

SEPSİS

Authors:Gregory A Schmidt, MD

Jess Mandel, MD

Section Editors:Polly E Parsons, MD

Daniel J Sexton, MD

Robert S Hockberger, MD, FACEP

Deputy Editor:Geraldine Finlay, MD

Son güncelleme: Jan 26, 2018

Çevirenler: Ayça Koca Tanrıverdi, Müge Günalp

GİRİŞ - Sepsis enfeksiyona bağlı sistemik inflamasyon ile karakterize bir klinik sendromdur. Sepsisten septik şoka kadar değişen bir uzanımı vardır. Çok kapsamlı ve araştırılan nüfusa bağlı olmakla birlikte, şok mevcutken mortalitenin ≥ 10 ve ≥ 40 olduğu tahmin edilmektedir [1,2].

Bu derlemede sepsis ve septik şok tedavisi tartışılmıştır. Yaklaşımımız, Sürveyans Sepsis Kampanyası tarafından yayınlanan 2016 rehberlerine uyumludur. Kritik Bakım Tıbbı Derneği / ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) ve SCCM (Society of Critical Care Medicine) tanımlarını kullanırken, bu tanımlar oybirliği ile kabul edilmemiştir [3,4]. Örneğin, Medicare ve Medicaid Hizmetleri Merkezi (CMS) sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, sepsis ve şiddetli sepsisin daha önceki tanımını desteklemeyi sürdürmektedir. Sepsis için tanımlar, tanı, patofizyoloji ve araştırıcı terapilerin yanı sıra asplenik hastada sepsisin yönetimi ayrı olarak gözden geçirilmiştir.

ACİL DEĞERLENDİRME VE YÖNETİM - Sepsis ve septik şok hastalarının yönetiminde öncelikli olarak gerekli ise havayolu güvenliği sağlanmalı, hipoksemi düzeltilmeli ve sıvıların ve antibiyotiklerin erken uygulanması için damar yolu sağlanmalıdır [3,4].

Solunum- Sepsis bulunan tüm hastalara ek oksijen verilmeli ve oksijenasyon puls oksimetre ile sürekli olarak izlenmelidir. Ensefalopati ve bilinç düzeyinde azalma sıklıkla sepsisi komplike hale getirdiği için, genellikle sepsis ile birlikte artan solunum çabaları nedeniyle veya hava yolu korumasını desteklemek için entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilir [5,6]. Teknikler, sedatif ve indüksiyon ajanları ayrı olarak tartışılmaktadır.

Venöz yol - Sepsis şüphesi olan hastalarda mümkün olan en kısa sürede venöz yol açılmalıdır. Bazı hastalarda, özellikle ilk resüsitasyon için periferik venöz yol yeterli olabilirken, çoğunlukla bir noktada santral venöz erişim gerekmektedir. Bununla birlikte, santral venöz yol açılması, resüsitatif sıvılar ve antibiyotiklerin uygulanmasını geciktirmemelidir. Santral venöz kateter (SVK) intravenöz sıvıların, ilaçların (özellikle vazopresörleri) ve kan ürünlerinin infüzyonunun yanı sıra laboratuvar çalışmaları için kan almakta kullanılabilir. SVK ile santral venöz basıncı (CVP) ve santral venöz oksihemoglobin satürasyonu (ScvO₂) ölçerek tedavi yanıtı izlenebilirken, randomize çalışmalardan elde edilen bulgular değerlerinin sınırlı olduğunu ortaya koymaktadır[7-12].

İlk araştırmalar – Damar yolu sağlanır ve hava yolu stabilize edilirken, başlangıçtaki kısa anamnez ve fizik muayene ile laboratuvar, mikrobiyolojik ve görüntüleme çalışmaları genellikle eşzamanlı olarak yapılır. Bu kısa değerlendirme, şphenilen sepsis kaynak ve komplikasyonlarına dair ipuçları verir ve bu nedenle ampirik tedavi ve ek testlerin yönetiminde yardımcı olur.

Aşağıdakileri hızlıca (ilk 45 dakika içinde) elde etmek tercih edilir; ancak sıvıların ve antibiyotiklerin uygulanmasını geciktirmemelidir:

- Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve D-dimer seviyesi de dahil olmak üzere koagülasyon alışmaları. Bu çalışmaların sonuçları tanıyı destekleyebilir, sepsis şiddetini gösterebilir ve tedavi yanıtını takip etmek için kılavuz oluşturabilir.
- Serum laktat - Yüksek serum laktatı (rn., > 2 mmol / L veya laboratuvarın normal üst sınırından daha yüksek), sepsisin ciddiyetini gösterebilir ve terapötik yanıtı izlemek için kullanılır[3,4,13-15].
- Arteriyel kan gazı (AKG) analizi - asidoz, hipoksemi veya hiperkapni ortaya çıkabilir.
- Periferik kan kültürleri (en az iki farklı bölgeden alınan aerobik ve anaerobik kültürleri), idrar tahlili ve ulaşılabilir bölgelerden mikrobiyolojik kültürleri (rn., balgam, idrar, intravenöz kateter, yara veya cerrahi alan, vücut sıvıları). – Kateteri olan hastalarda, kan rneği hem kateterden hem de periferik damar yolundan alınmalıdır.
- şüphe edilen enfeksiyon yerini hedef alan görüntüleme gereklidir (rneğin, göğüs radyografisi, akciğer ve/veya batın bilgisayarlı tomografisi).
- Prokalsitonin - Prokalsitoninin llmesinin yanlısı olmasak da, günümüzde oldukça popüler hale gelmiştir. Tanısal değer ve antibiyotik tedavisini daraltamada değer tartışmalı ve desteleyici kanıtları zayıf kalmaktadır.

BAşLANGIç RESÜSİTASYON TEDAVİSİ – Başlangıç ressıtasyonun temel taşı, hızlı perfüzyonun sağlanması ve antibiyotiklerin erken uygulanmasıdır.

- Doku perfüzyonu çoğunlukla, başvurudan sonraki ilk üç saat içinde verilen intravenöz sıvıların (IVS), genellikle kristaloidler (dengeli kristaloidler veya normal salin) 30 mL / kg'dan (gerçek vücut ağırlığı) agresif uygulamasıyla elde edilir.
- Ampirik antibiyotik tedavisi enfeksiyonun şüphelendiği organizmaları ve bölgeleri hedef alır ve tercihen ilk saat içinde uygulanır.

Yaklaşımımız sepsis tedavisinde protokole dayalı bir yaklaşımı (yani, erken hedefe yönelik terapi [EGDT]) kullanan birkaç büyük randomize çalışmaya dayanmaktadır[7-12]. Protokollerin bileşenleri cevabı değerlendirmek için genellikle aşağıdaki hedefleri kullanarak sıvıların ve antibiyotiklerin erken uygulanmasını (1-6 saat içinde) kapsar:

santral venöz oksihemoglobin saturasyonu (ScvO₂) ≥70,
santral venöz basınç (CVP) 8 -12 mmHg,
ortalama arter basıncı (OAB) ≥65 mmHg,
idrar çıkışı ≥0.5 mL / kg / saat.

Her ne kadar tüm çalışmalar[8-10] (1 tanesi hariç [7])EGDT ile mortalitede anlamlı düşüş sağlanmadığını gösterse de, bunun sebebi hem kontrol hem de tedavi gruplarında genel olarak iyileşmiş bir sonuç alınması ve agresif bir sepsis eğitim ve yönetim kampanyasını takip eden bir dönemde eğitilmiş klinisyenler tarafından akademik merkezlerde klinik performansın iyileştirilmesi olarak açıklanmaktadır. Bu hipotezi desteklemek için, kontrol grubunda santral venöz kateter yerleşimi yaygın (>% 50) olup, bu nedenle bu hastalarda CVP ve ScvO₂ hedef alınmış olabilir. Dahası, EGDT'ye fayda sağlamayan çalışmalardaki mortalite[8-10], fayda bildiren tek çalışmadaki [7] tedavi koluna yakındır.

- Randomize tek merkezli yapılan bir çalışmada, sepsisten şüphelenilen 263 hastanın, ScvO₂, CVP, MAP ve idrar çıkışı kullanıldığında sadece CVP, MAP ve idrar çıkışı hedef alınarak tedavi edilmesine kıyasla hastalarda daha düşük mortalite olduğunu bildirmiştir (%31 vs%47). Her iki gruba da başvurudan sonraki altı saat içinde antibiyotikler dahil tedavi başlanmıştır. Bu çalışmada, kan transfüzyonu (hematokrit> %30 için) ve dobutamin kullanımını ile ScvO₂ hedefine ulaşılmasına yoğun bir vurgu yapılmıştır.
- Septik şok olan hastaların olduğu çok merkezli randomize 3 çalışma, ProCESS [8], ARISE [9] ve ProMISE [10] ve iki meta-analiz[11,12], hedeflerin bazılarını veya olağan bakımı kullanan protokolleri karşılaştırmış mortaliteye yararı olmadığını bildirmiştir (mortalite %20 ila 30 arasında).
- Düşük gelir düzeyi olan çevrelerde resüsitasyon protokollerinin az fayda sağladığı da bildirilmiştir. Örnek olarak, Zambiya'daki randomize bir çalışmada, sepsis(enfeksiyon şüphesi artı iki sistemik inflamatuvar cevap sendromu kriteri olarak tanımlanmıştır) ve hipotansiyonu (sistolik kan basıncı ≤ 90 mmHg veya ortalama arter basıncı <65 mmHg) olan 212 hastaya başvurudan sonraki ilk 6 saat içinde başlatılan agresif sıvı resüsitasyonu, monitorizasyon, kan ve vasopressör transfüzyonu olan protokollü bir yaklaşım normal bakımla karşılaştırıldığında daha yüksek ölüm oranı ile (% 33 vs %48) sonuçlanmıştır[16]. Bununla birlikte, popülasyonun yüksek oranda insan immün yetmezlik virüsü olan hastalardan oluşması, monitorizasyonun kısıtlı, laktat yükselme oranlarının normalden daha düşük, sıvı resüsitasyon volümlerinin normalden daha yüksek olması ve norepinefrin yerine dopamin kullanılması gibi bazı eksiklikler sonuçları etkilemiş olabilir.

