA. <sup>12</sup> Hospital

Raymond Poincaré, Garches, France. <sup>13</sup> Saint Thomas Hospital, London, England, UK. <sup>14</sup> University College London Hospitals, London, England, UK. <sup>15</sup> Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA. <sup>16</sup> Service de Réanimation Médicale, Paris, France. <sup>17</sup> CHIREC Hospitals, Braine L'Alleud, Belgium. <sup>18</sup> Western Hospital, Victoria, Australia. <sup>19</sup> Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan. <sup>20</sup> Vivantes-Klinikum Neukölln, Berlin, Germany. <sup>21</sup> Karl Heusner Memorial Hospital, Belize Healthcare Partners, Belize City, Belize. <sup>22</sup> Cooper Health System, Camden, NJ, USA. <sup>23</sup> University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS, USA. <sup>24</sup> Jupiter Hospital, Thane, India. <sup>25</sup> Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA. <sup>26</sup> ASAN Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea. <sup>27</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil. <sup>28</sup> Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil. <sup>29</sup> Regions Hospital, St. Paul, MN, USA. <sup>30</sup> Saint Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada. <sup>31</sup> Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA. <sup>32</sup> Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada. <sup>33</sup> Nepean Hospital, University of Sydney, Penrith, NSW, Australia. <sup>34</sup> Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada. <sup>35</sup> UCINC, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisbon, Portugal. <sup>36</sup> University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia. <sup>37</sup> Università della Magna Graecia, Catanzaro, Italy. <sup>38</sup> Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi, Japan. <sup>39</sup> Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark. <sup>40</sup> Università Sapienza, Rome, Italy. <sup>41</sup> Christiana Care Health Services, Newark, DE, USA. <sup>42</sup> University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA. <sup>43</sup> Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA. <sup>44</sup> Kaust Medical Services, Thuwal, Saudi Arabia. <sup>45</sup> University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA. <sup>46</sup> Wolfson Institute of Biomedical Research, London, England, UK. <sup>47</sup> Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA. <sup>48</sup> California Pacific Medical Center, San Francisco, CA, USA. <sup>49</sup> University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands. <sup>50</sup> Erasme University Hospital, Brussels, Belgium. <sup>51</sup> Houston Methodist Hospital, Houston, TX, USA.

## **Teşekkürler**

Sistemik derleme ekibine teşekkürü borç biliriz: Dr. Emile Belley-Cote, Dr. Fayed Alshamsi, Dr. Sunjay Sharma, Dr. Eric Duan, Dr. Kim Lewis, and Dr. Clara Lu'ya sistemik derleme aşamasındaki değerli katkıları için teşekkür ederiz. Prof. Gordon Guyatt ve Prof. Roman Jaeschke'ye metodoloji deneyimlerini paylaştıkları için teşekkür ederiz. Son olarak Deborah McBride'a değerli editöryal desteği için teşekkür ederiz.

**Destekleyen Kuruluşlar** Aşağıdaki sponsor organizasyonlar (formal olarak irtibat kurulan) bu kılavuza destek vermişlerdir: American College of Chest Physicians, American College of Emergency Physicians, American Thoracic Society, Asia Pacific Association of Critical Care Medicine, Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Australian and New Zealand Intensive Care Society, Consorcio Centroamericano y del Caribe de Terapia Intensiva, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, German Sepsis Society, Indian Society of Critical Care Medicine, International Pan Arab Critical Care Medicine Society, Japanese Association for Acute Medicine, Japanese Society of Intensive Care Medicine, Latin American Sepsis Institute, Scandinavian Critical Care Trials Group, Society for Academic Emergency Medicine, Society of Hospital Medicine, Surgical Infection Society, World Federation of Critical Care Nurses, World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine.

Aşağıdaki sponsorluk harici organizasyonlar (formal irtibat olmaksızın) bu kılavuza destek vermişlerdir: Academy of Medical Royal Colleges, Chinese Society of Critical Care Medicine, Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Emirates Intensive Care Society, European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care, European Society for Emergency Medicine, Federación Panamericana e Ibérica de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Sociedad Peruana de Medicina Intensiva, Shock Society, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.

## **Sepsiste Sağlık Kampanyası Kılavuz Komitesi Denetimi**

**SSC Yönetim ve İdari Komitesi** <http://www.survivingsepsis.org/About-SSC/Pages/Leadership.aspx>.

## **SSC Kılavuz Komitesi Denetim Grubu**

Andrew Rhodes, Laura Evans, Mitchell M. Levy

## **SSC Kılavuz Komitesi Grup Başkanları**

Massimo Antonelli (Hemodinamik), Ricard Ferrer (Destek tedaviler), Anand Kumar (Enfeksiyon), Jonathan E. Sevransky (Ventilasyon), Charles L. Sprung (Metabolik).

## **GRADE Metodoloji Grubu**

Waleed Alhazzani (başkan), Mark E. Nunnally, Bram Rochweg.

## **Etik standartlara uyum**

### **Çıkar çatışması**

Dr. Rhodes, European Society of Intensive Care Medicine derneğinin önceki dönem başkanlarından. Dr. Levy, ImmuneExpress'den danışmanlık ücretleri almıştır. Dr. Antonelli, Pfizer, MSD, Cubist, Maquet, Drager, Toray, ve Baxter'dan kaynak desteği almıştır; ESA and SIAARTI'nin üyesidir. Dr. Kumar, Baxter, Isomark, ve Opsonix'den tanıtım teknolojileri ile ilgili bilimsel danışmanlık ücreti almıştır; GSK'dan influenza için kaynak bursu almıştır. Dr. Ferrer Roca, Estor, MSD, Astra-Zeneca, ve Grifols'dan burs almıştır ve ESICM ve SEMICYUC üyesidir. Dr. Sevransky, Critical Care Medicine dergisinin yardımcı editörüdür. Dr. Sprung, Asahi Kasei Pharma America Corporation'dan (konsültan, Data Güvenliği ve Monitörizasyon Komitesi) ve LeukoDx Ltd.'den (konsültan; PI, sepsis biyobelirteçleri ile ilgili araştırmalar) maddi destek almıştır. International Sepsis Forum'a katılmıştır (board üyesi). Dr. Angus, Ferring Inc'dan (septik şokta selepressin ile ilgili Faz 2/3 araştırmanın Denetleme Komitesi hizmeti için konsültan ücreti), ve Ibis and Genmark'dan (sepsiste tanıtım stratejileri için konsültan ücreti) destek almıştır. JAMA dergisinde yardımcı editör olarak görev yapmaktadır, American Thoracic Society'de komite üyeliği yapmıştır, ve düzenleyici bilim ile ilgili IOM çalıştayına katılmıştır. Dr. Angus tıbbi malpraktis vakaları için uzman danışmanlığı yapmıştır. Dr. Beale'in kurumu Roche'dan maddi destek almıştır (sepsis tanıtımına yönelik danışmanlık hizmeti); Quintiles'den destek almıştır (potansiyel ARDS

tedavisi lisansı için danışmanlık); UK National Institute for Clinical and Healthcare Excellence Sepsis Kılavuzu Geliştirme Grubuna katkıda bulunmuştur; yoğun bakım hastaları için (genellikle sepsis tanılı hastalar ve Birleşik Krallık'a uygun genel bakım standartları hakkında uzman danışman olarak görev yapmıştır). Dr. Bellington Faron'dan (akciğer hasarında interferon ile ilgili araştırma) ve Athersys'den (akciğer hasarında kök hücre araştırması) maddi destek almıştır. Dr. Chiche monitörizasyon ve IT çözümleri için konsültan olarak ve konuşmalar karşılığında GE Healthcare'den; Nestlé Healthsciences'dan (konsültan olarak ve honoraryum), ve Abbott diagnostics'den maddi destek almıştır (konsültan olarak). Dr. Coopersmith Surgical Infection Society burs komitesinde görevlidir. Dr. De Backer Edwards Healthcare, Fresenius Kabi, ve Grifols'dan maddi destek almıştır. Dr. Dellinger yoğun bakımda malpraktis suçlamalarıyla ilgili uzman görüşü vermiştir. Dr. French Australian and New Zealand Intensive Care Society Klinik Çalışma Grubu'nun üyesidir (başkan). Dr. Fujishima Japanese Association for Acute Medicine (board üyesi, sepsis tedavisinde Japon Kılavuzu) ve Japanese Respiratory Society (board üyesi, ARDS tedavisinde Japon Kılavuzu) üyesidir; Asahi Kasei Co'dan maddi destek almıştır (konuşma). Dr. Hollenberg ACC/ AHA PCI and Kalp Yetmezliği kılavuzu hazırlığı, CHEST dergisi editör kurulu, ACCP-SEEK, ve CHEST CV Network başkanlığında görev yapmıştır. Dr. Jones ACEP and SAEM'e katılmıştır, ve çeşitli vakalard auzman görüşü vermiştir. Dr. Karnad Quintiles Cardiac Safety Services'den (konsültan) ve Bharat Serum and Vaccines Ltd'den maddi destek almıştır (konsültan). Indian Society of Critical Care Medicine ve the Association of Physicians of India üyesidir. Dr. Kleinpell Critical Care Medicine American Board of Internal Medicine (board üyesi), Institute of Medicine of Chicago (board üyesi), ve the Commission on Collegiate Nursing Education (board üyesi)'da görev yapmaktadır. Dr. Koh The Korean Society of Critical Care Medicine, The European Society of Intensive Care Medicine, ve The Korean Society of Medical Ethics'de görev yapmaktadır. Dr. Lisboa ILAS, AMIB, ve ESICM'de görev yapmaktadır. Dr. Machado the Latin America Sepsis Institution'da görev yapmaktadır (CEO). Dr. Marshall Member Data Safety Monitoring Committee AKPA Pharma'dan maddi destek almıştır; International Forum for Acute Care Trialists (Başkan) ve World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine (Genel Sekreter) da görev almıştır. Dr. Mazuski Actavis (Allergan) (konsültan), Astra-Zeneca (konsültan), Bayer (konsültan), ve Cubist'den (Merck'e ait) (konsültan)

maddi destek almıştır; Astra-Zeneca, Bayer, ve Merck'den araştırma için maddi destek almıştır; Surgical Infection Society (Gelecek dönem başkanı ve Task Force on Guidelines for the Management of Intra-abdominal Infection başkanı) ve the American College of Surgeons (Kongrede konuşmacı, Trusted Medical Information Commission üyesi)'da görev almaktadır. Dr. Mehta ATS aktivitelerine katılmaktadır. Dr. Moreno the Portuguese and Brazilian Societies of Intensive Care Medicine'da görev yapmaktadır. Dr. Myburgh'un kurumu Fresenius Kabi'den sıvı resüsitasyonu ile ilgili randomize kontrollü bir çalışma için (CHEST çalışması) lojistik ve seyahat harcamalarında kullanmak üzere sınırsız destek almıştır: 2008-2012: 7,600,000 Avustralya doları (US\$ 5,000,000); Baxter Healthcare'den sıvı resüsitasyonu ile ilgili uluslararası gözlemsel bir çalışma için 2014 yılında sınırsız destek almıştır (FLUID TRIPS study): 70,000 Avustralya doları (US\$ 50,000); Baxter Healthcare'den Sidney (2013), Paris (2014) ve Çin'deki (2014) Danışma Kurulu toplantılarına katılmak üzere honorarium ve seyahat desteği almıştır; CSL Bioplasma'dan sıvı resüsitasyonu ile ilgili uluslararası gözlemsel bir çalışma için 2014 yılında sınırsız destek almıştır (FLUID TRIPS study): 10,000 Avustralya doları (US\$ 7500); the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine'da konsey üyesi olarak görev almaktadır. Dr. Navalesi the European Respiratory Society (Başkan, Assembly Respiratory Intensive Care), ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) ve ESA'da (European Society of Anaesthesiology) görev yapmaktadır, ve SIAARTI (the Italian Association of Anesthesia and Intensive Care) Bilimsel Komite üyesidir. Dr. Nishida The Japanese Society of Intensive Care Medicine (yönetim kurulu başkan yardımcısı), the Japanese Guidelines for the Management of Sepsis ve Septic Shock 2016 (başkan), The Japanese Guidelines for Nutrition Support Therapy in the Adult and Pediatric Critically Ill Patients (başkan), The Japanese Guidelines for the Management of Acute Kidney Injury 2016 (board üyesi), The Expert Consensus of the Early Rehabilitation in Critical Care (board üyesi), The sepsis registry organization in Japan (üye)'da görev yapmaktadır. Dr. Osborn Cheetah'dan maddi destek almıştır (sıvı resüsitasyonu ve NICOM kullanımı konusunda konuşmalar); American College of Emergency Physicians'da görev yapmaktadır (SCC temsilcisi), ulusal veri toplama geliştirilmesinde danışmanlık yapmaktadır, CDC sepsis çalışma grubu, IHI konsültanı olarak çalışmaktadır. Dr. Perner ICM'in editörüdür; kurumu CSL Behring ve Fresenius Kabi'den maddi destek almıştır. Dr. Ranieri ESICM'de görev yapmaktadır. Dr. Seckel

American Association of Critical-Care Nurses (AACN)'den maddi destek almıştır (2016 ulusal konferansında konuşmacı; AACN Online Web bazlı Essentials of Critical Care Orientation eğitiminde görevli olarak); AACN ve AACN liaison to the ATS/ESICM/SCCM CPG: Mechanical Ventilation in Adult Patients with ARDS'de gönüllü olarak çalışmaktadır. Dr. Shieh Society of Hospital Medicine Faculty for Sepsis Workshop, SHM-SCCM Moore Foundation collaborative faculty'de görev yapmaktadır. Dr. Shukri the International Pan Arab Critical Care Society eğitim aktivitelerinde görev yapmaktadır. Dr. Simpson CHEST Regent at Large'da görev yapmaktadır (board üyesi), ve ATS üyesidir. Dr. Singer Deltex Medical, Bayer, Biotest, ve MSD'den maddi destek almıştır; the UK Intensive Care Society research and Meeting komitesinde görev yapmaktadır; medikolegal vakalarla ilgili yılda 6 kez uzman görüşü vermektedir (%80 davalı lehinde). Dr. Thompson Ferring Pharmaceuticals, Farron Labs, and Roche Genentec tarafından sponsorluğu yapılan DSMBs çalışmalarında maddi destek almıştır; Asahi Kasei Pharma America (konsültan), UpToDate (pulmoner emboli tanısı için iki bölüm yazmıştır), BioAegis'den maddi destek almıştır; American Thoracic Society komitesinde, the ATS/ESICM/SCCM Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Kılavuzu yazımında görev yapmaktadır. Dr. Vincent World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Societies (başkan) ve Critical Care Foundation (başkan)'da görev yapmaktadır. Dr. Wiersinga the ESCMID Study Group for Bloodstream Infections and Sepsis (ESGBIS) ve the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB), Academic Medical Center, University of Amsterdam'ın (kar amacı gütmeyen kuruluşlar) veznedarıdır. Dr. Zimmerman ACCP, ACP, WFSICCM, ve PAIF'de görev yapmaktadır; DİK'de parmak kaybı ve mezenter iskemi ile ilgili danışman görüşü vermektedir. Dr. Nunnally SOCCA (board), ASA (komite), NYSSA, IARS, ve AUA'da görev yapmaktadır. Dr. Rochweg ATS, ESCIM, ve Canadian Blood services'de metodolojist olarak görev yapmaktadır. Diğer yazarlar herhangi bir çıkar çatışmaları olmadığını bildirmişlerdir.



## **Ek 1**

Öneriler ve en iyi uygulama bildirimleri

A. BAŞLANGIÇ RESÜSİTASYONU

1. Sepsis ve septik şok acil durumlardır, tedavi ve resüsitasyona hemen başlanmasını öneriyoruz (BPS = en iyi uygulama bildirimleri).
2. Sepsise bağlı hipoperfüzyon durumunda ilk 3 saatte en az 30 mL/kg İV kristaloid sıvı verilmesini öneriyoruz (kuvvetli öneri, düşük kanıt düzeyi).
3. Başlangıç sıvı resüsitasyonunu takiben hemodinamik durum yakın takip edilerek ek sıvı gereksinimi belirlenmelidir (BPS).  
Açıklamalar: Değerlendirme, detaylı klinik muayene ve mümkün olan fizyolojik değişkenlerin (nabız, kan basıncı, arteriyel oksijen saturasyonu, solunum hızı, sıcaklık, idrar çıkışı ve diğerleri) takibini ve diğer noninvazif veya invazif monitörizasyonu içermelidir.
4. Eğer klinik değerlendirme kesin tanıya ulaştırmazsa şok tipinin belirlenebilmesi için ileri hemodinamik değerlendirme (örneğin kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesi) öneriyoruz (BPS).
5. Sıvıya yanıtın değerlendirilmesi için statik değişkenler yerine dinamik değişkenlerin kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
6. Vazopresör gereksinimi olan septik şok hastalarında başlangıç ortalama arteriyel basınç hedefi olarak 65 mmHg değerini öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
7. Doku hipoperfüzyonu belirteci olarak artmış laktat düzeyi olan hastalarda resüsitasyonun laktat düzeyini normale getirecek şekilde yönlendirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

#### **B. SEPSİSTE TARAMA VE PERFORMANS GELİŞTİRME**

1. Hastanelerin ve hastane sistemlerinin, akut ve yüksek risk taşıyan hastalarda sepsis taranması dahil olmak üzere performans geliştirme programına sahip olmalarını öneriyoruz (BPS).

#### **C. TANI**

1. Şüphelenilen sepsis veya septik şok olan hastalarda antibiyotiklerin başlanmasını geciktirmeyecekse antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce uygun rutin mikrobiyolojik kültürlerin (kan kültürü dahil) alınmasını öneriyoruz (BPS).  
Açıklamalar: Uygun rutin mikrobiyolojik kültürler her zaman en az iki set kan kültürünü (aerobik ve anaerobik) içermelidir.