Erken tedavinin, özellikle erken antimikrobiyal tedavinin önemi sepsis ve septik şok olan yaklaşık 50.000 hastanın çeşitli tipte protokoller (sıvı ve antibiyotikler, kan kültürleri ve serum laktat ölçümleri dahil) ile tedavi edildiği bir veritabanı çalışmasında gösterilmiştir. [17]. Üç saatlik bir zaman çerçevesinde tamamlanması gereken tedavi hedefinin (geniş spektrumlu antibiyotik öncesi kan kültürleri, serum laktat düzeyi) daha geç saatlerde tamamlanması durumunda hastanede mortalitenin arttığı bildirildi (odds oranı [OR] 1.04 / saat). Artan mortalite, gecikmiş antibiyotik verilme ile ilişkiliyken, sıvı bolusunun tamamlanması için daha uzun bir süre (6 saatlik hedefin parçası olarak) geçmesi (saatte 1.04 vs saatte 1.10) ile ilişki bulunmamıştır.

Intravenöz sıvılar (ilk üç saat) - Sepsisli hastalarda, intravasküler hipovolemi tipiktir ve ciddi olabilir, hızlı sıvı resüsitasyonu gerektirir.

Volüm - Intravasküler hipovolemi tipiktir ve sepsiste şiddetli olabilir. Anlamli pulmoner ödem olduğuna dair kanıtlar olmadıkça, şiddetli sepsis veya septik şok için başlangıç tedavisi olarak hızlı, büyük hacimli (30 mL / kg) sıvı infüzyonu endikedir. Bu yaklaşım, bir zamanlar [7] standart tedavi olarak düşünülen 3-5 litrelik hacimlerle kıyaslandığında, ilk 3 saatte 2-3 litrelik ortalama infüzyon hacimlerinin mortalitede herhangi bir fark yaratmadığını bildiren birkaç randomize çalışmaya dayanmaktadır [8-10] Bununla birlikte, bazı hastalar, özellikle de sıvı yanıtılığın klinik ve / veya hemodinamik belirteçlerini gösteren hastalar önerilen volümlerin üstünde desteğe ihtiyaç duyabilir, Sıvı tedavisi, iyi tanımlanmış (örn., 500 mL) hızla infüze edilen boluslarla uygulanmalıdır. Klinik ve hemodinamik yanıt, pulmoner ödemin varlığı veya yokluğu, her bolus öncesinde ve sonrasında değerlendirilmelidir. Intravenöz sıvı tedavisi kan basıncı ve doku perfüzyonu kabul edilebilir seviyelere gelene kadar, pulmoner ödem ortaya çıkana kadar veya sıvının perfüzyonu arttıramaması halinde tekrar edilebilir.

Sıvı seçimi - Randomize çalışmalardan ve meta-analizlerden elde edilen kanıtlar, sepsis veya septik şok tedavisinde albümin ve kristaloid solüsyonlarının (örn., normal serum fizyolojik, Ringer laktat) kullanımı arasında anlamlı bir fark bulamamıştır, ancak pentastarch veya hidroksietil nişastasının kullanımında potansiyel bir zarar olduğunu tespit etmiştir [18-27]. Hipertonik salinin herhangi bir rolü yoktur.

Pratik uygulamada, açık bir fayda olmaması ve yüksek maliyeti olması nedeniyle, genellikle albumin solüsyonu yerine kristaloid solüsyon kullanırız. Bununla birlikte, bazı uzmanlar, büyük miktarda kristaloid verildiğinde ortaya çıkabilen hiperkloremiyi önlemek veya tedavi etmek için albumini bir katkı maddesi veya bakım sıvısı olarak kullanmaktadır, ancak bu uygulamayı destekleyecek veriler zayıftır.