#### **D. ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ**

1. Hem sepsis hem de septik şokta İV antimikrobiyallerin tanıdan sonra en erken zamanda ve bir saat içerisinde başlanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
2. Sepsis veya septik şok tanısı alan hastalarda tüm olası patojenlerin (bakteriyel ve potansiyel olarak fungal veya viral ajanlar) kapsanması için bir veya daha fazla sayıda antimikrobiyal ajan ile ampirik geniş-spektrumlu tedavi öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
3. Patojen identifikasyonu ve antibiyotik hassasiyetleri belirlenir belirlenmez ve/veya yeterli klinik iyileşme olduğunda antimikrobiyal tedavi daraltılmalıdır (BPS).
4. Noninfeksiyöz kaynaklı şiddetli inflamasyon durumlarında uzamış sistemik antimikrobiyal profilaksi önermiyoruz (örn. şiddetli pankreatit, yanıklar) (BPS).
5. Sepsis ve septik şok hastalarında antimikrobiyallerin doz stratejilerinin farmakokinetik/farmakodinamik prensiplere göre ve ilaçların özelliklerine göre belirlenmesini öneriyoruz (BPS).
6. Septik şokun başlangıç tedavisinde en olası bakteriyel patojenlere yönelik ampirik kombinasyon tedavisinin (farklı antimikrobiyal sınıftan en az iki antibiyotik) uygun olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

Açıklamalar: Bu bölüm okunmadan önce Tablo 6'daki ampirik, hedefli/kesin, geniş-spektrum, kombinasyon ve çoklu ilaç tedavisi tanımları incelenmelidir.

7. Bakteremi ve şok olmayan sepsis durumları dahil olmak üzere tedavisi devam eden çoğu diğer ciddi enfeksiyon durumunda rutin kombinasyon tedavisinin uygulanmasının uygun olmayacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).  
Açıklamalar: Bu öneri antimikrobiyal tedavinin genişletilmesi için çoklu ilaç tedavisi kullanılmasını dışlamaz.
8. Nötropenik sepsis/baktereminin rutin tedavisinde kombinasyon tedavisi önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).  
Açıklamalar: Bu öneri antimikrobiyal tedavinin genişletilmesi için çoklu ilaç tedavisi kullanılmasını dışlamaz.
9. Eğer septik şok için kombinasyon tedavisi kullanılıyorsa, klinik iyileşme ve/veya enfeksiyon rezölüsyonuna ait kanıt varlığı durumunda ilk birkaç gün içerisinde kombinasyon tedavisinin kesilerek de-eskalasyon uygulanmasını öneriyoruz. Bu öneri hem hedefli (kültür pozitif enfeksiyonlar) hem de ampirik (kültür negatif enfeksiyonlar) kombinasyon tedavisi için geçerlidir (BPS).
10. Sepsis ve septik şokla ilişkili çoğu ciddi enfeksiyon durumunda 7-10 günlük antimikrobiyal tedavinin yeterli olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
11. Klinik yanıtı yavaş olan, enfeksiyon odağı kontrol altına alınamayan, Staphylococcus aureus bakteremisi ve bazı fungal ve viral enfeksiyonu olan ve nötropeni gibi immünolojik yetmezlik olan hastalarda daha uzun süreli antimikrobiyal kullanımının uygun olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
12. Bazı hastalarda daha kısa sürelerin uygun olduğunu düşünüyoruz (intraabdominal veya üriner sepsiste etkin kaynak kontrolünü takiben hızlı klinik iyileşme sağlınırsa ve anatomik olarak komplike olmayan piyelonefrit varlığında) (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
13. Sepsis ve septik şok hastalarında antimikrobiyal tedavinin de-eskalasyonu amacıyla günlük değerlendirme yapılmasını öneriyoruz (BPS).
14. Sepsis hastalarında antimikrobiyal tedavi süresinin kısaltılmasına destek olmak amacıyla prokalsitonin düzeyi ölçümünün kullanılabilceğini düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
15. Başlangıçta sepsis düşünülen ancak daha sonra klinik kanıt zayıf olan hastalarda ampirik antibiyotiklerin kesilmesine katkıda bulunmak amacıyla prokalsitonin düzeyinin kullanılabilceğini düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

#### **E. KAYNAK KONTROLÜ**

1. Sepsis ve septik şok hastalarında, acil kaynak kontrolü gerektiren enfeksiyonun spesifik anatomik tanısının mümkün olan en kısa sürede konulmasını veya ekarte edilmesini ve tanı konulduktan sonra medikal ve lojistik açıdan uygun olur olmaz gerekli kaynak kontrolünün yapılmasını öneriyoruz (BPS).
2. Sepsis veya septik şokun olası kaynağı olduğu düşünülen intravasküler kateterlerin başka damaryolu sağlandıktan hemen sonra çıkartılmasını öneriyoruz (BPS).

#### **F. SIVI TEDAVİSİ**

1. Sıvı resüsitasyonu sürerken hemodinamik faktörler iyileşmeye devam ettiği sürece sıvı yüklemesi tekniklerinin uygulanmasını öneriyoruz (BPS).
2. Sepsis ve septik şok hastalarında sıvı resüsitasyonu başlangıcında ve sonrasındaki intravasküler hacim replasmanında ilk seçenek olarak kristaloidleri öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
3. Sepsis veya septik şok hastalarının sıvı resüsitasyonunda dengeli kristaloidler veya salin solüsyonunun uygun olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
4. Sepsis veya septik şok hastalarında aşırı miktarda kristaloid gereksinimi olursa başlangıç resüsitasyonunda ve sonraki intravasküler hacim replasmanında kristaloidlere albumin eklenmesinin uygun olduğunu düşünüyoruz

(zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

5. Sepsis veya septik şok hastalarında intravasküler hacim replasmanı için hidrosietil nişasta solüsyonlarının kullanılmamasını öneriyoruz (güçlü öneri, yüksek derecede kanıt düzeyi).
6. Sepsis veya septik şok hastalarının resüsitasyonunda kristaloidlerin jelatinlere tercih edilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

#### **G. VAZOAKTİF MEDİKASYONLAR**

1. İlk seçenek vazopresör olarak noradrenalin'i öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
2. Ortalama arteriyel kan basıncını hedefe yükseltebilmek için noradrenalin'e vazopresin (0.03 Ü/dk'ya kadar) (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi) veya adrenalin (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi) eklenmesinin veya noradrenalin dozunu azaltmak amacıyla vazopresin (0.03 Ü/dk'ya kadar) eklenmesinin uygun olacağını düşünüyoruz.
3. Noradrenalin'e alternatif vazopresör ajan olarak dopamin'in sadece seçilmiş vaka grubunda (örn. düşük taşiaritmi riski olan hastalar ve kesin/rölatif bradikardi durumlarında) kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
4. Renal koruma için düşük doz dopamin kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).
5. Yeterli sıvı yüklemesine ve vazopresör ajan kullanımına rağmen ısrarlı hipoperfüzyon bulguları gösteren hastalarda dobutamin kullanımının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).  
Açıklamalar: Eğer uygulanmaya başlanırsa doz perfüzyon hedeflenerek ayarlanmalı ve hipotansiyon artarsa veya aritmi gelişirse doz azaltılmalı veya ajan kesilmelidir.
6. Vazopresör gereksinimi olan tüm hastalara koşullar uygun olur olmaz arter kanülü yerleştirilmesi gerektiğini düşünüyoruz (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).

#### **H. KORTİKOSTEROİDLER**

1. Eğer yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopresör tedavisi hemodinamik stabiliteyi sağlarsa septik şok tedavisinde İV hidrokortizon'un uygun olmadığını düşünüyoruz. Eğer hemodinamik stabilite sağlanamazsa günde 200 mg dozunda İV hidrokortizon'un uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

#### **I. KAN ÜRÜNLERİ**

1. Miyokard iskemisi, şiddetli hipoksemi veya akut kanama gibi durumlar olmadıkça eritrosit transfüzyonunun yalnız hemoglobin düzeyi 7.0 g/dL altına düşüncü yapılmasını öneriyoruz (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).
2. Sepsise bağlı anemi tedavisinde eritropoietin uygulamasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
3. Kanama veya planlı invazif girişim olmadıkça pıhtılaşma bozukluklarının düzeltilmesinde taze donmuş plazma kullanılmasının uygun olmayacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).
4. Belirgin bir kanama olmasa dahi trombosit düzeyi  $< 10,000/mm^3$  ( $10 \times 10^9/L$ ) olduğunda veya hastada belirgin kanama riski olduğunda düzey  $< 20,000/mm^3$  ( $20 \times 10^9/L$ ) olduğunda profilaktik trombosit transfüzyonunun uygun olacağını düşünüyoruz. Aktif kanama, cerrahi veya invazif işlem gereksiniminde daha yüksek trombosit düzeyleri ( $\geq 50,000/mm^3$  ( $50 \times 10^9/L$ )) önerilmektedir (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).

#### **J. İMMÜNGLOBÜLİNLER**

1. Sepsis ve septik şok hastalarında İV immünglobülinlerin kullanılmasının uygun olmadığını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

#### K. KANIN PURİFİKASYONU

1. Kan purifikasyon tekniklerinin kullanımı ile ilgili herhangi bir önerimiz yoktur.

#### L. ANTİKOAGÜLAN AJANLAR

1. Sepsis ve septik şok tedavisinde antitrombin kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
2. Sepsis veya septik şok tedavisinde trombomodulin veya heparin kullanımı ile ilgili herhangi bir önerimiz yoktur.

#### M. MEKANİK VENTİLASYON

1. Sepsis ilişkili akut respiratuar distres sendromu (ARDS) tanılı erişkin hastalarda hedef tidal hacim olarak 12 mL/kg ile karşılaştırıldığında tahmini vücut ağırlığına göre 6mL/kg tidal hacim uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).
2. Sepsis ilişkili şiddetli ARDS tanılı erişkin hastalarda daha yüksek değerler ile karşılaştırıldığında plato basınçlarının 30 cmH<sub>2</sub>O üst limiti ile sınırlandırılmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
3. Sepsis ilişkili orta derecede-şiddetli ARDS tanılı erişkin hastalarda düşük pozitif end-ekspiratuar basınç (PEEP) ile karşılaştırıldığında daha yüksek PEEP uygulamasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
4. Sepsis ilişkili şiddetli ARDS tanılı erişkin hastalarda rekrutment manevralarının kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
5. Sepsis ilişkili ARDS tanılı ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı <150 olan erişkin hastalarda supin ile karşılaştırıldığında pron pozisyon uygulamasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
6. Sepsis ilişkili ARDS tanılı erişkin hastalarda yüksek-frekanslı osilatuar ventilasyonun kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
7. Sepsis ilişkili ARDS tanılı hastalarda noninvazif ventilasyon uygulaması ile ilgili herhangi bir önerimiz yoktur.
8. Sepsis ilişkili ARDS tanılı ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı <150 olan erişkin hastalarda ≤48 saat süreli kas gevşetici ajanların kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
9. Sepsis ilişkili ARDS tanısı kanıtlanmış ve doku hipoperfüzyonu bulguları olmayan hastalarda konservatif sıvı stratejisinin uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
10. Bronkospazm olmayan sepsis ilişkili ARDS tanılı hastaların tedavisinde β-2 agonist kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
11. Sepsis ilişkili ARDS tanılı hastalarda pulmoner arter kateterinin rutin uygulanmasını önermiyoruz (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).
12. ARDS olmayan sepsis ilişkili solunum yetersizliği tanılı erişkin hastalarda yüksek tidal hacimlerle karşılaştırıldığında daha düşük tidal hacim uygulamasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
13. Mekanik ventilasyon desteği uygulanan sepsis tanılı hastalarda aspirasyon riskinin azaltılması ve ventilatör-ilişkili pnömoni gelişmesinin önlenmesi için yatak başının 30-45 derece kaldırılmasını öneriyoruz (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi).
14. Mekanik ventilasyon desteği uygulanan ve weaning için uygun olan sepsis tanılı hastalarda spontan solunum denemelerinin uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).
15. Sepsis ilişkili solunum yetersizliği olan, mekanik ventilasyon desteği uygulanan ve weaning'i tolere edebilecek olan hastalarda bir weaning protokolü uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).

#### N. SEDASYON VE ANALJEZİ

1. Mekanik ventilasyon desteği uygulanan sepsis hastalarında devamlı veya aralıklı sedasyon verilmesi spesifik titrasyon hedefleri kullanılarak en aza indirilmelidir (BPS).

#### **O. GLUKOZ KONTROLÜ**

1. Sepsis tanılı YB hastalarının kan glukoz düzeyi kontrolünde, peşpeşe iki kan glukoz düzeyi > 180 mg/dL olduğuunda insülin başlanması hedefleyen bir protokol yaklaşımını öneriyoruz. Bu yaklaşım ile üst kan glukoz düzeyi olarak  $\leq 110$  mg/dL yerine  $\leq 180$  mg/dL hedeflenmelidir (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).
2. İnsülin infüzyonu uygulanan hastalarda, kan glukoz düzeyleri ve insülin infüzyon hızı stabil hale gelene kadar her 1-2 saatte, sonrasında ise her 4 saatte bir kan glukoz düzey ölçümü yapılmasını öneriyoruz (BPS).
3. Hasta başında kapiller kandan elde edilen örneklerle yapılan glukoz düzeyi ölçümleri arteriyal kan veya plazma glukoz düzeylerini doğru olarak yansıtmayabileceğinden dikkatle değerlendirilmelidir (BPS).
4. Eğer hastalarda arter kanülü mevcutsa, hasta başında glukoz ölçüm cihazlarıyla yapılan ölçümlerde kapiller kan yerine arter kanı kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

#### **P. RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ**

1. Sepsis ve akut böbrek yetersizliği olan hastalarda devamlı veya aralıklı renal replasman tedavisinin (RRT) uygulanabileceğini düşünüyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
2. Hemodinamik açıdan anstabil olan septik hastalarda sıvı dengesinin korunmasına yardımcı olacağı için devamlı tedavilerin daha uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).
3. Sepsis ve akut böbrek yetersizliği olan hastalarda diyaliz için diğer kesin endikasyonlar olmadıkça sadece kreatinin yüksekliği veya oligüri için RRT'ye başlanmasının uygun olmadığını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

#### **Q. BİKARBONAT TEDAVİSİ**

1. Hipoperfüzyon-ilişkili laktik asidemisi ve pH düzeyi  $\geq 7.15$  olan hastalarda hemodinamik iyileşme veya vazopresör gereksinimini azaltmak amacıyla sodyum bikarbonat tedavisi uygulanmasını önermiyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).

#### **R. VENÖZ TROMBOEMBOLİ (VTE) PROFİLAKSİSİ**

1. Herhangibir kontraendikasyon olmadıkça venöz tromboemboli (VTE) için farmakolojik profilaksi (anfraksiyone heparin [UFH] veya düşük-molekül ağırlıklı heparin [LMWH]) uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
2. LMWH kullanımı için kontraendikasyon yoksa VTE profilaksisi için UFH yerine LMWH kullanılmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
3. Uygun olduğuunda farmakolojik ve mekanik profilaksinin birlikte kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
4. Farmakolojik profilaksi kontraendike olduğuunda mekanik VTE profilaksisinin uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

#### **S. STRES ÜLSER PROFİLAKSİSİ**

1. Gastrointestinal (Gİ) kanama için risk faktörleri taşıyan sepsis veya septik şok hastalarında stres ülser profilaksisi uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi).
2. Stres ülser profilaksisi endike olduğunda proton pompa inhibitörleri veya histamin-2 reseptör antagonistlerinin kullanılabilceğini düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
3. Gİ kanama için risk faktörleri olmayan hastalarda stres ülser profilaksisi önermiyoruz (BPS).

#### **T. NÜTRİSYON**

1. Enteral yoldan destek uygulanabilecek olan sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında erken parenteral nütrisyon veya enteral nütrisyonla parenteral nütrisyon eklenmesini önermiyoruz (erken enteral nütrisyon başlanmasını öneriyoruz) (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
2. Erken enteral nütrisyon desteğinin uygun olmadığı sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında yatışlarının ilk 7 gününde tek başına veya enteral nütrisyonla eklenmesi şeklinde parenteral nütrisyon önermiyoruz (İV glukoz başlanmasını ve enteral nütrisyonu tolere etmesi durumunda enteral nütrisyonla geçilmesini öneriyoruz) (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
3. Enteral yoldan nütrisyon desteği uygulanabilen sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında tam açlık veya yalnız İV glukoz yerine enteral nütrisyonla erken dönemde başlanmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
4. Sepsis veya septik şok hastalarında erken trofik/hipokalorik veya erken tam doz enteral nütrisyon desteğinin uygun olacağını; eğer başlangıç stratejisi olarak trofik/hipokalorik nütrisyon uygulanırsa hastanın toleransına göre nütrisyonun artırılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
5. Sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında immünsüpleman olarak omega-3 yağ asitlerinin uygulanmasını önermiyoruz (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi).
6. Sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında gastrik rezidü hacminin rutin olarak takibinin uygun olmadığını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi). Ancak enteral nütrisyonla intoleransı olan veya yüksek aspirasyon riski taşıyan hastalarda gastrik rezidü ölçümünün uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).  
Açıklamalar: Bu öneri cerrahi olmayan sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastaları için geçerlidir.
7. Sepsis veya septik şok tanılı ve enteral nütrisyonla intoleransı olan yoğun bakım hastalarında prokinetik ajan kullanımının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
8. Sepsis veya septik şok tanılı, enteral nütrisyonla intoleransı olan veya yüksek aspirasyon riski taşıyan yoğun bakım hastalarında post-pilorik beslenme tüplerinin yerleştirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
9. Sepsis ve septik şok tedavisinde İV selenyum kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
10. Sepsis ve septik şok tedavisinde arjinin kullanılmasının uygun olmadığını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
11. Sepsis ve septik şok tedavisinde glutamin kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
12. Sepsis veya septik şok tedavisinde karnitin kullanımı ile ilgili herhangi bir önerimiz yoktur.

#### **U. HASTA BAKIM HEDEFLERİNİ OLUŞTURMA**

1. Hasta bakım hedefleri ve prognoz hakkında hasta ve hasta yakınları ile görüşülmesini öneriyoruz (BPS).
2. Uygun olduğu zaman, hasta bakım hedefleri palyatif bakım ilkelerini kullanarak tedavinin ve yaşam-sonu bakım planının içerisine dahil edilmelidir (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
3. YB'a yatıştan sonraki ilk 72 saati geçmeyecek şekilde, mümkün olan en erken zamanda hasta bakım hedeflerinin belirlenmesinin önemli olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

## Ek 2

### 2012 ile 2016 önerilerinin karşılaştırılması

2012 ÖNERİLERİ	2016 ÖNERİLERİ
<b>A. BAŞLANGIÇ RESÜSİTASYONU</b>  1. Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu (bu belgede, başlangıç sıvı yüklemesi sonrasında devam eden hipotansiyon veya kan laktat konsantrasyonu $\geq 4$ 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) $\geq 65$ 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 resüsitasyonun hedeflenmesi (grade 2C).	<b>A. BAŞLANGIÇ RESÜSİTASYONU</b>  8. Sepsis ve septik şok acil durumlardır, tedavi ve resüsitasyona hemen başlanmasını öneriyoruz (BPS). 9. Sepsise bağlı hipoperfüzyon durumunda ilk 3 saatte en az 30 mL/kg İV kristaloid sıvı verilmesini öneriyoruz (kuvvetli öneri, düşük kanıt düzeyi). 10. Başlangıç sıvı resüsitasyonunu takiben hemodinamik durum yakın takip edilerek ek sıvı gereksinimi belirlenmelidir (BPS). Açıklamalar: Değerlendirme, detaylı klinik muayene ve mümkün olan fizyolojik değişkenlerin (nabız, kan basıncı, arteriyel oksijen satürasyonu, solunum hızı, sıcaklık, idrar çıkışı ve diğerleri) takibini ve diğer noninvazif veya invazif monitörizasyonu içermelidir. 11. Eğer klinik değerlendirme kesin tanıya ulaştırmazsa şok tipinin belirlenebilmesi için ileri hemodinamik değerlendirme (örneğin kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesi) öneriyoruz (BPS). 12. Sıvıya yanıtın değerlendirilmesi için statik değişkenler yerine dinamik değişkenlerin kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi). 13. Vazopresör gereksinimi olan septik şok hastalarında başlangıç ortalama arteriyel basınç hedefi olarak 65 mmHg değerini öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi). 14. Doku hipoperfüzyonu belirteci olarak artmış laktat düzeyi olan hastalarda resüsitasyonun laktat düzeyini normale getirecek şekilde yönlendirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
<b>B. SEPSİSTE TARAMA VE PERFORMANS GELİŞTİRME</b>  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).	<b>B. SEPSİSTE TARAMA VE PERFORMANS GELİŞTİRME</b>  1. Hastanelerin ve hastane sistemlerinin, akut ve yüksek risk taşıyan hastalarda sepsis taranması dahil olmak üzere performans geliştirme programına sahip olmalarını öneriyoruz (BPS).
<b>C. TANI</b>  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	<b>C. TANI</b>  2. Şüphelenilen sepsis veya septik şok olan hastalarda antibiyotiklerin başlanmasını geciktirmeyecekse antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce uygun rutin mikrobiyolojik kültürlerin (kan kültürü dahil)



<p>biri perkutan ve biri vasküler girişim aparatından çekilmiş, en az iki set kan kültürünün (aerobik ve anaerobik şişeler), antimikrobiyal tedavi öncesi alınması (grade 1C).</p> <p>2. Enfeksiyon nedeninin ayırıcı tanısında varsa ve invazif kandidiazis ise, 1,3 beta-D-glukan analizi (grade 2B), mannan ve anti-mannan antikör analizi (2C) kullanılması.</p> <p>3. Potansiyel enfeksiyon kaynağını doğrulamak için vaktinde yapılan görüntüleme çalışmaları (UG).</p>	<p>alınmasını öneriyoruz (BPS). Açıklamalar: Uygun rutin mikrobiyolojik kültürler her zaman en az iki set kan kültürünü (aerobik ve anaerobik) içermelidir.</p>
---	---

<p><b>D. ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ</b></p> <p>1. Tedavi amacı olarak, septik şokun (grade 1B) ve septik şok olmayan ağır sepsisin (grade 1C) doğrulanmasının ilk saati içinde etkin intravenöz antimikrobiyallerin uygulanması.</p> <p>2. 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).</p> <p>3. Potansiyel deeskalasyon için antimikrobiyal rejim günlük değerlendirilmelidir (grade 1B).</p> <p>4. Başlangıçta septik görünen fakat sonrasında enfeksiyon kanıtı olmayan hastalarda, ampirik antibiyotiklerin kesilmesinde, klinisyene yardım için düşük prokalsitonin seviyeleri veya benzer belirteçlerin kullanılması (grade 2C).</p> <p>5. 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).</p> <p>6. Ampirik kombinasyon tedavisi 3-5 günden fazla uygulanmamalıdır. Duyarlılık profili bilinir bilinmez en uygun tekli antibiyotik tedavisine deeskalasyon yapılmalıdır (grade 2B).</p> <p>7. Tedavi süresi genellikle 7–10 gündür; yavaş klinik yanıt, drene edilemeyen enfeksiyon odağı, S. aureus</p>	<p><b>D. ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ</b></p> <p>16. Hem sepsis hem de septik şokta İV antimikrobiyallerin tanıdan sonra en erken zamanda ve bir saat içerisinde başlanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</p> <p>17. Sepsis veya septik şok tanısı alan hastalarda tüm olası patojenlerin (bakteriyel ve potansiyel olarak fungal veya viral ajanlar) kapsanması için bir veya daha fazla sayıda antimikrobiyal ajan ile ampirik geniş-spektrumlu tedavi öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</p> <p>18. Patojen identifikasyonu ve antibiyotik hassasiyetleri belirlenir belirlenmez ve/veya yeterli klinik iyileşme olduğunda antimikrobiyal tedavi daraltılmalıdır (BPS).</p> <p>19. Noninfeksiyöz kaynaklı şiddetli inflamasyon durumlarında uzamış sistemik antimikrobiyal profilaksi önermiyoruz (örn. şiddetli pankreatit, yanıklar) (BPS).</p> <p>20. Sepsis ve septik şok hastalarında antimikrobiyallerin doz stratejilerinin farmakokinetik/farmakodinamik prensiplere göre ve ilaçların özelliklerine göre belirlenmesini öneriyoruz (BPS).</p> <p>21. Septik şokun başlangıç tedavisinde en olası bakteriyel patojenlere yönelik ampirik kombinasyon tedavisinin (farklı antimikrobiyal sınıftan en az iki antibiyotik) uygun olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi). Açıklamalar: Bu bölüm okunmadan önce Tablo 6'daki ampirik, hedefli/kesin, geniş-spektrum, kombinasyon ve çoklu ilaç tedavisi tanımları incelenmelidir.</p> <p>22. Bakteremi ve şok olmayan sepsis durumları dahil olmak üzere tedavisi devam eden çoğu diğer ciddi enfeksiyon durumunda rutin kombinasyon tedavisinin uygulanmasının uygun olmayacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi). Açıklamalar: Bu öneri antimikrobiyal tedavinin genişletilmesi için çoklu ilaç tedavisi kullanılmasını</p>
--	---

<p>bakteriyemisi; bazı fungal veya viral enfeksiyonlar, veya nötropeniyi içeren immunolojik yetersizlikleri olan hastalarda, daha uzun süreler uygun olabilir (grade 2C).</p> <p>8. Viral orijinli septik şok veya ağır sepsisli hastalarda mümkün olan en erken sürede antiviral tedaviye başlanmalıdır (grade 2C).</p> <p>9. Enfeksiyon kaynaklı olmadığı saptanan ağır inflamatuvar durumları olan hastalarda antimikrobiyal ajanlar kullanılmamalıdır (UG).</p>	<p>dışlamaz.</p> <p>23. Nötropenik sepsis/baktereminin rutin tedavisinde kombinasyon tedavisini önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi). Açıklamalar: Bu öneri antimikrobiyal tedavinin genişletilmesi için çoklu ilaç tedavisi kullanılmasını dışlamaz.</p> <p>24. Eğer septik şok için kombinasyon tedavisi kullanılıyorsa, klinik iyileşme ve/veya enfeksiyon rezolüsyonuna ait kanıt varlığı durumunda ilk birkaç gün içerisinde kombinasyon tedavisinin kesilerek de-eskalasyon uygulanmasını öneriyoruz. Bu öneri hem hedefli (kültür pozitif enfeksiyonlar) hem de ampirik (kültür negatif enfeksiyonlar) kombinasyon tedavisi için geçerlidir (BPS).</p> <p>25. Sepsis ve septik şokla ilişkili çoğu ciddi enfeksiyon durumunda 7-10 günlük antimikrobiyal tedavinin yeterli olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</p> <p>26. Klinik yanıtı yavaş olan, enfeksiyon odağı kontrol altına alınamayan, Staphylococcus aureus bakteremisi ve bazı fungal ve viral enfeksiyonu olan ve nötropeni gibi immünolojik yetmezlik olan hastalarda daha uzun süreli antimikrobiyal kullanımının uygun olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</p> <p>27. Bazı hastalarda daha kısa sürelerin uygun olduğunu düşünüyoruz (intraabdominal veya üriner sepsiste etkin kaynak kontrolünü takiben hızlı klinik iyileşme sağlanırsa ve anatomik olarak komplike olmayan piyelonefrit varlığında) (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</p> <p>28. Sepsis ve septik şok hastalarında antimikrobiyal tedavinin de-eskalasyonu amacıyla günlük değerlendirme yapılmasını öneriyoruz (BPS).</p> <p>29. Sepsis hastalarında antimikrobiyal tedavi süresinin kısaltılmasına destek olmak amacıyla prokalsitonin düzeyi ölçümünün kullanılabilceğini düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</p> <p>30. Başlangıçta sepsis düşünülen ancak daha sonra klinik kanıt zayıf olan hastalarda ampirik antibiyotiklerin kesilmesine katkıda bulunmak amacıyla prokalsitonin düzeyinin kullanılabilceğini düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</p>
---	--

<p><b>E. KAYNAK KONTROLÜ</b></p> <p>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).</p> <p>2. Potansiyel enfeksiyon kaynağı olarak enfekte peripankreatik nekroz saptandığında, canlı ve cansız dokuların uygun sınırı oluşana kadar kesin girişimin ertelenmesi en iyisidir (grade 2B).</p> <p>3. Ağır septik hastada kaynak kontrolü gerektiğinde, en az fizyolojik travma yaratacak olan etkin girişim uygulanmalıdır (örneğin, absenin cerrahi drenajı yerine perkütan drenajı) (UG).</p> <p>4. İntravasküler girişim materyali ağır sepsis veya septik şokun olası kaynağı ise, diğer vasküler girişim sağlandıktan sonra, hemen çıkarılmalıdır (Gradelenmemiş).</p>	<p><b>E. KAYNAK KONTROLÜ</b></p> <p>3. Sepsis ve septik şok hastalarında, acil kaynak kontrolü gerektiren enfeksiyonun spesifik anatomik tanısının mümkün olan en kısa sürede konulmasını veya ekarte edilmesini ve tanı konulduktan sonra medikal ve lojistik açıdan uygun olur olmaz gerekli kaynak kontrolünün yapılmasını öneriyoruz (BPS).</p> <p>4. Sepsis veya septik şokun olası kaynağı olduğu düşünülen intravasküler kateterlerin başka damaryolu sağlandıktan hemen sonra çıkartılmasını öneriyoruz (BPS).</p>
<p><b>F. SIVI TEDAVİSİ</b></p> <p>1. Ağır sepsiste ve septik şokta sıvı resüsitasyonunda başlangıç sıvı seçiminde kristalloidler önerilir (grade 1B).</p> <p>2. Ağır sepsiste ve septik şokta hidroksietil nişastanın sıvı</p>	<p><b>F. SIVI TEDAVİSİ</b></p> <p>7. Sıvı resüsitasyonu sürerken hemodinamik faktörler iyileşmeye devam ettiği sürece sıvı yüklemesi tekniklerinin uygulanmasını öneriyoruz (BPS).</p>

<p>resüsitasyonunda kullanımı önerilmez (grade 1B).</p> <p>3. Albümin ağır sepsiste ve septik şokta önemli miktarda kristalloid ihtiyacı olan hastalarda önerilir (grade 2C).</p> <p>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).</p> <p>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.</p>	<p>8. Sepsis ve septik şok hastalarında sıvı resüsitasyonu başlangıcında ve sonrasında intravasküler hacim replasmanında ilk seçenek olarak kristalloidler öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</p> <p>9. Sepsis veya septik şok hastalarının sıvı resüsitasyonunda dengeli kristalloidler veya salin solüsyonunun uygun olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</p> <p>10. Sepsis veya septik şok hastalarında aşırı miktarda kristalloid gereksinimi olursa başlangıç resüsitasyonunda ve sonraki intravasküler hacim replasmanında kristalloidlere albümin eklenmesinin uygun olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</p> <p>11. Sepsis veya septik şok hastalarında intravasküler hacim replasmanı için hidroksietil nişasta solüsyonlarının kullanılmamasını öneriyoruz (güçlü öneri, yüksek derecede kanıt düzeyi).</p> <p>12. Sepsis veya septik şok hastalarının resüsitasyonunda kristalloidlerin jelatinlere tercih edilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</p>
<p><b>G. VAZOAKTİF MEDİKASYONLAR</b></p> <p>1. Vazopresör tedavide ilk önce OAB'nin 65 mmHg'a çıkartılması hedeflenmelidir (grade 1C).</p> <p>2. Noradrenalin birinci tercih vazopresördür (grade 1B).</p> <p>3. Adrenalin (noradrenaline ilave edilir ve potansiyel olarak noradrenalinin yerine geçebilir) ek ajana ihtiyaç duyulduğunda ve yeterli kan basıncı sağlanamadığında kullanılabilir (grade 2B).</p> <p>4. Vazopressin 0.03 U/dk'nın üstünde hedef OAB'na ulaşma amaçlı veya noradrenalinin dozunu azaltmak amaçlı noradrenaline eklenebilir (UG).</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>8. Düşük doz dopamin renal koruma amaçlı kullanılmamalıdır (grade 1A).</p> <p>9. Vazopresör ihtiyacı olan tüm hastalara olanaklar mevcut ise mümkün olan en kısa zamanda arteriyel kateter yerleştirilmelidir (UG).</p> <p>10. Dobutamin infüzyonu 20 µg kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup>'nin üzerinde uygulanmalı veya şu durumlarda vazopresörlere eklenmeli: (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).</p> <p>11. Kardiyak indeksi önceden belirlenmiş normalin üstü seviyelerine çıkarma stratejisinin kullanılmaması (grade 1B).</p>	<p><b>G. VAZOAKTİF MEDİKASYONLAR</b></p> <p>7. İlk seçenek vazopresör olarak noradrenalin'i öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</p> <p>8. Ortalama arteriyel kan basıncını hedefe yükseltebilmek için noradrenalin'e vazopressin (0.03 Ü/dk'ya kadar) (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi) veya adrenalin (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi) eklenmesinin veya noradrenalin dozunu azaltmak amacıyla vazopressin (0.03 Ü/dk'ya kadar) eklenmesinin uygun olacağını düşünüyoruz.</p> <p>9. Noradrenaline alternatif vazopresör ajan olarak dopamin'in sadece seçilmiş vaka grubunda (örn. düşük taşiaritmi riski olan hastalar ve kesin/rölatif bradikardi durumlarında) kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</p> <p>10. Renal koruma için düşük doz dopamin kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).</p> <p>11. Yeterli sıvı yüklemesine ve vazopresör ajan kullanımına rağmen ısrarlı hipoperfüzyon bulguları gösteren hastalarda dobutamin kullanımının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi). Açıklamalar: Eğer uygulanmaya başlarsa doz perfüzyon hedeflenerek ayarlanmalı ve hipotansiyon artarsa veya aritmi gelişirse doz azaltılmalı veya ajan kesilmelidir.</p> <p>12. Vazopresör gereksinimi olan tüm hastalara koşullar uygun olur olmaz arter kanülü yerleştirilmesi gerektiğini düşünüyoruz (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).</p>