Sepsis hastalarında IVS seçimini tartışan veriler aşağıdakileri içermektedir:

- **Kristaloide karşı albümin** - Bir meta-analiz septik şok olanlarda albüminin yararlılığını öngörmüş olsa da [19,26,27] sepsisli hastalarda yapılan birçok randomize çalışma ve meta-analiz albumin ile kristaloidler

arasında mortalitede herhangi bir fark bildirmemiştir. Kritik hastalarda yapılan Saline versus Albumin Sıvı Değerlendirmesi (SAFE) çalışmasında, total grubun % 18'ini oluşturan şiddetli sepsis alt grubunda bile, serum fizyolojik ile karşılaştırıldığında albüminin hiçbir yararı elde edilememiştir [18]. Kristalloidler arasında bir formun diğerinden daha faydalı olduğunu gösteren herhangi bir kılavuz yoktur.

- **Kristalloide karşı hidroksietil nişasta (HES)** - Şiddetli Sepsis ve Septik Şok için İskandinav Nişastası (6S) çalışmasında, Ringer asetat ile karşılaştırıldığında, HES kullanımı mortaliteyi (%51 vs % 43) ve böbrek replasman tedavisini arttırdı (%22 vs % 16)) [20]. Sepsis olmayan hastalarda ek çalışmalarda benzer sonuçlar bulundu.
- **Kristalloide karşı pentastarch** - Şiddetli Sepsiste Volüm Değiştirme ve İnsülin Tedavisinin Etkinliği çalışmasında (VİSEP), şiddetli sepsisli hastalarda pentastarchı modifiye Ringer laktat ile karşılaştırmış ve 28 günlük mortalitede fark bulamamıştır [21]. Araştırma, pentastarch alan hastalarda 90 günlük mortalitenin artmasına eğilim görüldüğü için erkenden durduruldu.

Septik olmayan hastalarda intravenöz sıvı seçimini tartışan veriler ayrı olarak verilmiştir.

Ampirik antibiyotik tedavisi (ilk saat) - Enfeksiyon yerinin (bölgelerin) hızlı bir şekilde belirlenmesi ve tedavisi, birincil terapötik girişimdir.

Şüphelenilen kaynağın belirlenmesi - Ampirik antibiyotikler, genellikle kısa öykü, ön laboratuvar bulguları ve görüntüleme (tablo 1) sonucunda şüphe edilen enfeksiyon odaklarını hedeflemelidir. Bununla birlikte, ek tanısal testler veya müdahaleler enfeksiyonun anatomik alanlarını tanımlamak için gerekebilir.

Zamanlama – Uygun intravenöz antibiyotik tedavisinin optimal dozları, ilk 1 saat içinde, tercihen kültürler elde edildikten sonra başlatılmalıdır.

Bir saatlik hedefin uygulanabilirliği tanımlanmış olmasa da, seçme mantığı, gecikmiş (hatta bir saatten fazla), uygunsuz (verilen antibiyotiğe patojenin in vitro dirençli olduğunun gösterildiği) veya uygun olmayan dozlarda antimikrobiyal terapi verilen kötü sonuçları olan birkaç gözlemsel çalışmaya dayanmaktadır [29-39].

- 17.000'in üzerinde sepsis ve septik şok hastasının olduğu retrospektif bir analizinde, ilk antibiyotik uygulamasında gecikme, hastane mortalitesinde artış ile ilişkili olup, antibiyotik uygulamasında her saat gecikme için mortalite riskinde doğrusal bir artış olmuştur [37]. Acil serviste 35.000 hasta ile yapılan bir kohort çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiştir [39].
- 2124 hasta içeren prospektif bir kohort çalışması, uygun olmayan antibiyotik seçiminin şaşırtıcı derecede yaygın olduğunu ortaya koymuştur (%32) [33]. Bu hastalarda mortalite, uygun antibiyotik alanlar ile kıyaslandığında belirgin olarak artmıştır (%34 vs % 18).

Gecikmeyi etkileyen durumlar ve kurumsal faktörler nedeniyle antimikrobiklerin erken uygulanması zorlanmaktadır [40]. Kurumsal protokoller, kalite iyileştirme ölçütü olarak zamanlamaya odaklanmalıdır [41].

Rejimin seçilmesi - Antimikrobik maddelerin seçimi karmaşık olabilir ve hastanın geçmişi (örneğin, alınan son antibiyotikler, önceki organizmalar), komorbiditeleri (örneğin diyabet, organ yetmezliği), immun yetersizlikleri (örn., İnsan bağışıklık yetersizliği virüsü), klinik durumları (örn., toplum ya da hastane kökenli) şüphelenilen enfeksiyon odağı, invaziv cihazların varlığı, Gram boyama verileri ve lokal prevalans ve direnç patternleri gibi tüm durumları göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir [42-45]. Potansiyel ampirik rejimlerin genel prensipleri ve örnekleri bu bölümde verilmiştir, ancak antimikrobiyal seçim her bir bireye göre yapılmalıdır.