<p><b>H. KORTİKOSTEROİDLER</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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).</li> <li>2. Hidrokortizon alması gereken septik şoklu erişkin hasta grubunu belirlemede ACTH stimülasyon testi kullanılmamalıdır (grade 2 B).</li> <li>3. Steroid tedavisi alan hastalarda vazopresör ihtiyacı ortadan kalktığında steroid azaltılmalıdır (grade 2D).</li> <li>4. Kortikosteroidler sepsis tedavisinde şok olmadığı sürece kullanılmamalıdır (grade 1D).</li> <li>5. 5. Düşük doz hidrokortizon verildiğinde, devamlı infüzyon kullanmayı önermekteyiz (grade 2D).</li> </ol>	<p><b>H. KORTİKOSTEROİDLER</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eğer yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopresör tedavisi hemodinamik stabiliteyi sağlarsa septik şok tedavisinde İV hidrokortizon'un uygun olmadığını düşünüyoruz. Eğer hemodinamik stabilite sağlanamazsa günde 200 mg dozunda İV hidrokortizon'un uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</li> </ol>
<p><b>I. KAN ÜRÜNLERİ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Doku hipoperfüzyonu ortadan kalktığında; miyokardiyal iskemide, ciddi hipoksemi, akut kanama veya iskemik koroner arter hastalığı gibi hafifletici nedenlerin olmadığı erişkin hastalarda hemoglobin konsantrasyonu &lt;7.0 g/dL'e düştüğünde hedef hemoglobin konsantrasyonu olan 7.0-9.0 g/dL'e ulaşmak için eritrosit transfüzyonunu önermekteyiz (grade 1B).</li> <li>2. Ağır sepsis ilişkili anemide spesifik tedavi olarak eritropoietin kullanılmamalıdır (grade 1B).</li> <li>3. Kanaması olmayan veya invaziv bir girişim planlanmayan hastalarda pıhtılaşmayla ilgili anormal laboratuvar değerlerini düzeltmek için taze donmuş plazma kullanılmamalıdır (grade 2D).</li> <li>4. Ağır sepsis ve septik şokta tedavide antitrombin uygulanmamalıdır (grade 1B).</li> <li>5. Ağır sepsisli hastalarda platelet seviyesi <math>\leq 10,000 \text{ mm}^3</math> (<math>10 \times 10^9/\text{L}</math>) olduğunda belirgin bir kanama olmasa dahi veya önemli oranda kanama riski varken platelet seviyesi <math>\leq 20,000 \text{ mm}^3</math> (<math>20 \times 10^9/\text{L}</math>) olduğunda profilaktik olarak platelet verilir. Aktif kanama, cerrahi veya invaziv işlem durumlarında daha yüksek platelet seviyesi (<math>\geq 50,000 \text{ mm}^3</math> (<math>50 \times 10^9/\text{L}</math>)) sağlanmalıdır (grade 2D).</li> </ol>	<p><b>I. KAN ÜRÜNLERİ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Miyokard iskemisi, şiddetli hipoksemi veya akut kanama gibi durumlar olmadıkça eritrosit transfüzyonunun yalnız hemoglobin düzeyi 7.0 g/dL altına düşünce yapılmasını öneriyoruz (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).</li> <li>6. Sepsise bağlı anemi tedavisinde eritropoietin uygulamasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li> <li>7. Kanama veya planlı invazif girişim olmadıkça pıhtılaşma abozukluklarının düzeltilmesinde taze donmuş plazma kullanılmasının uygun olmayacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).</li> <li>8. Belirgin bir kanama olmasa dahi trombosit düzeyi <math>&lt; 10,000/\text{mm}^3</math> (<math>10 \times 10^9/\text{L}</math>) olduğunda veya hastada belirgin kanama riski olduğunda düzey <math>&lt; 20,000/\text{mm}^3</math> (<math>20 \times 10^9/\text{L}</math>) olduğunda profilaktik trombosit transfüzyonunun uygun olacağını düşünüyoruz. Aktif kanama, cerrahi veya invazif işlem gereksiniminde daha yüksek trombosit düzeyleri (<math>\geq 50,000/\text{mm}^3</math> (<math>50 \times 10^9/\text{L}</math>)) önerilmektedir (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).</li> </ol>
<p><b>J. İMMÜNGLOBÜLİNLER</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ağır sepsis ve septik şoklu yetişkin hastalarda intravenöz immünglobulin kullanılmamalıdır (grade 2B).</li> </ol>	<p><b>J. İMMÜNGLOBÜLİNLER</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sepsis ve septik şok hastalarında İV immünglobülinlerin kullanılmasının uygun olmadığını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</li> </ol>
	<p><b>K. KANIN PURİFİKASYONU</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kan purifikasyon tekniklerinin kullanımı ile ilgili herhangi bir önerimiz yoktur.</li> </ol>
	<p><b>L. ANTİKOAGÜLAN AJANLAR</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Sepsis ve septik şok tedavisinde antitrombin kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li> <li>4. Sepsis veya septik şok tedavisinde trombomodulin veya heparin kullanımı ile ilgili herhangi bir önerimiz yoktur.</li> </ol>

<p><b>M. MEKANİK VENTİLASYON</b></p>	<p><b>M. MEKANİK VENTİLASYON</b></p>
--------------------------------------	--------------------------------------

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hedef tidal hacim sepsis ilişkili ARDS'de tahmini vücut ağırlığına göre 6mL/kg'dır (grade 1A, 12 mL/kg ile karşılaştırıldığında).</li> <li>2. ARDS'li hastalarda ölçülen plato basıncı ve pasif olarak inspiriyum yapan akciğerde başlangıç üst limit plato basıncı hedefi <math>\leq 30</math> cmH<sub>2</sub>O olmalıdır (grade 1B).</li> <li>3. Pozitif end-ekspiratuar basınç (PEEP) ekspiriyum sonunda alveolar kollapsı (atelektotravma) önlemek için uygulanır (grade 1B).</li> <li>4. Sepsis ilişkili orta veya ağır ARDS'de düşük PEEP seviyelerinden daha çok yüksek PEEP değerlerine dayalı strateji kullanılır (grade 2C).</li> <li>5. Ağır refrakter hipoksemisi olan sepsisli hastalarda rekruitment manevraları uygulanır (grade 2C).</li> <li>6. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı <math>\leq 100</math> mm Hg olan sepsis ilişkili ARDS'li hastalarda pron pozisyon uygulanır (grade 2B).</li> <li>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).</li> <li>8. Noninvasiv maske ventilasyonu (NIV) sepsis-ilişkili ARDS hastalarının çok az bir kısmında NIV'un yararlarının risklerinden daha önemli olduğu ve dikkatlice belirlendiği hasta grubunda kullanılır (grade 2B).</li> <li>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 ventilatuar ve ekspiriyum sonu basınç ihtiyacı; ve e) yüz maskesi veya nazal kanül ile güvenli bir şekilde sağlanabilecek düşük FiO<sub>2</sub> ihtiyacı. Spontan solunum denemeleri başarılı ise hastanın ekstübasyonu değerlendirilmelidir.</li> <li>10. Sepsis-ilişkili ARDS'li hastalarda rutin pulmoner arter kateterizasyonu önerilmemektedir (grade 1A).</li> <li>11. Doku hipoperfüzyonu bulguları olmayan yerleşmiş sepsis-ilişkili ARDS'si olan hastalarda liberal sıvı tedavisinden daha çok konservatif sıvı stratejisi tercih edilmelidir (grade 1C).</li> <li>12. Sepsis-ilişkili ARDS'de bronkospazm gibi spesifik endikasyonların olmaması durumunda tedavide beta 2-agonistler kullanılmamalıdır (grade 1B).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>16. Sepsis ilişkili akut respiratuar distres sendromu (ARDS) tanılı erişkin hastalarda hedef tidal hacim olarak 12 mL/kg ile karşılaştırıldığında tahmini vücut ağırlığına göre 6mL/kg tidal hacim uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).</li> <li>17. Sepsis ilişkili şiddetli ARDS tanılı erişkin hastalarda daha yüksek değerler ile karşılaştırıldığında plato basınçlarının 30 cmH<sub>2</sub>O üst limiti ile sınırlandırılmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li> <li>18. Sepsis ilişkili orta derecede-şiddetli ARDS tanılı erişkin hastalarda düşük pozitif end-ekspiratuar basınç (PEEP) ile karşılaştırıldığında daha yüksek PEEP uygulamasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li> <li>19. Sepsis ilişkili şiddetli ARDS tanılı erişkin hastalarda rekruitment manevralarının kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li> <li>20. Sepsis ilişkili ARDS tanılı ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı <math>&lt; 150</math> olan erişkin hastalarda supin ile karşılaştırıldığında pron pozisyon uygulamasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li> <li>21. Sepsis ilişkili ARDS tanılı erişkin hastalarda yüksek-frekanslı osilatuar ventilasyonun kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li> <li>22. Sepsis ilişkili ARDS tanılı hastalarda noninvasiv ventilasyon uygulaması ile ilgili herhangi bir önerimiz yoktur.</li> <li>23. Sepsis ilişkili ARDS tanılı ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı <math>&lt; 150</math> olan erişkin hastalarda <math>\leq 48</math> saat süreli kas gevşetici ajanların kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li> <li>24. Sepsis ilişkili ARDS tanısı kanıtlanmış ve doku hipoperfüzyonu bulguları olmayan hastalarda akonservatif sıvı stratejisinin uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li> <li>25. Bronkospazm olmayan sepsis ilişkili ARDS tanılı hastaların tedavisinde <math>\beta</math>-2 agonist kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li> <li>26. Sepsis ilişkili ARDS tanılı hastalarda pulmoner arter kateterinin rutin uygulanmasını önermiyoruz (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).</li> <li>27. ARDS olmayan sepsis ilişkili solunum yetersizliği tanılı erişkin hastalarda yüksek tidal hacimlerle karşılaştırıldığında dah adüşük tidal hacim uygulamasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</li> <li>28. Mekanik ventilasyon desteği uygulanan sepsis tanılı hastalarda aspirasyon riskinin azaltılması ve ventilatör-ilişkili pnömoni gelişiminin önlenmesi için yatak başının 30-45 derece kaldırılmasını öneriyoruz (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi).</li> <li>29. Mekanik ventilasyon desteği uygulanan ve weaning için uygun olan sepsis tanılı hastalarda spontan solunum denemelerinin uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).</li> <li>30. Sepsis ilişkili solunum yetersizliği olan, mekanik ventilasyon desteği uygulanan ve weaning'i tolere edebilecek olan hastalarda bir weaning protokolü uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li> </ol>
<p><b>N. SEDASYON VE ANALJEZİ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mekanik olarak ventile edilen sepsisli hastalarda devamlı veya aralıklı sedasyon belirli bir titrasyon dozunu hedefleyerek minimize edilmelidir (grade 1B).</li> <li>2. Septik hastalarda ARDS'nin olmaması durumunda mümkün ise uzamış nöromusküler blokaj riskinden</li> </ol>	<p><b>N. SEDASYON VE ANALJEZİ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Mekanik ventilasyon desteği uygulanan sepsis hastalarında devamlı veya aralıklı sedasyon verilmesi spesifik titrasyon hedefleri kullanılarak en aza indirilmelidir (BPS).</li> </ol>

<p>ötürü nöromusküler bloke edici ajanlardan (NMBA) sakınılmalıdır (grade 1C).</p> <p>3. Erken sepsis-ilişkili ARDS hastalarında ve PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> &lt;150 mm Hg olan hastalarda NMBA uygulaması 48 saati geçmemelidir (grade 2C).</p>	
---	--

<p><b>O. GLUKOZ KONTROLÜ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ağır sepsisli YB hastalarında kan şekeri yönetiminde protokolize edilmiş yaklaşım; iki ardışık kan şekeri seviyesinin &gt;180 mg/dL olduğunda insülin uygulamasına başlanması şeklindedir. Bu protokolize edilmiş yaklaşım kan şekerinde ≤110 mg/dL'den ziyade ≤180 mg/dL seviyesini hedeflemektedir (grade 1A).</li> <li>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).</li> <li>3. Kapiller kandan bakılan glukoz değerlerinin tam olarak arteriyel kan glukoz değerlerini veya plazma glukoz değerlerini yansıtmadığı göz önünde bulundurularak yorumlanması yapılmalıdır (UG).</li> </ol>	<p><b>O. GLUKOZ KONTROLÜ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Sepsis tanılı YB hastalarının kan glukoz düzeyi kontrolünde, peşpeşe iki kan glukoz düzeyi &gt; 180 mg/dL olduğunda insülin başlanmasını hedefleyen bir protokol yaklaşımını öneriyoruz. Bu yaklaşım ile üst kan glukoz düzeyi olarak ≤110 mg/dL yerine ≤180 mg/dL hedeflenmelidir (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).</li> <li>6. İnsülin infüzyonu uygulanan hastalarda, kan glukoz düzeyleri ve insülin infüzyon hızı stabil hale gelene kadar her 1-2 saatte, sonrasında ise her 4 saatte bir kan glukoz düzey ölçümü yapılmasını öneriyoruz (BPS).</li> <li>7. Hasta başında kapiller kandan elde edilen örneklerle yapılan glukoz düzeyi ölçümleri arteriyel kan veya plazma glukoz düzeylerini doğru olarak yansıtmayabileceğinden dikkatle değerlendirilmelidir (BPS).</li> <li>8. Eğer hastalarda arter kanülü mevcutsa, hasta başında glukoz ölçüm cihazlarıyla yapılan ölçümlerde kapiller kan yerine arter kanı kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</li> </ol>
<p><b>P. RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ağır sepsisli ve akut renal yetmezlikli hastalarda devamlı replasman tedavisi ile aralıklı hemodiyaliz birbirine eşittir (grade 2B).</li> <li>2. Hemodinamik olarak stabil olmayan septik hastalarda sıvı yönetimini kolaylaştırmak için devamlı tedavi yöntemi kullanılmalıdır (grade 2D).</li> </ol>	<p><b>P. RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Sepsis ve akut böbrek yetersizliği olan hastalarda devamlı veya aralıklı renal replasman tedavisinin (RRT) uygulanabileceğini düşünüyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li> <li>5. Hemodinamik açıdan anstabil olan septik hastalarda sıvı dengesinin korunmasına yardımcı olacağı için devamlı tedavilerin daha uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).</li> <li>6. Sepsis ve akut böbrek yetersizliği olan hastalarda diyaliz için diğer kesin endikasyonlar olmadıkça sadece kreatinin yüksekliği veya oligüri için RRT'ye başlanmasının uygun olmadığını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</li> </ol>
<p><b>Q. BİKARBONAT TEDAVİSİ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipoperfüzyon-ilişkili laktik asidemisi olan, ≥7.15 pH'lı hastalarda hemodinamik iyileşme veya vazopresör ihtiyacını azaltma maksatlı sodyum bikarbonat tedavisi kullanılmamalıdır (grade 2B).</li> </ol>	<p><b>Q. BİKARBONAT TEDAVİSİ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipoperfüzyon-ilişkili laktik asidemisi ve pH düzeyi ≥7.15 olan hastalarda hemodinamik iyileşme veya vazopresör gereksinimini azaltmak amacıyla sodyum bikarbonat tedavisi uygulanmasını önermiyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li> </ol>
<p><b>R. VENÖZ TROMBOEMBOLİ (VTE) PROFİLAKSİSİ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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 &lt;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.</li> <li>2. Ağır sepsisli hastalar mümkün ise farmakolojik tedavi ve aralıklı pnömatik kompresyon cihazlarının kombinasyonu ile tedavi edilmelidir (grade 2C).</li> <li>3. Trombositopeni, ciddi koagülopati, aktif kanama, yakın</li> </ol>	<p><b>R. VENÖZ TROMBOEMBOLİ (VTE) PROFİLAKSİSİ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Herhangibir kontraendikasyon olmadıkça venöz tromboemboli (VTE) için farmakolojik profilaksi (anfraksiyone heparin [UFH] veya düşük-molekül ağırlıklı heparin [LMWH]) uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li> <li>6. LMWH kullanımı için kontraendikasyon yoksa VTE profilaksisi için UFH yerine LMWH kullanılmasını öneriyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li> <li>7. Uygun olduğunda farmakolojik ve mekanik profilaksinin birlikte kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</li> <li>8. Farmakolojik profilaksi kontraendike olduğunda mekanik VTE profilaksisinin uygun olacağını</li> </ol>

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 kalktığında farmakoprofilaksiye başlanmalıdır (grade 2C).	düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
---	--

<b>S. STRES ÜLSER PROFİLAKSİSİ</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Kanama risk faktörlerine sahip ağır sepsis/septik şoktaki hastalarda stres ülser profilaksisi olarak H2 blokörler veya proton pompa inhibitörleri kullanılmalıdır (grade 1B).</li><li>2. Stres ülser profilaksisinde H2RA'dan daha çok proton pompa inhibitörleri tercih edilmelidir (grade 2D).</li><li>3. Risk faktörü olmayan hastalarda profilaksi verilmemelidir (grade 2B).</li></ol>	<b>S. STRES ÜLSER PROFİLAKSİSİ</b> <ol style="list-style-type: none"><li>4. Gastrointestinal (Gİ) kanama için risk faktörleri taşıyan sepsis veya septik şok hastalarında stres ülser profilaksisi uygulanmasını öneriyoruz (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi).</li><li>5. Stres ülser profilaksisi endike olduğunda proton pompa inhibitörleri veya histamin-2 reseptör antagonistlerinin kullanılabilirliğini düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</li><li>6. Gİ kanama için risk faktörleri olmayan hastalarda stres ülser profilaksisi önermiyoruz (BPS).</li></ol>
<b>T. NÜTRİSYON</b> <ol style="list-style-type: none"><li>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).</li><li>2. İlk haftada alması gereken kalorinin tamamını vermektten sakınılmalı, düşük doz nütrisyon önerisinden biraz daha fazla bir kaloriye ulaşılmalı (örn. günlük 500 kalorinin üstünde), tolere ettiği sürece kalori miktarı artırılmalıdır (grade 2B).</li><li>3. Ağır sepsis/septik şok teşhisinden sonraki ilk 7 günde intravenöz glukoz ve enteral nütrisyon, tek başına total parenteral nütrisyonu (TPN) veya parenteral nütrisyon ile enteral nütrisyonun kombinasyonuna tercih edilmelidir (grade 2B).</li><li>4. Ağır sepsisli hastalarda spesifik immünomodülasyon ajanları içeren beslenme türü yerine spesifik immünomodülasyon ajanları içermeyen beslenme türü kullanılmalıdır (grade 2C).</li><li>5. Ağır sepsis tedavisinde İV selenyum kullanılmamalıdır (grade 2C).</li></ol>	<b>T. NÜTRİSYON</b> <ol style="list-style-type: none"><li>13. Enteral yoldan destek uygulanabilecek olan sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında erken parenteral nütrisyon veya enteral nütrisyonu parenteral nütrisyon eklenmesini önermiyoruz (erken enteral nütrisyon başlanmasını öneriyoruz) (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li><li>14. Erken enteral nütrisyon desteğinin uygun olmadığı sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında yatışlarının ilk 7 gününde tek başına veya enteral nütrisyonu eklenmesi şeklinde parenteral nütrisyon önermiyoruz (İV glukoz başlanmasını ve enteral nütrisyonu tolere etmesi durumunda enteral nütrisyonu geçilmesini öneriyoruz) (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li><li>15. Enteral yoldan nütrisyon desteği uygulanabilen sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında tam açlık veya yalnız İV glukoz yerine enteral nütrisyonu erken dönemde başlanmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</li><li>16. Sepsis veya septik şok hastalarında erken trofik/hipokalorik veya erken tam doz enteral nütrisyon desteğinin uygun olacağını; eğer başlangıç stratejisi olarak trofik/hipokalorik nütrisyon uygulanırsa hastanın toleransına göre nütrisyonun artırılmasının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</li><li>17. Sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında immünsupleman olarak omega-3 yağ asitlerinin uygulanmasını önermiyoruz (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi).</li><li>18. Sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında gastrik rezidü hacminin rutin olarak takibinin uygun olmadığını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi). Ancak enteral nütrisyonu intoleransı olan veya yüksek aspirasyon riski taşıyan hastalarda gastrik rezidü ölçümünün uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi). Açıklamalar: Bu öneri cerrahi olmayan sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastaları için geçerlidir.</li><li>19. Sepsis veya septik şok tanılı ve enteral nütrisyonu intoleransı olan yoğun bakım hastalarında prokinetik</li></ol>