Şokta olmayan sepsis hastalarının çoğunda olası tüm patojenleri kapsaması için bir veya daha fazla antimikrobiyal ajan ile ampirik geniş spektrumlu tedavi önermekteyiz. Hem gram pozitif, hem de gram negatif bakterilere ve eğer gerekli ise mantarlara (örn., *Candida*) ve nadiren virüslere (örn. Influenza) karşı etkili antimikrobiyal seçilmelidir. Geniş spektrum, gram negatif ve pozitif organizmaları (örn., karbapenem, piperasilin-tazobaktam) kapsayacak kadar yeterli aktiviteye sahip terapötik ajan (lar) olarak tanımlanır. Septik şok hastalarının birçoğu muhtemel patojenler ve yerel antibiyotik duyarlılıklarına sahip organizmalara bağlı olarak iki farklı sınıftan (diğer bir deyişle kombinasyon terapisi) en az iki antimikrobiyal ajandan oluşan kombinasyon terapisi almalıdır. Kombinasyon terapisi, bilinen veya şüpheli bir patojeni birden fazla ajan ile örtmek amacıyla verilen çoklu antibiyotikler olarak tanımlanır.

Sepsis hastalardan izole edilen organizmalardan, en yaygın olanı *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Streptococcus pneumoniae*'dir, ilaçların seçimi sırasında bu organizmaların kapsanması akılda tutulmalıdır [46].

Bununla birlikte, organizma bilinmediğinde, risk faktörleri mevcut olduğunda klinisyen diğer potansiyel patojenlere dikkat etmeli ve aşağıdakileri göz önünde bulundurmalıdır:

- Metisiline dirençli *S. aureus* - Metisiline dirençli *S. aureus*'un (MRSA) sadece hastanede yatan hastalarda değil, yakın zamanda yatış öyküsü olmayan toplumda yaşayan bireylerde sepsisin artan bir nedeni olduğu kabul edilmektedir [47,48]. Bu nedenlerle ampirik intravenöz vankomisin (böbrek fonksiyonu için doz ayarlanmış) ampirik rejimlere, özellikle şok geçiren veya MRSA riski taşıyanlara eklenmesini önermekteyiz. Refrakter veya virülan MRSA'lı veya vankomisine kontrendike olan hastalarda vankomisin potansiyel alternatif ajanları (örneğin pulmoner olmayan MRSA için daptomisin, linezolid, seftaroline) düşünülmelidir.

Uygulamamızda, *Pseudomonas* olası bir patojen değilse, vancomisin'i aşağıdakilerden biriyle kombine kullanmayı tercih ederiz:

-Cephalosporin, 3. kuşak (örneğin, seftriakson veya sefotaksim) veya 4. kuşak (sefepim) veya

-Beta-laktam / beta-laktamaz inhibitörü (örneğin piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanat) veya

-Karbapenem (örneğin imipenem veya meropenem)

- *Psödomonas* - Alternatif olarak, *Pseudomonas* olası bir patojen ise, yerel antibiyotik duyarlılık modellerine bağlı olarak vankomisin ile ikisinin kombinasyon halini tercih ederiz:

-Antipseudomonal sefalosporin (örneğin, seftazidim, sefepim) veya

-Antipseudomonal karbapenem (örneğin, imipenem, meropenem) veya

-Antipseudomonal beta-laktam / beta-laktamaz inhibitörü (örn., Piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanat) veya

-İyi anti-*psödomonal* etkinliğe sahip florokinolon (örn., siprofloksasin) veya

-Aminoglikozid (örn., Gentamisin, amikasin) veya

-Monobaktam (örn. Aztreonam)

- *Psödomonal* olmayan gram negatif organizmalar (örn. *E. coli*, *K. pneumoniae*) - Gram negatif patojenler tarihsel olarak farklı antibiyotik sınıflarından iki ajanı kapsar. Bununla birlikte, birkaç klinik deney ve iki meta-analiz, üçüncü jenerasyon sefalosporin veya karbapenemden oluşan monoterapiye kıyasla, kombinasyon tedavisinin üstün olduğunu göstermekte başarısız olmuştur [33,49-53]. Dahası, bir meta-analizde, bir aminoglikozid içeren ikili antibiyotik tedavisi, artmış advers olay insidansı ile ilişkilendirilmiştir (nefrotoksisite) [52,53]. Bu nedenle, kombinasyon tedavi düşünülebilecek nötropenik veya sepsis nedeni bilinen veya şüphe edilen bir *Pseudomonas* enfeksiyonuna bağlı olan hastalar hariç olmak üzere gram negatif patojenlerden şüphelenilen hastalarda, , etkinliği kanıtlanmış ve en az toksik olan tek bir ajan kullanılmasını öneriyoruz [51].
- Invaziv fungal enfeksiyonlar - Nötropenik olmayan kritik hastalarda ampirik antifungal tedavinin rutin uygulanması genellikle önerilmemektedir. İnvaziv mantar enfeksiyonları, kritik hastalığın seyrini özellikle aşağıdaki risk faktörleri mevcut olduğunda karmaşılaştırır: ameliyat, parenteral beslenme, uzamış antimikrobiyal tedavi veya uzamış