	<p>ajan kullanımının uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</p> <p>20. Sepsis veya septik şok tanılı, enteral nütrisyona intoleransı olan veya yüksek aspirasyon riski taşıyan yoğun bakım hastalarında post-pilorik beslenme tüplerinin yerleştirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</p> <p>21. Sepsis ve septik şok tedavisinde İV selenyum kullanılmasını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</p> <p>22. Sepsis ve septik şok tedavisinde arjinin kullanımının uygun olmadığını düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</p> <p>23. Sepsis ve septik şok tedavisinde glutamin kullanımını önermiyoruz (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</p> <p>24. Sepsis veya septik şok tedavisinde karnitin kullanımı ile ilgili herhangi bir önerimiz yoktur.</p>
<p><b>U. HASTA BAKIM HEDEFLERİNİ OLUŞTURMA</b></p> <p>1. Hasta bakım hedefleri ve prognoz hakkında hasta ve hasta yakınları ile görüşülmelidir (grade 1B).</p> <p>2. Uygun olduğu yerde palyatif bakım ilkelerini kullanarak hasta bakım hedefleri, tedavinin ve yaşam-sonu bakım planının içine dahil edilmelidir (grade 1B):</p> <p>3. YB'a yatıştan sonraki ilk 72 saati geçmeyecek şekilde, mümkün olan en erken zamanda tedbir hedefleri belirlenmelidir (grade 2C).</p>	<p><b>U. HASTA BAKIM HEDEFLERİNİ OLUŞTURMA</b></p> <p>4. Hasta bakım hedefleri ve prognoz hakkında hasta ve hasta yakınları ile görüşülmesini öneriyoruz (BPS).</p> <p>5. Uygun olduğu zaman, hasta bakım hedefleri palyatif bakım ilkelerini kullanarak tedavinin ve yaşam-sonu bakım planının içerisine dahil edilmelidir (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).</p> <p>6. YB'a yatıştan sonraki ilk 72 saati geçmeyecek şekilde, mümkün olan en erken zamanda hasta bakım hedeflerinin belirlenmesinin önemli olduğunu düşünüyoruz (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).</p>

Alındığı tarih: 2 Ocak 2017

Yayına kabul edildiği tarih: 6 Ocak 2017

Online yayınlanma tarihi: 18 Ocak 2017

## Referanslar

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315(8):801–810
2. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al (2016) Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315(8):775–787
3. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315(8):762–774
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 29(7):1303–1310



5. Dellinger RP (2003) Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 31(3):946–955
6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348(16):1546–1554
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31(4):1250–1256
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39(2):165–228
9. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41(2):580–637
10. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32(3):858–873
11. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36(1):296–327
12. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36(1):296–327
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 64(4):395–400
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336(7650):924–926
15. Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA (2015) Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol* 68(5):597–600
16. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345(19):1368–1377
17. Peake SL, Delaney A, Bailey M et al (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371(16):1496–1506
18. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370(18):1683–1693

19. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS et al (2015) Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 372(14):1301–1311
20. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR et al (2010) The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 38(2):367–374
21. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS et al (2015) Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* 43(1):3–12
22. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M et al (2014) Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 40(12):1795–1815
23. Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A (2016) Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 42(3):324–332
24. Monnet X, Marik P, Teboul JL (2016) Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 42(12):1935–1947
25. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL et al (2015) Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: a global inception cohort study. *Intensive Care Med* 41(9):1529–1537
26. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28(8):2729–2732
27. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C (2005) Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33(4):780–786
28. Thoof A, Favory R, Salgado DR et al (2011) Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care* 15(5):R222
29. Asfar P, Meziani F, Hamel JF et al (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370(17):1583–1593
30. Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC et al (2016) Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 42(4):542–550
31. Levy B (2006) Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 12(4):315–321

32. Casserly B, Phillips GS, Schorr C et al (2015) Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 43(3):567–573
33. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ et al (2010) Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182(6):752–761
34. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S et al (2010) Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 303(8):739–746
35. Lyu X, Xu Q, Cai G, Yan J, Yan M (2015) Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 95(7):496–500
36. Tian HH, Han SS, Lv CJ et al (2012) The effect of early goal lactate clearance rate on the outcome of septic shock patients with severe pneumonia. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 24(1):42–45
37. Yu B, Tian HY, Hu ZJ et al (2013) Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 25(10):578–583
38. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J (2015) Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 41(10):1862–1863
39. Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, Badgett RG (2016) Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: a living systematic review. *J Crit Care* 36:43–48
40. Dellinger RP (2015) Foreword. The future of sepsis performance improvement. *Crit Care Med* 43(9):1787–1789
41. Murphy DJ, Ogbu OC, Coopersmith CM (2015) ICU director data: using data to assess value, inform local change, and relate to the external world. *Chest* 147(4):1168–1178
42. Black MD, Schorr C, Levy MM (2012) Knowledge translation and the multifaceted intervention in the intensive care unit. *Crit Care Med* 40(4):1324–1328
43. Gatewood MO, Wemple M, Greco S, Kritek PA, Durvasula R (2015) A quality improvement project to improve early sepsis care in the emergency department. *BMJ Qual Saf* 24(12):787–795
44. Hayden GE, Tuuri RE, Scott R et al (2016) Triage sepsis alert and sepsis protocol lower times to fluids and antibiotics in the ED. *Am J Emerg Med* 34(1):1–9

45. Jones SL, Ashton CM, Kiehne L et al (2015) Reductions in sepsis mortality and costs after design and implementation of a nurse-based early recognition and response program. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 41(11):483–491
46. Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP et al (2004) Sepsis change bundles: converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med* 32(11 Suppl):S595–S597
47. Damiani E, Donati A, Serafini G et al (2015) Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 10(5):e0125827
48. Rhodes A, Phillips G, Beale R et al (2015) The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med* 41(9):1620–1628
49. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R et al (2013) Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 56(6):790–797
50. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS (2001) Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 108(5):1169–1174
51. Pollack LA, van Santen KL, Weiner LM, Dudeck MA, Edwards JR, Srinivasan A (2016) Antibiotic stewardship programs in U.S. acute care hospitals: findings from the 2014 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. *Clin Infect Dis.* 63(4):443–449
52. Cardoso T, Carneiro A, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A (2010) Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care* 14(3):R83
53. De Sousa AG, Fernandes Junior CJ, Santos GPD et al (2008) The impact of each action in the Surviving Sepsis Campaign measures on hospital mortality of patients with severe sepsis/septic shock. *Einstein.* 6(3):323–327
54. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escosca-Ortega A et al (2013) De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 40(1):32-40. doi:10.1007/s00134-013-3077-7
55. Weiss CH, Persell SD, Wunderink RG, Baker DW (2012) Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors

mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis. *BMC Health Serv Res.* 12(1):1

56. Ferrer R, Artigas A, Suarez D et al (2009) Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 180(9):861–866

57. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34(6):1589–1596

58. Vaughn VM, Chopra V (2016) Revisiting the panculture. *BMJ Qual Saf.* doi:10.1136/bmjqs-2015-004821 (Epub ahead of print)

59. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA (1983) 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* 5(1):35–53

60. Li J, Plorde JJ, Carlson LG (1994) Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 32(11):2829–2831

61. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP et al (2013) A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis* 57(4):e22–e121

62. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA et al (2011) Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 52(9):e162–e193

63. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G et al (1998) Earlier positivity of central venous versus peripheral blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 36(1):105–109

64. Kaasch AJ, Rieg S, Hellmich M, Kern WV, Seifert H (2014) Differential time to positivity is not predictive for central line-related *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in routine clinical care. *J Infect* 68(1):58–61

65. Malgrange VB, Escande MC, Theobald S (2001) Validity of earlier positivity of central venous blood cultures in comparison with peripheral blood cultures for diagnosing catheter-related bacteremia in cancer patients. *J Clin Microbiol* 39(1):274–278

66. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG et al (2008) Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care

Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 36(4):1330–1349

67. Mermel LA, Allon M, Bouza E et al (2009) Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49(1):1–45

68. Boyce JM, Nadeau J, Dumigan D et al (2013) Obtaining blood cultures by venipuncture versus from central lines: impact on blood culture contamination rates and potential effect on central line-associated bloodstream infection reporting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34(10):1042–1047

69. Beekmann SE, Diekema DJ, Huskins WC et al (2012) Diagnosing and reporting of central line-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33(9):875–882

70. Garcia RA, Spitzer ED, Beaudry J et al (2015) Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of blood cultures to determine effective interventions for increasing the yield of true-positive bacteremias, reducing contamination, and eliminating false-positive central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control* 43(11):1222–1237

71. Vincent JL, Brealey D, Libert N et al (2015) Rapid diagnosis of infection in the critically ill, a multicenter study of molecular detection in blood-stream infections, pneumonia, and sterile site infections. *Crit Care Med* 43(11):2283–2291

72. Makristathis A, Riss S, Hirschl AM (2014) A novel fluorescence in situ hybridization test for rapid pathogen identification in positive blood cultures. *Clin Microbiol Infect* 20(10):0760–0763

73. Tissari P, Zumla A, Tarkka E et al (2010) Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: an observational study. *Lancet* 375(9710):224–230

74. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al (2014) Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 42(8):1749–1755

75. Zhang D, Micek ST, Kollef MH (2015) Time to appropriate antibiotic therapy is an independent determinant of postinfection ICU and hospital lengths of stay in patients with sepsis. *Crit Care Med* 43(10):2133–2140

76. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S et al (2009) Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 35(5):871–881

77. Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M et al (2008) Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med* 36(5):1518–1522
78. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C et al (2006) Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care* 10(4):R111
79. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, Larone DH, Eachempati SR (2005) Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect*. 6(1):41–54
80. Barochia AV, Cui X, Vitberg D et al (2010) Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 38(2):668–678
81. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA et al (2010) Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 38(4):1045–1053
82. Kumar A (2016) Systematic bias in meta-analyses of time to antimicrobial in sepsis studies. *Crit Care Med* 44(4):e234–e235
83. Shirakura Y, Kuriyama A (2016) Timing of antibiotic administration in sepsis and septic shock: the impact that a meta-analysis does not depict. *Crit Care Med* 44(10):e1004
84. Kaasch AJ, Rieg S, Kuetscher J et al (2013) Delay in the administration of appropriate antimicrobial therapy in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a prospective multicenter hospital-based cohort study. *Infection* 41(5):979–985
85. Corona A, Bertolini G, Lipman J, Wilson AP, Singer M (2010) Antibiotic use and impact on outcome from bacteraemic critical illness: the BActeraemia Study in Intensive Care (BASIC). *J Antimicrob Chemother* 65(6):1276–1285
86. Giner AM, Kuster SP, Zbinden R, Ruef C, Ledergerber B, Weber R (2011) Initial management of and outcome in patients with pneumococcal bacteremia: a retrospective study at a Swiss university hospital, 2003-2009. *Infection* 39(6):519–526
87. Lin MY, Weinstein RA, Hota B (2008) Delay of active antimicrobial therapy and mortality among patients with bacteremia: impact of severe neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 52(9):3188–3194
88. Amaral AC, Fowler RA, Pinto R et al (2016) Patient and organizational factors associated with delays in antimicrobial therapy for septic shock. *Crit Care Med* 44(12):2145–2153

89. Funk DJ, Kumar A (2011) Antimicrobial therapy for life-threatening infections: speed is life. *Crit Care Clin* 27(1):53–76
90. Petitpas F, Guenezan J, Vendevre T, Scepti M, Oriot D, Mimoz O (2016) Use of intraosseous access in adults: a systematic review. *Crit Care* 20(1):102
91. Buck ML, Wiggins BS, Sesler JM (2007) Intraosseous drug administration in children and adults during cardiopulmonary resuscitation. *Ann Pharmacother* 41(10):1679–1686
92. Romanelli G, Cravarezza P, Group IIMS (1995) Intramuscular meropenem in the treatment of bacterial infections of the urinary and lower respiratory tracts. *J Antimicrob Chemother* 36(suppl A):109–119
93. Cormio L, Berardi B, Callea A et al (2002) Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: a prospective study of ciprofloxacin vs piperacillin/tazobactam. *BJU Int* 90(7):700–702
94. Barbhaiya RH, Knupp CA, Tenney J, Martin RR, Weidler DJ, Pittman KA (1990) Safety, tolerance, and pharmacokinetics of cefepime administered intramuscularly to healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 30(10):900–910
95. Kumar A, Ellis P, Arabi Y et al (2009) Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a five-fold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 136(5):1237–1248
96. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH (2000) The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 118(1):146–155
97. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L (2010) Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 54(11):4851–4863
98. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR (1980) Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 68(3):344–355
99. Mermel LA, Maki DG (1993) Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 119(4):270–272
100. Bow EJ, Evans G, Fuller J et al (2010) Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 21(4):e122–e150
101. Connolly S (2011) Clinical Practice Guidelines: Burn Patient Management. ACI Statewide Burn Injury Service. Chatswood, NSW, Australia: NSW Agency for Clinical Innovation



102. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T et al (2012) ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 18(Suppl 7):19–37

103. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al (2016) Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 63(5):e61–e111

104. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al (2011) Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 52(3):e18–e55

105. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al (2016) Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 62(4):e1–e50

106. Penack O, Becker C, Buchheidt D et al (2014) Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* 93(7):1083–1095

107. Penack O, Buchheidt D, Christopeit M et al (2011) Management of sepsis in neutropenic patients: guidelines from the infectious diseases

working party of the German Society of Hematology and Oncology.

*Ann Oncol* 22(5):1019–1029

108. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al (2010) Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect.* 11(1):79–109

109. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al (2014) Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 59(2):147–159

110. Micek ST, Welch EC, Khan J et al (2010) Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome in gram-negative sepsis: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda). 54(5):1742–1748

111. Pittet D, Monod M, Suter PM et al (1994) Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 220(6):751–758

112. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM et al (2001) Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis* 33(2):177–186
113. Green DL (2005) Selection of an empiric antibiotic regimen for hospital-acquired pneumonia using a unit and culture-type specific antibiogram. *J Intensive Care Med.* 20(5):296–301
114. Kaufman D, Haas CE, Edinger R, Hollick G (1998) Antibiotic susceptibility in the surgical intensive care unit compared with the hospital-wide antibiogram. *Arch Surg* 133(10):1041–1045
115. Kerremans JJ, Verbrugh HA, Vos MC (2012) Frequency of microbiologically correct antibiotic therapy increased by infectious disease consultations and microbiological results. *J Clin Microbiol* 50(6):2066–2068
116. Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L (2008) Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 36(4):283–290
117. Bai AD, Showler A, Burry L et al (2015) Impact of infectious disease consultation on quality of care, mortality, and length of stay in *Staphylococcus aureus* bacteremia: results from a large multicenter cohort study. *Clin Infect Dis* 60(10):1451–1461
118. Guo Y, Gao W, Yang H, Ma C, Sui S (2016) De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis. *Heart Lung* 45(5):454–459
119. Bernard GR, Vincent JL, Laterre P et al (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344(10):699–709
120. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA et al (2015) Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care* 19:319
121. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines (2013) IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 13(4):e1–e15
122. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R (2011) Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 46(3):261–270
123. Avni T, Levcovich A, Ad-El DD, Leibovici L, Paul M (2010) Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340:c241

124. Barajas-Nava LA, López-Alcalde J, Roqué i Figuls M, Solà I, Bonfill Cosp X (2013) Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD008738
125. Chelluri L, Jastremski MS (1987) Inadequacy of standard aminoglycoside loading doses in acutely ill patients. *Crit Care Med* 15(12):1143–1145
126. Pletz M, Bloos F, Burkhardt O et al (2010) Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Med* 36(6):979–983
127. Van Zanten AR, Polderman KH, van Geijlswijk IM, van der Meer GY, Schouten MA, Girbes AR (2008) Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care* 23(3):422–430
128. Blot S, Koulenti D, Akova M et al (2014) Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care* 18(3):1–12
129. Moore RD, Smith CR, Lietman PS (1984) Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *Am J Med* 77(4):657–662
130. Men P, Li HB, Zhai SD, Zhao RS (2016) Association between the AUC<sub>0-24</sub>/MIC ratio of vancomycin and its clinical effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 11(1):e0146224
131. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ (2004) Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 43(13):925–942
132. Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R et al (2013) Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents* 41(3):255–260
133. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ (1993) Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda). 37(5):1073–1081
134. Preston SL, Drusano GL, Berman AL et al (1998) Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 279(2):125–129

135. Drusano GL, Preston SL, Fowler C, Corrado M, Weisinger B, Kahn J (2004) Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J Infect Dis* 189(9):1590–1597
136. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr (1999) Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda). 43(3):623–629
137. Schentag JJ, Smith IL, Swanson DJ et al (1984) Role for dual individualization with cefmenoxime. *Am J Med* 77(6A):43–50
138. Crandon JL, Bulik CC, Kuti JL, Nicolau DP (2010) Clinical pharmacodynamics of cefepime in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda). 54(3):1111–1116
139. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ (2008) Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ( $T > MIC$ ) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 31(4):345–351
140. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS et al (2016) Continuous versus intermittent beta-lactam infusion in severe sepsis. a meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 194(6):681–691
141. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J (1996) Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 312(7027):338–344
142. Hatala R, Dinh T, Cook DJ (1996) Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124(8):717–725
143. Zelenitsky SA, Ariano RE (2010) Support for higher ciprofloxacin AUC 24/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection. *J Antimicrob Chemother* 65(8):1725–1732
144. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP et al (2003) High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 37(6):752–760
145. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J et al (2009) Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 49(3):325–327

146. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N et al (2013) Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother.* 19(3):365–380
147. Steinmetz T, Eliakim-Raz N, Goldberg E, Leibovici L, Yahav D (2015) Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 21(7):665–673
148. Mohamed AF, Karaikos I, Plachouras D et al (2012) Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother* 56(8):4241–4249
149. Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M (2003) Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother* 51(4):971–975
150. Pea F, Viale P (2009) Bench-to-bedside review: appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock—does the dose matter? *Crit Care* 13(3):214
151. Wang JT, Fang CT, Chen YC, Chang SC (2001) Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 47(2):246
152. Kumar A (2014) An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence* 5(1):80–97
153. Rhodes NJ, MacVane SH, Kuti JL, Scheetz MH (2014) Impact of loading doses on the time to adequate predicted beta-lactam concentrations in prolonged and continuous infusion dosing schemes. *Clin Infect Dis* 59(6):905–907
154. Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL (2007) Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 44:357–363
155. Yost RJ, Cappelletty DM, Bennett JH et al (2011) The retrospective cohort of extended-infusion piperacillin-tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study. *Pharmacotherapy.* 31(8):767–775
156. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ (2013) Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 56(2):272–282

157. Yusuf E, Spapen H, Piérard D (2014) Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: a narrative and systematic review. *J Crit Care* 29(6):1089–1095
158. Mah GT, Mabasa VH, Chow I, Ensom MH (2012) Evaluating outcomes associated with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother* 46(2):265–275
159. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J et al (2014) Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 14(6):498–509
160. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, Pimentel JM (2012) Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicrob Agents* 39(5):420–423
161. Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ (2015) Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients: a focus on antibiotics. *Pharmacotherapy*. 35(11):1063–1075
162. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M et al (2012) Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 142(1):30–39
163. Blot S, Koulenti D, Akova M et al (2014) Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care* 18(3):R99
164. Roberts JA, Paul SK, Akova M et al (2014) DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 58(8):1072–1083
165. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H et al (2010) Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 14(2):R53
166. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H (2008) Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 30(6):674–681
167. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D (2010) 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* 38(8):1651–1665

168. Kumar A, Zarychanski R, Light B et al (2010) Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with mono-therapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 38(9):1773–1785
169. Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD et al (2009) Beta-lactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda). 53(4):1386–1394
170. Delannoy PY, Boussekey N, Alfandari S et al (2012) Impact of combination therapy with aminoglycosides on the outcome of ICU-acquired bacteraemias. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31(9):2293–2299
171. Diaz-Martin A, Martinez-Gonzalez ML, Ferrer R et al (2012) Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care* 16(6):R223
172. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A et al (2010) Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 36(4):612–620
173. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G et al (2012) Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 307(22):2390–2399
174. Safdar N, Handelsman J, Maki DG (2004) Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 4(8):519–527
175. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L (2006) Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003344
176. Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM et al (2007) Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 35(6):1493–1498
177. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP et al (2004) Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 170:440–444

178. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR (1989) Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 87(5):540–546
179. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C et al (2012) Predictors of mortality in bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 55(7):943
180. Bass SN, Bauer SR, Neuner EA, Lam SW (2015) Impact of combination antimicrobial therapy on mortality risk for critically ill patients with carbapenem-resistant bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 59(7):3748–3753
181. Poulidakos P, Tansarli G, Falagas M (2014) Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Acinetobacter* infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33(10):1675–1685
182. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS (2014) Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 58(2):654–663
183. Hu Y, Li L, Li W et al (2013) Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents* 42(6):492–496
184. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, Falagas ME (2013)  $\beta$ -lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus  $\beta$ -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 41(4):301–310
185. Stevens DL, Tanner MH, Winship J et al (1989) Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 321(1):1–7
186. Zimbelman J, Palmer A, Todd J (1999) Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J*. 18(12):1096–1100
187. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L (2003)  $\beta$ -lactam monotherapy versus  $\beta$ -lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 326(7399):1111–1118



188. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 52(4):e56–e93
189. Gomes Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R (2010) De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD007934
190. Morel J, Casotto J, Jospé R et al (2010) De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care* 14(6):R225
191. Joung MK, Lee JA, Moon SY et al (2011) Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care* 15(2):R79
192. Leone M, Bechis C, Baumstarck K et al (2014) De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 40(10):1399–1408
193. Riccio LM, Popovsky KA, Hranjec T et al (2014) Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2,552 consecutive infections. *Surg Infect.* 15(4):417–424
194. Aarts MA, Brun-Buisson C, Cook DJ et al (2007) Antibiotic management of suspected nosocomial ICU-acquired infection: does prolonged empiric therapy improve outcome? *Intensive Care Med* 33(8):1369–1378
195. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, Van Wijngaarden E (2011) Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 53(1):42–48
196. Goossens H (2009) Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 15(Suppl 3):12–15
197. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290(19):2588–2598
198. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Chalmers JD, Hill AT (2011) Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia - a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 17(12):1852–1858

199. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G (2015) Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD007577
200. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB et al (2015) Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 372(21):1996–2005
201. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L (2013) Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection — 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 68(10):2183–2191
202. Rattan R, Allen CJ, Sawyer RG et al (2016) Patients with complicated intra-abdominal infection presenting with sepsis do not require longer duration of antimicrobial therapy. *J Am Coll Surg* 222(4):440–446
203. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC (2004) Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 164(15):1669–1674
204. Chaudhry ZI, Nisar S, Ahmed U, Ali M (2000) Short course of antibiotic treatment in spontaneous bacterial peritonitis: a randomized controlled study. *J Coll Physicians Surg Pak* 10(8):284–288
205. Jack L, Bal AM, Harte S, Collier A (2016) International guidelines: the need to standardize the management of candidaemia. *Infect Dis (Lond)*. 48(11-12):779–781
206. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al (2015) Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 132(15):1435–1486
207. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al (2015) 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 36(44):3075–3128
208. Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA et al (2011) Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: a single-site study. *Am J Respir Crit Care Med* 184(6):680
209. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M et al (2015) Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of  
invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 60(3):405–414

210. Hou TY, Wang SH, Liang SX, Jiang WX, Luo DD, Huang DH (2015) The screening performance of serum 1,3-beta-D-glucan in patients with invasive fungal diseases: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 10(7):e0131602
211. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M et al (2012) Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 55(5):651–662
212. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G (2012) An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 38(6):940–949
213. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P (2013) Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock — a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 17(6):R291
214. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P et al (2015) Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 19(96):v–xxv, 1–236
215. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P (2013) Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 13(5):426–435
216. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL et al (2013) Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*. 8(9):530–540
217. De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al (2016) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 16(7):819–827
218. Lesprit P, Landelle C, Girou E, Brun-Buisson C (2010) Reassessment of intravenous antibiotic therapy using a reminder or direct counselling. *J Antimicrob Chemother* 65(4):789–795
219. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A (2016) Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 22(12):960–967
220. Schuetz P, Kutz A, Grolimund E et al (2014) Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial. *Int J Cardiol* 175(3):464–472

221. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld AB (2015) The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 21(5):474–481
222. Jimenez MF, Marshall JC (2001) Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 27:S49–S62
223. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D et al (2014) Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 18(3):R87
224. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H et al (2014) Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 18(2):1
225. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM (1996) Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 31(8):1142–1146
226. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO (2003) Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 85(8):1454–1460
227. Chao WN, Tsai CF, Chang HR et al (2013) Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 206(1):32–39
228. Buck DL, Vester-Andersen M, Møller MH, Danish Clinical Register of Emergency Surgery (2013) Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 100(8):1045–1049
229. Karvellas CJ, Abraldes JG, Zepeda-Gomez S et al (2016) The impact of delayed biliary decompression and antimicrobial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther* 44(7):755–766
230. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO et al (2011) Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364(26):2483–2495
231. Acheampong A, Vincent JL (2015) A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 19:251
232. Brotfain E, Koyfman L, Toledano R et al (2016) Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge. *Am J Emerg Med* 34(11):2122–2126
233. Mitchell KH, Carlbom D, Caldwell E, Leary PJ, Himmelfarb J, Hough

CL (2015) Volume overload: prevalence, risk factors, and functional outcome in survivors of septic shock. *Ann Am Thorac Soc.* 12(12):1837–1844

234. De Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM et al (2015) Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 30(1):97–101

235. Malbrain ML, Marik PE, Witters I et al (2014) Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 46(5):361–380

236. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M (2012) Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 308(15):1566–1572

237. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A et al (2014) Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 161(5):347–355

238. Young P, Bailey M, Beasley R et al (2015) Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 314(16):1701–1710

239. Finfer S, Norton R, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J (2004) The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox Sang* 87(Suppl 2):123–131

240. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S (2011) The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 39(2):386–391

241. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A et al (2015) Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 41(9):1561–1571

242. Xu JY, Chen QH, Xie JF et al (2014) Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care* 18(6):702

243. Uhlig C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, de Abreu MG (2014) Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 18(1):R10

244. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ (2014) Randomised trials

of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 349:g4561

245. Jiang L, Jiang S, Zhang M, Zheng Z, Ma Y (2014) Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One* 9(12):e114666
246. Boldt J, Heesen M, Muller M, Pabsdorf M, Hempelmann G (1996) The effects of albumin versus hydroxyethyl starch solution on cardiorespiratory and circulatory variables in critically ill patients. *Anesth Analg* 83(2):254–261
247. Boldt J, Heesen M, Welters I, Padberg W, Martin K, Hempelmann G (1995) Does the type of volume therapy influence endothelial-related coagulation in the critically ill? *Br J Anaesth* 75(6):740–746
248. Boldt J, Muller M, Heesen M, Heyn O, Hempelmann G (1996) Influence of different volume therapies on platelet function in the critically ill. *Intensive Care Med* 22(10):1075–1081
249. Caironi P, Tognoni G, Masson S et al (2014) Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 370(15):1412–1421
250. Haase N, Perner A, Hennings LI et al (2013) Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 346:f839
251. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D et al (2016) How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 35:75–83
252. Day NP, Phu NH, Bethell DP et al (1996) The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 348(9022):219–223
253. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL (2003) Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 31(6):1659–1667
254. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F (1993) Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 103(6):1826–1831
255. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X (2000) Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 28(8):2758–2765
256. Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, Lambert H, Larcan A (1990) Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen-metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 98(4):949–953

257. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C et al (1997) Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 23(3):282–287
258. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, Yang Y, Zheng RQ (2002) Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 23(7):654–658
259. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, Armstrong IR, Grant IS (1991) Adrenaline in treatment of septic shock: effects on hemodynamics and oxygen-transport. *Intensive Care Med* 17(1):36–39
260. Moran JL, O’Fathartaigh MS, Peisach AR, Chapman MJ, Leppard P (1993) Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis. *Crit Care Med* 21(1):70–77
261. Yamazaki T, Shimada Y, Taenaka N, Oshumi H, Takezawa J, Yoshiya I (1982) Circulatory responses to afterloading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 10(7):432–435
262. Regnier B, Rapin M, Gory G, Lemaire F, Teisseire B, Harari A (1977) Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 3(2):47–53
263. Beck GCh, Brinkkoetter P, Hanusch C et al (2004) Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care* 8(6):485–491
264. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A (2015) Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10(8):e0129305
265. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A et al (2008) A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34(12):2226–2234
266. Landry DW, Levin HR, Gallant EM et al (1997) Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 95(5):1122–1125
267. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR (2002) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96(3):576–582
268. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H et al (2003) Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 107(18):2313–2319

269. Lauzier F, Levy B, Lamarre P, Lesur O (2006) Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 32(11):1782–1789
270. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA (2001) The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 27(8):1416–1421
271. Malay MB, Ashton RC, Landry DW, Townsend RN (1999) Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 47(4):699–703
272. O'Brien A, Clapp L, Singer M (2002) Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 359(9313):1209–1210
273. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D (2003) Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 31(6):1752–1758
274. Russell JA, Walley KR, Singer J et al (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358(9):877–887
275. Dunser MW, Mayr AJ, Tur A et al (2003) Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med* 31(5):1394–1398
276. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N et al (2016) Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 316(5):509–518
277. Albanese J, Leone M, Delmas A, Martin C (2005) Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 33(9):1897–1902
278. Morelli A, Ertmer C, Lange M et al (2008) Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth* 100(4):494–503
279. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S et al (2009) Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 13(4):R130
280. Zhou F, Mao Z, Zeng X et al (2015) Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 11:1047–1059
281. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL (2012) Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 40(3):725–730



282. De Backer D, Biston P, Devriendt J et al (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 362(9):779–789
283. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL et al (1984) Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 100:483–490
284. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 333(16):1025–1032
285. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D (1994) Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 330(24):1717–1722
286. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D et al (2004) Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 32(9):1928–1948
287. Annane D, Vignon P, Renault A et al (2007) Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 370(9588):676–684
288. ProCess Investigators, Yealy DM, Kellum JA et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370(18):1683–1693
289. ARISE Investigators, Anzics Clinical Trials Group, Peake SL et al (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371(16):1496–1506
290. Barton P, Garcia J, Kouatli A et al (1996) Hemodynamic effects of IV milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 109(5):1302–1312
291. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM et al (2006) Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med* 34(9):2287–2293
292. Morelli A, De Castro S, Teboul JL et al (2005) Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 31(5):638–644
293. Gordon AC, Perkins GD, Singer M et al Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1609409
294. Cohn JN (1967) Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods. *JAMA* 199(13):118–122

295. Hollenberg SM, Parrillo JE (1997) Shock. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD et al (eds) Harrison's principles of internal medicine, 14th edn. McGraw-Hill, New York, pp 214–222
296. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ (2002) Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care* 6(3):199–204
297. Gu WJ, Wu XD, Wang F, Ma ZL, Gu XP (2016) Ultrasound guidance facilitates radial artery catheterization: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Chest* 149(1):166–179
298. O'Horo JC, Maki DG, Krupp AE, Safdar N (2014) Arterial catheters as a source of bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 42(6):1334–1339
299. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE et al (2009) Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 301(22):2362–2375
300. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A (1998) Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 26(4):645–650
301. Briegel J, Forst H, Haller M et al (1999) Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 27(4):723–732
302. Sprung CL, Annane D, Keh D et al (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358(2):111–124
303. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar SR (2009) Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 49(1):93–101
304. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y (2015) Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*

12:CD002243

305. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, van der Horst IC, Keus

F (2015) Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 41(7):1220–1234

306. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288(7):862–871

307. Briegel J, Sprung CL, Annane D et al (2009) Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med* 35(12):2151–2156

308. Allolio B, Dorr H, Stuttmann R, Knorr D, Engelhardt D, Winkelmann W (1985) Effect of a single bolus of etomidate upon 8 major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol* 22(3):281–286

309. Jabre P, Combes X, Lapostolle F et al (2009) Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374(9686):293–300

310. Oppert M, Schindler R, Husung C et al (2005) Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 33(11):2457–2464

311. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Güven M, Kelestimur F, Tutuû A (2002) Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 6(3):251–259

312. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S et al (2003) 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* 167(4):512–520

313. Huh JW, Choi H-S, Lim C-M et al (2011) Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: a pilot study comparing 3 days with 7 days. *Respirology* 16(7):1088–1095

314. Keh D, Trips E, Marx G et al (2016) Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: the HYPRESS randomized clinical trial. *JAMA* 316(17):1775–1785

315. Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S et al (2007) Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients. *Intensive Care Med* 33(4):730–733

316. Holst LB, Haase N, Wetterslev J et al (2014) Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371(15):1381–1391
317. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG et al (2002) Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 288(22):2827–2835
318. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM et al (1999) Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 27(11):2346–2350
319. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A et al (2009) Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus.* 7(2):132–137
320. British Committee for Standards in Haematology (2003) Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 122(1):10–23
321. Diedrich B, Remberger M, Shanwell A, Svahn BM, Ringdén O (2005) A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of  $10 \times 10^9$  per L versus  $30 \times 10^9$  per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transfusion.* 45(7):1064–1072
322. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T et al (2015) Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 162(3):205–213
323. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL et al (2001) Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19(5):1519–1538
324. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Llewelyn CA, Murphy MF, Wood EM, TOPPS Study Investigators (2014) Impact of prophylactic platelet transfusions on bleeding events in patients with hematologic malignancies: a subgroup analysis of a randomized trial. *Transfusion.* 54(10):2385–2393
325. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G et al (2013) A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 368(19):1771–1780
326. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K et al (2012) Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet* 380(9850):1309–1316
327. Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF et al (2002) A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem

cell transplant recipients: 10,000/L versus 20,000/microL trigger. *Biol Blood Marrow Transplant* 8(10):569–576

328. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P et al (2007) Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 35(12):2693–2701

329. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB 3rd (2013) Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD001090

330. Soares MO, Welton NJ, Harrison DA et al (2012) An evaluation of the feasibility, cost and value of information of a multicentre randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin for sepsis (severe sepsis and septic shock): incorporating a systematic review, meta-analysis and value of information analysis. *Health Technol Assess* 16(7):1–186

331. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A (2007) 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* 35(12):2686–2692

332. Pildal J, Gotzsche PC (2004) Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 39(1):38–46

333. Kreyrnann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S (2007) Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 35(12):2677–2685

334. Shankar-Hari M, Culshaw N, Post B et al (2015) Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 41(8):1393–1401

335. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA et al (2007) Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 146(3):193–203

336. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA (2013) Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41(9):2209–2220

337. Payen DM, Guilhot J, Launey Y et al (2015) Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multi-center randomized control trial. *Intensive Care Med* 41(6):975–984

338. Klein DJ, Foster D, Schorr CA, Kazempour K, Walker PM, Dellinger RP (2014) The EUPHRATES trial (evaluating the use of polymyxin B hemoperfusion in a randomized

controlled trial of adults treated for endotoxemia and septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 15:218

339. Livigni S, Bertolini G, Rossi C et al (2014) Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open*. 4(1):e003536

340. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Moller AM, Afshari A (2016) Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD005370

341. Warren BL, Eid A, Singer P et al (2001) High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286(15):1869–1878

342. Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D et al (2013) A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 41(9):2069–2079

343. Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S et al (2013) Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Intensive Care Med* 39(4):644–652

344. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S et al (2015) The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 43(3):511–518

345. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS et al (2012) Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 366(22):2055–2064

346. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al (1994) The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical-trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149(3):818–824

347. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD et al (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307(23):2526–2533

348. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338(6):347–354

349. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E et al (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 158(6):1831–1838

350. Brower RG, Matthay MA, Morris A et al (2000) 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* 342(18):1301–1308
351. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE et al (1999) Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 27(8):1492–1498
352. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui XZ, Natanson C (2002) Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 166(11):1510–1514
353. Burns KEA, Adhikari NK, Slutsky AS et al (2011) Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 6(1):e14623
354. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P (2009) Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 151(8):566–576
355. Marini JJ, Gattinoni L (2004) Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med* 32(1):250–255
356. Tobin MJ (2000) Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342(18):1360–1361
357. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG, ARDS Clinical Trials Network (2005) Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 172(10):1241–1245
358. Checkley W, Brower R, Korpak A, Thompson BT, Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators (2008) Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 177(11):1215–1222
359. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS et al (2015) Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 372(8):747–755
360. Gattinoni L, Marcolin R, Caspani ML, Fumagalli R, Mascheroni D, Pesenti A (1985) Constant mean airway pressure with different patterns of positive pressure breathing during the adult respiratory distress syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 21(3):275–279
361. Marini JJ, Ravenscraft SA (1992) Mean airway pressure: physiological

determinants and clinical importance—Part 1: physiological determinants and measurements. *Crit Care Med* 20(10):1461–1472

362. Pesenti A, Marcolin R, Prato P, Borelli M, Riboni A, Gattinoni L (1985)

Mean airway pressure vs positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 13(1):34–37

363. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N et al (2004) Higher versus lower

positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory

distress syndrome. *N Engl J Med* 351(4):327–336

364. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al (2008) 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* 299(6):637–645

365. Mercat A, Richard JC, Vielle B et al (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6):646–655

366. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A (2006) A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 34(5):1311–1318

367. Briel M, Meade M, Mercat A et al (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 303(9):865–873

368. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD et al (2014) Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am J Respir Crit Care Med* 190(1):70–76

369. Talmor D, Sarge T, Malhotra A et al (2008) Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 359(20):2095–2104

370. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al (1995) 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* 152(6):1835–1846



371. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M et al (2006) Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354(17):1775–1786
372. Pieling MR, Fan E (2010) Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 304(22):2521–2527
373. Fan E, Wilcox ME, Brower RG et al (2008) Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 178(11):1156–1163
374. Guerin C, Reignier J, Richard JC et al (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(23):2159–2168
375. Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB et al (2014) Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 40(3):332–341
376. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC (1998) Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 26(12):1977–1985
377. Lamm WJE, Graham MM, Albert RK (1994) Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 150(1):184–193
378. Stocker R (1997) Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 111(4):1008
379. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S et al (2004) Effect of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 292(19):2379–2387
380. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374(9698):1351–1363
381. Sud S, Sud M, Friedrich JO et al (2010) High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340:c2327
382. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ et al (2011) Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1). *JAMA* 306(15):1659–1668
383. Checkley W (2011) Extracorporeal membrane oxygenation as a first-line treatment strategy for ARDS: is the evidence sufficiently strong? *JAMA* 306(15):1703–1704

384. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH et al (2013) High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(9):795–805
385. Young D, Lamb SE, Shah S et al (2013) High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(9):806–813
386. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al (2008) 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* 299(6):637–645
387. Antonelli M, Conti G, Rocco M et al (1998) A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339(7):429–435
388. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A (2003) Noninvasive respiratory ventilation in severe hypoxemic failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168(12):1438–1444
389. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372(23):2185–2196
390. Klessig HT, Geiger HJ, Murray MJ, Coursin DB (1992) A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle-relaxants. *Crit Care Med* 20(9):1341–1345
391. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H et al (2002) Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 30(1):142–156
392. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN (1991) Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA*. 266(20):2870–2875
393. Freebairn RC, Derrick J, Gomersall CD, Young RJ, Joynt GM (1997) 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* 25(1):72–77
394. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363(12):1107–1116
395. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R et al (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17(2):R43

396. Forel JM, Roch A, Marin V et al (2006) Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 34(11):2749–2757
397. Shapiro BA, Warren J, Egol AB et al (1995) Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: an executive summary. *Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med* 23(9):1601–1605
398. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, Coursin DB (1994) Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 78(4):772–774
399. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ (1998) Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 21(5):610–617
400. Johnson KL, Cheung RB, Johnson SB, Roberts M, Niblett J, Manson D (1999) Therapeutic paralysis of critically ill trauma patients: perceptions of patients and their family members. *Am J Crit Care* 8(1):490–498
401. Ballard N, Robley L, Barrett D, Fraser D, Mendoza I (2006) Patients' recollections of therapeutic paralysis in the intensive care unit. *Am J Crit Care* 15(1):86–94 (quiz 5)
402. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B et al (2016) Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 44(11):2079–2103
403. Sibbald WJ, Short AK, Warshawski FJ, Cunningham DG, Cheung H (1985) 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* 87(5):585–592
404. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR (2002) Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 30(10):2175–2182
405. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP (1992) Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary-artery catheterization. *Am Rev Respir Dis.* 145(5):990–998
406. Schuller D (1991) Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 100(4):1068
407. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR et al (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354(24):2564–2575

408. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F (2006) The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 173(3):281–287
409. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S et al (2012) Effect of intravenous beta-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 379(9812):229–235
410. Matthay MA, Brower RG, Carson S et al (2011) Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized beta(2)-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 184(5):561–568
411. Matthay MA, Brower RG, Carson S et al (2011) Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized beta(2)-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 184(5):561–568
412. Singh B, Tiwari AK, Singh K et al (2014) Beta2 agonist for the treatment of acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 59(2):288–296
413. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV et al (1996) The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA*. 276(11):889–897
414. Iberti TJ, Fischer EP, Leibowitz AB, Panacek EA, Silverstein JH, Albertson TE (1990) A multicenter study of physicians knowledge of the pulmonary artery catheter. *JAMA* 264(22):2928–2932
415. Osman D, Ridel C, Ray P et al (2007) Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 35(1):64–68
416. Richard C, Warszawski J, Anguel N et al (2003) Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 290(20):2713–2720
417. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT et al (2006) Pulmonary artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 354(21):2213–2224
418. Harvey S, Harrison DA, Singer M et al (2005) Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 366(9484):472–477
419. Rhodes A, Cusack RJ, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED (2002) A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med* 28(3):256–264

420. Sandham JD, Hull RD, Brant RF et al (2003) A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 348(1):5–14
421. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW et al (2005) Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 294(13):1664–1670
422. Petrucci N, De Feo C (2013) Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003844
423. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C et al (2013) A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 369(5):428–437
424. Pinheiro de Oliveira R, Hetzel MP, dos Anjos Silva M, Dallegrave D, Friedman G (2010) Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease. *Crit Care* 14(2):R39
425. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer N (1999) Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 354(9193):1851–1858
426. Van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH et al (2006) Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator associated pneumonia: a randomized study. *Crit Care Med* 34(2):396–402
427. Ouellette DR, Patel S, Girard TD et al (2016) Liberation from mechanical ventilation: an official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society clinical practice guideline: inspiratory pressure augmentation during spontaneous breathing trials, protocols minimizing sedation, and non-invasive ventilation immediately after extubation. *Chest* 151(1):166–180. doi:10.1016/j.chest.2016.10.036
428. Blackwood B, Burns KE, Cardwell CR, O'Halloran P (2014) Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD006904
429. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP et al (1996) Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 335(25):1864–1869
430. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342(20):1471–1477
431. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD et al (2008) 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* 371(9607):126–134

432. Sevransky JE, Checkley W, Herrera P et al (2015) Protocols and hospital mortality in critically ill patients: the United States Critical Illness and Injury Trials Group Critical Illness Outcomes Study. *Crit Care Med* 43(10):2076–2084

433. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS et al (2009) Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 373(9678):1874–1882

434. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC et al (2012) Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 186(8):724–731

435. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R et al (1999) Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 27(12):2609–2615

436. Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ (2008) A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med* 36(5):1444–1450

437. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G (1998) The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 114(2):541–548

438. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE et al (2006) A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 34(5):1326–1332

439. Mehta S, Burry L, Cook D et al (2012) Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA* 308(19):1985–1992

440. Jansen JP, Naci H (2013) Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC Med* 11:159

441. Strom T, Martinussen T, Toft P (2010) A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 375(9713):475–480

442. Lonardo NW, Mone MC, Nirula R et al (2014) Propofol is associated with favorable outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 189(11):1383–1394

443. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP et al (2013) Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41(9 Suppl 1):S30–S38
444. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R et al (2016) Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial. *JAMA* 315(14):1460–1468
445. Barr J, Fraser GL, Puntillo K et al (2013) Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 41(1):263–306
446. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345(19):1359–1367
447. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354(5):449–461
448. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM et al (2008) Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 36(12):3190–3197
449. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358(2):125–139
450. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH et al (2008) Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care* 12(5):R120
451. Finfer S, Blair D, Bellomo R et al (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360(13):1283–1297
452. Annane D, Cariou A, Maxime V et al (2010) Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 303(4):341–348
453. Kalfon P, Giraudeau B, Ichai C et al (2014) Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 40(2):171–181
454. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al (2009) 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* 35(10):1738–1748

455. Zhang RH, W; Li, T et al (2008) Evaluation of optimal goal of glucose control in critically ill patients. *Chin J Clin Nutr* 16:204–208
456. Friedrich JO, Chant C, Adhikari NK (2010) Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care* 14(5):324
457. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM et al (2009) Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 180(8):821–827
458. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M (2011) Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* 154(4):268–282
459. Marik PE, Preiser JC (2010) Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 137(3):544–551
460. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ (2008) Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 300(8):933–944
461. Ling Y, Li X, Gao X (2012) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med.* 23(6):564–574
462. Song F, Zhong LJ, Han L et al (2014) Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int.* 2014:698265
463. American Diabetes Association (2014) Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care* 37(Suppl 1):S14–S80
464. Marvin MR, Inzucchi SE, Besterman BJ (2013) Computerization of the Yale insulin infusion protocol and potential insights into causes of hypoglycemia with intravenous insulin. *Diabetes Technol Ther.* 15(3):246–252
465. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL (2014) Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Inpatient glycemic control: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Am J Med Qual* 29(2):95–98
466. Siegelaar SE, Hermanides J, Oudemans-van Straaten HM et al (2010) Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study. *Crit Care* 14(6):R224



467. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, Zuckerman IH (2012) Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med* 40(12):3180–3188
468. Finfer S, Liu B, Chittock DR et al (2012) Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 367(12):1108–1118
469. Kalfon P, Le Manach Y, Ichai C et al (2015) Severe and multiple hypoglycemic episodes are associated with increased risk of death in ICU patients. *Crit Care* 19:153
470. Krinsley JS (2008) Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 36(11):3008–3013
471. Todi S, Bhattacharya M (2014) Glycemic variability and outcome in critically ill. *Indian J Crit Care Med.* 18(5):285–290
472. Kauffmann RM, Hayes RM, Jenkins JM et al (2011) Provision of balanced nutrition protects against hypoglycemia in the critically ill surgical patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 35(6):686–694
473. Egi M, Bellomo R, Stachowski E et al (2008) Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 36(8):2249–2255
474. Krinsley JS (2009) Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 3(6):1292–1301
475. Krinsley JS, Preiser JC (2015) Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl > 80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. *Crit Care* 19:179
476. Egi M, Bellomo R, Stachowski E et al (2011) The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Med* 39(1):105–111
477. Sandler V, Misiasz MR, Jones J, Baldwin D (2014) Reducing the risk of hypoglycemia associated with intravenous insulin: experience with a computerized insulin infusion program in 4 adult intensive care units. *J Diabetes Sci Technol.* 8(5):923–929
478. Pereira AJ, Correa TD, de Almeida FP et al (2015) Inaccuracy of venous point-of-care glucose measurements in critically ill patients: a cross-sectional study. *PLoS ONE* 10(6):e0129568

479. Hoedemaekers CWE, Gunnewiek JMTK, Prinsen MA, Willems JL, Van der Hoeven JG (2008) Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med* 36(11):3062–3066
480. Inoue S, Egi M, Kotani J, Morita K (2013) Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review. *Crit Care* 17(2):R48
481. Kanji S, Buffie J, Hutton B et al (2005) Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 33(12):2778–2785
482. Khan AI, Vasquez Y, Gray J, Wians FH Jr, Kroll MH (2006) The variability of results between point-of-care testing glucose meters and the central laboratory analyzer. *Arch Pathol Lab Med* 130(10):1527–1532
483. Rice MJ, Coursin DB (2016) Glucose meters: here today, gone tomorrow? *Crit Care Med* 44(2):e97–e100
484. Klonoff DC, Draznin B, Drincic A et al (2015) PRIDE Statement on the need for a moratorium on the CMS plan to cite hospitals for performing point-of-care capillary blood glucose monitoring on critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 100(10):3607–3612
485. Wilson M, Weinreb J, Hoo GW (2007) Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care* 30(4):1005–1011
486. Dortch MJ, Mowery NT, Ozdas A et al (2008) 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* 32(1):18–27
487. Newton CA, Smiley D, Bode BW et al (2010) A comparison study of continuous insulin infusion protocols in the medical intensive care unit: computer-guided vs. standard column-based algorithms. *J Hosp Med.* 5(8):432–437
488. Bartlett RH, Mault JR, Dechert RE, Palmer J, Swartz RD, Port FK (1986) Continuous arteriovenous hemofiltration: improved survival in surgical acute renal failure. *Surgery.* 100(2):400–408
489. Bellomo R, Farmer M, Parkin G, Wright C, Boyce N (1995) Severe acute renal failure: a comparison of acute continuous hemodiafiltration and conventional dialytic therapy. *Nephron.* 71(1):59–64

490. Bellomo R, Mansfield D, Rumble S, Shapiro J, Parkin G, Boyce N (1992) Acute renal failure in critical illness. Conventional dialysis versus acute continuous hemodiafiltration. *ASAIO J* 38(3):M654–M657
491. Kierdorf H (1991) Continuous versus intermittent treatment: clinical results in acute renal failure. In: Sieberth HG, Mann H, Stummvoll HK (eds) *Continuous hemofiltration*. Karger, Basel, pp 1–12
492. Mauritz W, Sporn P, Schindler I, Zadrobilek E, Roth E, Appel W (1986) Acute renal failure in abdominal infection. Comparison of hemodialysis and continuous arteriovenous hemofiltration. *Anasth Intensivther Notfallmed*. 21(4):212–217
493. Guerin C, Girard R, Selli JM, Ayzac L (2002) Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 28(10):1411–1418
494. Van Bommel E, Bouvy ND, So KL et al (1995) Acute dialytic support for the critically ill: intermittent hemodialysis versus continuous arterio-venous hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 15(3):192–200
495. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP et al (2002) Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28(1):29–37
496. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D (2002) 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* 40(5):875–885
497. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP (2004) A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 44(6):1000–1007
498. Gasparovic V, Filipovic-Grcic I, Merkler M, Pisl Z (2003) Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)—What is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 25(5):855–862
499. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB et al (2001) A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60(3):1154–1163
500. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P et al (2005) Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 20(8):1630–1637
501. Vinsonneau C, Camus C, Combes A et al (2006) Continuous veno-venous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients

with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 368(9533):379–385

502. John S, Griesbach D, Baumgartel M, Weihprecht H, Schmieder RE, Geiger H (2001) 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* 16(2):320–327

503. Misset B, Timsit JF, Chevret S, Renaud B, Tamion F, Carlet J (1996) 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* 22(8):742–746

504. Bouman CSC, Oudemans-van Straaten HM, Tijssen JGP, Zandstra

DF, Kesecioglu J (2002) 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* 30(10):2205–2211

505. Ronco C, Bellomo R, Homel P et al (2000) Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356(9223):26–30

506. Bellomo R, Cass A, Cole L et al (2009) Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 361(17):1627–1638

507. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ et al (2008) Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 359(1):7–20

508. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F et al (2016) Initiation strategies for renal replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 375(2):122–133

509. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C et al (2016) Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA* 315(20):2190–2199

510. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA (1990) Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 112(7):492–498

511. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F (1991) Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 19(11):1352–1356