hastane yatışı (özellikle yoğun bakım ünitesinde), kemoterapi, nakil, kronik karaciğer veya böbrek yetmezliği, diyabet , majör abdominal cerrahi, vasküler cihazlar, septik şok veya Candida spp. ile çoklu kolonizasyon. Bununla birlikte, çalışmalar, bu popülasyonda ampirik antifungallerin rutin kullanımını desteklemez:

- 22 araştırmanın değerlendirildiği bir meta-analizde (çoğunlukla flukonazolü plaseboya kıyasla, aynı zamanda ketokonazol, anidulafungin, kaspofungin, mikafungin ve amfoterisin B'yi karşılaştıran) hedeflenmemiş ampirik antifungal tedavinin muhtemelen mantar kolonizasyonunu ve invaziv fungal enfeksiyon riskini azalttığı ancak tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmadığı tespit edilmiştir[54].
- Yapılan bir çalışmada, en az beş gün mekanik ventilatörde takip edilen kritik hastalığı olanlarda, ampirik antifungal tedavi (çoğunlukla flukonazol), azalmış mortalite riski veya invaziv kandidiyaz riski ile ilişkili bulunmamıştır. [55].
- Candida kolonizasyonu (çoklu odak) olan, çoklu organ yetmezliği ve YBÜ'ye bağlı sepsis bulunan non-nötropenik 260 kişilik kritik hastalardan oluşan çok merkezli randomize bir çalışmada (EMPIRICUS), 14 günlük mikafungin ile ampirik tedavinin 28.ci günde infeksyondan yoksun hayatta kalımın iyileştirmediği, ancak yeni fungal enfeksiyon oranını azalttığı saptanmıştır [56].

Bununla birlikte, Candida veya Aspergillus'tan şiddetle şüphelenilirse veya nütropeni varsa, ekinokandin (Candida için) veya vorikonazol (Aspergillus için) genellikle tercih edilir.

- Diğer - Diğer rejimler, Legionella (makrolid veya florokinolon) gibi spesifik organizmalara veya tedavisi zor organizmalara (Stenotrophomonas gibi) veya belirli koşullara (örn., nütropenik bakteriyemi) karşı etkili ajanları dahil etmeyi düşünmelidir.

Doz - Klinisyenler, mümkün olduğunda tam bir "high-end" yükleme dozu kullanarak sepsis ve septik şok olan hastalarda dozun maksimize edilmesine dikkat etmelidir. Bu strateji, sepsis olan hastalara sıvı tedavisi uygulanmasından dolayı görülebilen artmış dağılım hacmine dayanmaktadır [57-59] ve artmış antimikrobiyal konsantrasyonlarında daha yüksek klinik başarı oranları bildirilmiştir [60-62]. Antibiyotiklerin sürekli infüzyonu ile aralıklı dozlama rejimleri halen araştırılmaktadır [63].

Başvuru yeri - Hastaların yoğun bakım ünitesine (YBÜ) veya servise kabulü belirsizdir ve muhtemelen kişinin klinik durumunun yanı sıra ülkeden ülkeye değişen mevcut kurumsal hizmetler ve politikaya göre farklılık gösterir. Örneğin, mekanik ventilasyon ve vazopressör gerektiren septik şok hastalarının YBÜ'ne kabulü gerekirken, sıvıya ve antibiyotiklere çabucak yanıt gösteren septik şok olmayan hastalar güvenle servise alınabilir. Bu iki durum arasında olanlar için, yakın gözlem ve YBÜ'ne kabul için eşğin düşük tutulması güvenilirdir.

Yoğun bakım ünitesine kabüllerde sistematik bir yaklaşımın kullanılması araştırılmıştır. 75 yaş ve üzerinde kritik hastalığı olan, 3037 Fransız hastanın

olduğu bir çalışmada, hastalar yoğun bakım ünitesine kabulde sistematik yaklaşım uygulayan (girişimsel grup) veya bu yaklaşımı kullanmayan (geleneksel bakım) hastanelere randomize edilmiştir [64]. Yoğun bakım ünitesine kabul oranının iki katına çıkması ve hastane içi ölüm riskinde artma olmasına rağmen, hastalık şiddeti, başlangıç klinik tanısı, acil servis uzmanının kıdemi, yoğun bakım ünitesine kabul zamanı, başlangıçtaki fonksiyonel durum, yaşama durumu ve ev desteği türü ve altı ayda mortalite açısından fark bulunmadı.

Bununla birlikte, müdahale grubundaki hastalığın daha şiddetli olması, kör çalışma eksikliği ve mortalite farkını saptamada güçlük çekilen bir strateji de dahil olmak üzere çeşitli kusurlar bu sonuçları etkilemiş olabilir. Buna ek olarak sepsisli hastaların bakımındaki uluslararası farklılıklar, amerika kaynaklı bir kohort çalışmasıyla bildirilen karşı sonuçları da açıklayabilir [65].

Tedaviye yanıtın izlenmesi: Sıvılar ve ampirik antibiyotikler uygulandıktan sonra terapötik yanıt sıklıkla değerlendirilmelidir. Klinik, hemodinamik ve laboratuvar parametrelerinin aşağıdaki bölümlerde özetlendiği gibi izlenmesini öneriyoruz. Tecrübelerimize göre, hastaların çoğu başlangıçtaki sıvı tedavisine ilk 6- 24 saat içinde yanıt verir, ancak düzelmeye uzayabilir ve günler veya haftalar alabilir. Yanıt daha çok sıvı yönetimini ancak antimikrobiyal tedavi ve kaynak kontrolünü de etkiler.

İzleme kateterleri - Birçok hastada, her zaman gerekli olmasa da, santral venöz kateter (SVK) ve arteriyel kateter yerleştirilir. Örneğin kan basıncı kararsız ise, sfingomanometre ölçümleri güvenilirmez ise, perfüzyon iyileşmesinde uzama bekleniyorsa (özellikle vasopressörler uygulandığında) veya hemodinamik yanıtı izlemek için sıvı cevabının dinamik ölçümleri seçildiyse arteriyel kateter yerleştirilebilir. Hemodinamik yanıtın monitörizasyonu için santral venöz basınç (SVB) veya santral venöz oksihemoglobin satürasyonu (ScvO₂) izleminin seçilmesi durumunda, büyük hacimlerde sıvı veya vasopressör verilmesi planlandığında ve periferik damar yolu uygun değilse SVK yerleştirilebilir.

Pulmoner arter kateteri (PAK), sepsis veya septik şok bulunan hastaların rutin tedavisinde kullanılmamalıdır, çünkü sonuçları iyileştirdikleri gösterilememiştir [66-68]. PAK'ler pulmoner arter oklüzyon basıncını (PAOP) ve miks venöz oksihemoglobin satürasyonunu (SvO₂) ölçebilir. Ancak PAOP'un sıvı yanıtılığının zayıf bir belirteci olduğu kanıtlanmıştır. SvO₂ ise SVK'den elde edilebilen ScvO₂'ye benzerdir [69,70].

Klinik - Tüm hastalar, ortalama arteriyel basınç, idrar çıkışı, kalp hızı, solunum sayısı, deri rengi, sıcaklık, nabız oksimetresi ve mental durum iyileşmesi açısından klinik olarak takip edilmelidir. Bunları arasında, MAP \geq 65 mmHg (MAP = [(2 x diyastolik) + sistolik] / 3) ve saatlik idrar çıkışı \geq 0.5 mL/kg olması, klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan hedeflerdir. Bunlar birbirleriyle karşılaştırılmamıştır ve başka herhangi bir hedefe veya klinik değerlendirmeye üstün oldukları kanıtlanmamıştır. Kullanımlarını destekleyen veriler yukarıda tartışılmıştır.

MAP için ideal hedef bilinmemektedir. 65-70 mmHg MAP'ı (düşük hedef MAP) 80-85 mmHg MAP'a (yüksek hedef MAP) randomize eden bir

çalışma, daha yüksek bir MAP hedeflemenin mortaliteye yararı olmadığını bildirmiştir [71,72]. Daha yüksek MAP'ı olan hastaların atriyal fibrilasyon insidansının daha yüksek olduğu (%7 vs % 3) görüldüğünden >80 mmHg'lik bir MAP hedeflemenin potansiyel olarak zararlı olduğunu düşündürmektedir. Daha düşük bir MAP hedefini (60-65 mmHg) daha yüksek hedefle (75-80 mmHg) karşılaştıran başka bir pilot randomize çalışma, 75 yaş ve üzeri hastalar arasında daha yüksek bir MAP hedefinin artmış hastane mortalitesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (%60 vs % 60) [72]. Her iki çalışmadan elde edilen verilerin analizi, daha yüksek bir MAP hedeflemenin mortaliteyi etkilemediğini, ancak supraventriküler kardiyak aritmilerin daha fazla riskiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir [73]. Aynı çalışmaların bir başka meta-analizi, altı saatten daha uzun süre vazopressör ile tedavi edilen ve yüksek MAP'ı hedef alanlarda mortalitenin arttığını bildirmiştir[74].