512. Cook D, Crowther M, Meade M et al (2005) Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 33(7):1565–1571
513. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al (2012) Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e195S–e226S
514. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ (2013) Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41(9):2088–2098
515. Levi M, Levy M, Williams MD et al (2007) Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med* 176(5):483–490
516. Beitland S, Sandven I, Kjaervik LK, Sandset PM, Sunde K, Eken T (2015) Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 41(7):1209–1219
517. Phung OJ, Kahn SR, Cook DJ, Murad MH (2011) Dosing frequency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Chest* 140(2):374–381
518. Mahan CE, Pini M, Spyropoulos AC (2010) Venous thromboembolism prophylaxis with unfractionated heparin in the hospitalized medical patient: the case for thrice daily over twice daily dosing. *Intern Emerg Med* 5(4):299–306
519. Junqueira DR, Perini E, Penholati RR, Carvalho MG (2012) Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD007557
520. Cook D, Meade M, Guyatt G et al (2011) Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 364(14):1305–1314
521. Fowler RA, Mittmann N, Geerts W et al (2014) Cost-effectiveness of dalteparin vs unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in critically ill patients. *JAMA* 312(20):2135–2145
522. Douketis J, Cook D, Meade M et al (2008) 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* 168(16):1805–1812

523. Arabi YM, Alsolamy S, Al-Dawood A et al (2016) Thromboprophylaxis using combined intermittent pneumatic compression and pharmacologic prophylaxis versus pharmacologic prophylaxis alone in critically ill patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 17:390
524. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaidis AN, Stansby GP, Reddy DJ (2008) Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD005258
525. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al (2012) Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e278S–e325S
526. Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al (2012) Prevention of VTE in non-orthopedic surgical patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e227S–e277S
527. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA et al (2016) Effectiveness of intermittent pneumatic compression devices for venous thromboembolism prophylaxis in high-risk surgical patients: a systematic review. *J Arthroplasty* 31(2):524–532
528. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T (2014) Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD001484
529. Arabi YM, Khedr M, Dara SI et al (2013) Use of intermittent pneumatic compression and not graduated compression stockings is associated with lower incident VTE in critically ill patients: a multiple propensity scores adjusted analysis. *Chest* 144(1):152–159
530. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD et al (2001) The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care* 5(6):368–375
531. Bardou M, Quenot JP, Barkun A (2015) Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 12(2):98–107
532. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al (1994) Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med* 330(6):377–381

533. Krag M, Perner A, Wetterslev J et al (2015) Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 41(5):833–845
534. Andersson B, Nilsson J, Brandt J, Høglund P, Andersson R (2005) Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Br J Surg* 92(3):326–333
535. Bruno JJ, Canada TW, Wakefield CD, Nates JL (2009) Stress-related mucosal bleeding in critically ill oncology patients. *J Oncol Pharm Pract*. 15(1):9–16
536. D’Ancona G, Baillet R, Poirier B et al (2003) Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 30(4):280–285
537. Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Iftimovici E, Fagon JY (2003) Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 29(8):1306–1313
538. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Møller M (2014) Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 40(1):11–22
539. Sasabuchi Y, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K, Yasunaga H (2016) Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis for patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 44(7):e464–e469
540. Eastwood GM, Litton E, Bellomo R et al (2014) Opinions and practice of stress ulcer prophylaxis in Australian and New Zealand intensive care units. *Crit Care Resusc* 16(3):170–174
541. Krag M, Perner A, Wetterslev J et al (2015) Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries. *Acta Anaesthesiol Scand* 59(5):576–585
542. Preslaski CR, Mueller SW, Kiser TH, Fish DN, MacLaren R (2014) A survey of prescriber perceptions about the prevention of stress-related mucosal bleeding in the intensive care unit. *J Clin Pharm Ther* 39(6):658–662
543. Shears M, Alhazzani W, Marshall JC et al (2016) Stress ulcer prophylaxis in critical illness: a Canadian survey. *Can J Anaesth* 63(6):718–724
544. Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D et al (2016) Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 20(1):120

545. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ (2013) Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 41(3):693–705
546. Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, Martel M (2012) Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 107(4):507–520 (quiz 21)
547. Barkun AN, Adam V, Martel M, Bardou M (2013) Cost-effectiveness analysis: stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists. *Value Health*. 16(1):14–22
548. MacLaren R, Campbell J (2014) Cost-effectiveness of histamine receptor-2 antagonist versus proton pump inhibitor for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Med* 42(4):809–815
549. Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD et al (2005) Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr*. 24(4):502–509
550. Adams S, Dellinger EP, Wertz MJ, Oreskovich MR, Simonowitz D, Johansen K (1986) Enteral versus parenteral nutritional support following laparotomy for trauma: a randomized prospective trial. *J Trauma* 26(10):882–891
551. Borzotta AP, Pennings J, Pappasader B et al (1994) Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. *J Trauma* 37(3):459–468
552. Dunham CM, Frankenfield D, Belzberg H, Wiles C, Cushing B, Grant Z (1994) Gut failure—predictor of or contributor to mortality in mechanically ventilated blunt trauma patients? *J Trauma* 37(1):30–34
553. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA et al (2014) Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med* 371(18):1673–1684
554. Justo Meirelles CM, de Aguilar-Nascimento JE (2011) Enteral or parenteral nutrition in traumatic brain injury: a prospective randomised trial. *Nutr Hosp* 26(5):1120–1124
555. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA (1997) Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 84(12):1665–1669



556. Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey BL, Peterson VM (1989) TEN versus TPN following major abdominal trauma—reduced septic morbidity. *J Trauma* 29(7):916–922 (discussion 22–23)
557. Peterson VM, Moore EE, Jones TN et al (1988) Total enteral nutrition versus total parenteral nutrition after major torso injury: attenuation of hepatic protein reprioritization. *Surgery*. 104(2):199–207
558. Sun JK, Mu XW, Li WQ, Tong ZH, Li J, Zheng SY (2013) Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 19(6):917–922
559. Wang G, Wen J, Xu L et al (2013) Effect of enteral nutrition and ecoinutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 183(2):592–597
560. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA et al (2016) A multicentre, randomised controlled trial comparing the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early nutritional support via the parenteral versus the enteral route in critically ill patients (CALORIES). *Health Technol Assess* 20(28):1–144
561. Kudsk KA (2002) Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg* 183(4):390–398
562. McClave SA, Heyland DK (2009) The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 24(3):305–315
563. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G et al (2011) Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 365(6):506–517
564. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA et al (2013) Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 309(20):2130–2138
565. Rapp RP, Donaldson ES, Bivins BA (1983) Parenteral nutrition in a patient with familial type IV hypertriglyceridemia: a dilemma. *Drug Intell Clin Pharm*. 17(6):458–460
566. Young B, Ott L, Haack D et al (1987) Effect of total parenteral nutrition upon intracranial pressure in severe head injury. *J Neurosurg* 67(1):76–80
567. Sadique Z, Grieve R, Harrison D, Rowan K (2015) Cost-effectiveness of early parenteral versus enteral nutrition in critically ill patients. *Value Health*. 18(7):A532
568. Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, Baggio B, Valerio A, Mazzoleni F (1990) Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 51(6):1035–1039

569. Dvorak MF, Noonan VK, Bélanger et al (2004) Early versus late enteral feeding in patients with acute cervical spinal cord injury: a pilot study. *Spine (Phila Pa 1976)* 29(9):E175–E180
570. Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN et al (1993) Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma* 34(5):639–644
571. Grahm TW, Zadrozny DB, Harrington T (1989) The benefits of early jejunal hyperalimentation in the head-injured patient. *Neurosurgery*. 25(5):729–735
572. Hasse JM, Blue LS, Liepa GU et al (1995) Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 19(6):437–443
573. Minard G, Kudsk KA, Melton S, Patton JH, Tolley EA (2000) Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 24(3):145–149
574. Moore EE, Jones TN (1986) Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal-trauma — a prospective, randomized study. *J Trauma* 26(10):874–881
575. Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK et al (2008) The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 36(5):1469–1474
576. Peng YZ, Yuan ZQ, Xiao GX (2001) Effects of early enteral feeding on the prevention of enterogenic infection in severely burned patients. *Burns*. 27(2):145–149
577. Singh G, Ram RP, Khanna SK (1998) Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 187(2):142–146
578. Chuntrasakul C, Chinswangwatanakul V, Chockvivatanavanit S, Siltharm S, Pongprasobchai T, Bunnak A (1996) Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai* 79(1):21–26
579. Chourdakis M, Kraus MM, Tzellos T et al (2012) Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 36(1):108–116
580. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA (2011) Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury*. 42(1):50–56
581. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR (2009) Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 35(12):2018–2027

582. Malhotra A, Mathur AK, Gupta S (2004) Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: a prospective randomised study. *J Postgrad Med* 50(2):102–106
583. Pupelis G, Austrums E, Jansone A, Sprucs R, Wehbi H (2000) Randomised trial of safety and efficacy of postoperative enteral feeding in patients with severe pancreatitis: preliminary report. *Eur J Surg* 166(5):383–387
584. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH et al (2015) Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med* 372(25):2398–2408
585. Marik PE, Hooper MH (2016) Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 42(3):316–323
586. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS et al (2011) Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 93(3):569–577
587. Charles EJ, Petroze RT, Metzger R et al (2014) Hypocaloric compared with eucaloric nutritional support and its effect on infection rates in a surgical intensive care unit: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 100(5):1337–1343
588. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D et al (2002) Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 26(3):174–181
589. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP et al (2012) Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 307(8):795–803
590. Petros S, Horbach M, Seidel F, Weidhase L (2016) Hypocaloric vs normocaloric nutrition in critically ill patients: a prospective randomized pilot trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 40(2):242–249
591. Rice TW, Mogan S, Hays MA, Bernard GR, Jensen GL, Wheeler AP (2011) Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 39(5):967–974
592. Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ et al (2013) One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: prospective follow-up of EDEN randomised trial. *BMJ* 346:f1532

593. Garcia de Acilu M, Leal S, Caralt B, Roca O, Sabater J, Masclans JR (2015) The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Biomed Res Int* 2015:653750
594. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK (2014) Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 38(1):20–28
595. Zhu D, Zhang Y, Li S, Gan L, Feng H, Nie W (2014) Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 40(4):504–512
596. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P (2011) Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 306(14):1574–1581
597. McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH et al (2002) North American Summit on Aspiration in the Critically Ill Patient: consensus statement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 26(6 Suppl):S80–S85
598. McClave SA, Lukan JK, Stefater JA et al (2005) Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med* 33(2):324–330
599. Metheny NA, Schallom L, Oliver DA, Clouse RE (2008) Gastric residual volume and aspiration in critically ill patients receiving gastric feedings. *Am J Crit Care* 17(6):512–519 (quiz 20)
600. Montejo JC, Minambres E, Bordeje L et al (2010) Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 36(8):1386–1393
601. Poulard F, Dimet J, Martin-Lefevre L et al (2010) Impact of not measuring residual gastric volume in mechanically ventilated patients receiving early enteral feeding: a prospective before-after study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 34(2):125–130
602. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A et al (2013) Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA* 309(3):249–256
603. Elke G, Felbinger TW, Heyland DK (2015) Gastric residual volume in critically ill patients: a dead marker or still alive? *Nutr Clin Pract*. 30(1):59–71

604. Van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC (2010) Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf* 33(11):1003–1014
605. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM (2004) Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 351(11):1089–1096
606. Lewis K, Alqahtani Z, McIntyre L et al (2016) The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 20(1):259
607. Freeman BD, Dixon DJ, Coopersmith CM, Zehnbaauer BA, Buchman TG (2008) Pharmacoepidemiology of QT-interval prolonging drug administration in critically ill patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17(10):971–981
608. Fruhwald S, Kainz J (2010) Effect of ICU interventions on gastrointestinal motility. *Curr Opin Crit Care*. 16(2):159–164
609. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G (2001) Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 29(10):1955–1961
610. Dive A, Foret F, Jamart J, Bulpa P, Installe E (2000) Effect of dopamine on gastrointestinal motility during critical illness. *Intensive Care Med* 26(7):901–907
611. Dive A, Miesse C, Jamart J, Evrard P, Gonzalez M, Installe E (1994) Duodenal motor response to continuous enteral feeding is impaired in mechanically ventilated critically ill patients. *Clin Nutr*. 13(5):302–306
612. Zaloga GP, Marik P (2000) Promotility agents in the intensive care unit. *Crit Care Med* 28(7):2657–2659
613. Tiancha H, Jiyong J, Min Y (2015) How to promote bedside placement of the postpyloric feeding tube: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 39(5):521–530
614. Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R et al (2013) Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 17(4):R127
615. Deane AM, Dhaliwal R, Day AG, Ridley EJ, Davies AR, Heyland DK (2013) Comparisons between intragastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 17(3):R125

616. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A et al (2013) The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 41(6):1555–1564
617. Valenta J, Brodska H, Drabek T, Hendl J, Kazda A (2011) High-dose selenium substitution in sepsis: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 37(5):808–815
618. Bloos F, Trips E, Nierhaus A et al (2016) Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA Int Med.* 176(9):1266–1276
619. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D et al (2003) Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 29(5):834–840
620. Suchner U, Kuhn KS, Furst P (2000) The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc.* 59(4):553–563
621. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B et al (1995) 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* 23(3):436–449
622. Caparros T, Lopez J, Grau T (2001) 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* 25(6):299–309
623. Galban C, Montejo JC, Mesejo A et al (2000) An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28(3):643–648
624. Santora R, Kozar RA (2010) Molecular mechanisms of pharmaconutrients. *J Surg Res* 161(2):288–294
625. Kieft H, Roos AN, van Drunen JDE, Bindels A, Bindels JG, Hofman Z (2005) Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 31(4):524–532
626. Marik PE, Zaloga GP (2001) Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 29(12):2264–2270
627. Avenell A (2006) Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc.* 65(3):236–241

628. Avenell A (2009) 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.* 68(3):261–268
629. Jiang H, Chen W, Hu W, Cai B, Liao RJ (2009) 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.* 25(5):325–330
630. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su XY (2002) Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 30(9):2022–2029
631. Grau T, Bonet A, Minambres E et al (2011) 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* 39(6):1263–1268
632. Wang Z, Forceville X, Van Antwerpen P et al (2009) A large-bolus injection, but not continuous infusion of sodium selenite improves outcome in peritonitis. *Shock.* 32(2):140–146
633. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B et al (2011) Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 55(7):812–818
634. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE et al (2013) A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 368(16):1489–1497
635. Beale RJ, Sherry T, Lei K et al (2008) 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* 36(1):131–144
636. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, Gonzalez-Ojeda A et al (2004) L-alanyl-l-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr.* 23(1):13–21
637. Puskarich MA, Kline JA, Krabill V, Claremont H, Jones AE (2014) Preliminary safety and efficacy of L-carnitine infusion for the treatment of vasopressor-dependent septic shock: a randomized control trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 38(6):736–743
638. White DB, Engelberg RA, Wenrich MD, Lo B, Curtis JR (2010) The language of prognostication in intensive care units. *Med Decis Making* 30(1):76–83

639. Chiarchiaro J, Buddadhumaruk P, Arnold RM, White DB (2015) Quality of communication in the ICU and surrogate's understanding of prognosis. *Crit Care Med* 43(3):542-548
640. Downar J, You JJ, Bagshaw SM et al (2015) Nonbeneficial treatment Canada: definitions, causes, and potential solutions from the perspective of healthcare practitioners. *Crit Care Med* 43(2):270-281
641. Kon AA, Shepard EK, Sederstrom NO et al (2016) Defining futile and potentially inappropriate interventions: a policy statement from the Society of Critical Care Medicine Ethics Committee. *Crit Care Med* 44(9):1769-1774
642. Nelson JE, Curtis JR, Mulkerin C et al (2013) Choosing and using screening criteria for palliative care consultation in the ICU: a report from the Improving Palliative Care in the ICU (IPAL-ICU) Advisory Board. *Crit Care Med* 41(10):2318-2327
643. Detering KM, Hancock AD, Reade MC, Silvester W (2010) The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: randomised controlled trial. *BMJ* 340:c1345. doi:10.1136/bmj.c1345
644. Scheunemann LP, McDevitt M, Carson SS, Hanson LC (2011) Randomized, controlled trials of interventions to improve communication in intensive care: a systematic review. *Chest* 139(3):543-554
645. Bosslet GT, Pope TM, Rubenfeld GD et al (2015) An official ATS/AACN/ACCP/ESICM/SCCM policy statement: responding to requests for potentially inappropriate treatments in intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med* 191(11):1318-1330
646. Kon AA, Davidson JE, Morrison W, Danis M, White DB (2016) Shared decision making in ICUs: an American College of Critical Care Medicine and American Thoracic Society policy statement. *Crit Care Med* 44(1):188-201
647. Aslakson R, Cheng J, Vollenweider D, Galusca D, Smith TJ, Pronovost PJ (2014) Evidence-based palliative care in the intensive care unit: a systematic review of interventions. *J Palliat Med*. 17(2):219-235
648. Schulz V, Novick RJ (2013) The distinct role of palliative care in the surgical intensive care unit. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 17(4):240-248
649. Khandelwal N, Kross EK, Engelberg RA, Coe NB, Long AC, Curtis JR (2015) Estimating the effect of palliative care interventions and advance care planning on ICU utilization: a systematic review. *Crit Care Med* 43(5):1102-1111



650. DeCato TW, Engelberg RA, Downey L et al (2013) Hospital variation and temporal trends in palliative and end-of-life care in the ICU. *Crit Care Med* 41(6):1405–1411
651. Sprung CL, Truog RD, Curtis JR et al (2014) Seeking worldwide professional consensus on the principles of end-of-life care for the critically ill. The Consensus for Worldwide End-of-Life Practice for Patients in Intensive Care Units (WELPICUS) study. *Am J Respir Crit Care Med* 190(8):855–866
652. Davidson JE (2013) Family presence on rounds in neonatal, pediatric, and adult intensive care units. *Ann Am Thorac Soc.* 10(2):152–156
653. Flanders SA, Strasen JH (2014) Review of evidence about family presence during resuscitation. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 26(4):533–550
654. Oczkowski SJ, Mazzetti I, Cupido C, Fox-Robichaud AE (2015) The offering of family presence during resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 3:41
655. Oczkowski SJ, Mazzetti I, Cupido C, Fox-Robichaud AE (2015) Canadian Critical Care Society: family presence during resuscitation: A Canadian Critical Care Society position paper. *Can Respir J* 22(4):201–205