Hemodinamik - Sıvı yanıtının statik veya dinamik prediktörleri, daha ileri sıvı yönetimini belirlemek için kullanılmalıdır. Rehberler, statik yöntemlerden (SVB gibi) daha doğru oldukları için dinamik yöntemlerin sıvı yanıtını tahmin etmekte tercih edilmesi gerektiğini belirtmektedir [3]. Bununla birlikte, kullanımlarının mortalite gibi klinik olarak etkili sonuçlar geliştirip geliştirmediği kanıtlanmamıştır.

- **Statik** - Geleneksel olarak, MAP'a ek olarak, aşağıdaki statik SVK değerlendirmeleri sıvı yönetimini belirlemek için kullanılmıştır:
 - 8 -12 mmHg arasında hedef SVB
 - ScvO₂ ≥70 (numune bir PAK'den alınmışsa ≥65 yüzde)

Septik şoklu hastaların olduğu bir çalışmada protokol tabanlı bir tedavide bu parametrelerin mortalite üzerinde fayda gösterdiği rapor edilmişken, o zamandan beri yayınlanan çalışmalar (ProCESS, ARISE, ProMISe) kullanımlarının mortaliteye yararı olmadığını bildirmiştir [7-10].

- **Dinamik** - Vena kava çapındaki solunumsal değişiklikler, radyal arter nabız basıncı, aortik kan akışı tepe hızı, sol ventrikül çıkış yolu hız-zaman integrali ve brakial arter kan akımı hızı sıvı yanıtının dinamik ölçümleri olarak kabul edilir. Hastalar sinüs ritminde olduğu ve yeterli bir tidal hacim ile pasif ventilasyon sağlayabildikleri sürece, dinamik ölçümlerin statik ölçümlerden daha doğru sıvı yanıt prediktörleri olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Aktif olarak nefes alan veya düzensiz kalp ritmi olan hastalarda, pasif bacak kaldırma manevrasına yanıt olarak kardiyak outputta artış (ekokardiyografi, arteriyel nabız dalga formu analizi veya pulmoner arter kateterizasyonu ile ölçülür) da sıvı yanıtını öngörür. Bunların arasında, tercih durumuna ve teknik uzmanlığa bağlı olmakla birlikte, pasif bacak kaldırma manevrası en doğru ve kolay şekilde kullanılabilir olmandır. Kullanımları ile ilişkili olarak iyileşmiş sonuçları (örn. Mortalite, ventilatörden arındırılmış günler) bildiren gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Laboratuvar

- **Laktat klirensi** - Optimum frekans bilinmemekle birlikte, laktat değeri iyice düşene kadar sepsisli hastalarda serum laktatını takip ederiz (örneğin, her altı saatte bir). Kılavuzlar, laktatın normalleştirilmesini desteklemektedir [3], ancak laktat rehberliğinde resüsitasyon ile iyileştirilmiş sonuçlar arasında yeterli ilişki bulunmamaktadır.

Laktat klirensi [(başlangıçtaki laktat - laktat > 2 saat sonra) / başlangıç laktat] x 100 denklemi ile tanımlanır. İlk 12 saat içindeki laktat klirensi ve laktat aralığı değişimi resüsitasyonun etkili bir potansiyel belirtici olarak değerlendirilmiştir [13,75-79]. Beş düşük kaliteli çalışmanın bir meta-analizi, laktat rehberliğinde resüsitasyonun, laktatın kullanılmadığı resüsitasyonla karşılaştırıldığında mortalitede azalmaya neden olduğunu bildirmiştir [3]. Diğer meta-analizler, normal bakım veya ScvO₂ normalizasyonu ile karşılaştırıldığında laktat klirensi stratejileri kullanıldığında mortaliteye ılımlı fayda bildirmiştir [78,79]. Ancak, dahil edilen çalışmaların çoğunda, heterojen popülasyonlar ve laktat klirensinin farklı tanımları ve sonucu etkileyebilecek ek değişkenler bulunmaktadır.

Buna ek olarak, perfüzyon sağlandıktan sonra, laktat doku perfüzyonunun zayıf bir işaretidir [80]. Sonuç olarak, laktat değerleri, perfüzyon sağlandıktan sonra genelde yararsızdır, ancak istisnai olarak yükselen bir laktat seviyesi perfüzyonun tekrar değerlendirilmesine neden olmalıdır.

Klinisyenlerin yatak başında laktat düzeylerini daha kolay takip etmelerini sağlayacak yeni hasta başı cihazları piyasaya sürülmüştür [81-83].

-Arteriyel kan gazları – Parsiyel arteriyel oksijen basıncının inspire edilen oksijen fraksiyonuna oranı da dahil olmak üzere asidozun şiddetini ve türünü gösteren (metabolik asidozun düzelmesi ve hiperkloremik asidozun önlenmesi) arteriyel kan gazı parametrelerini takip etmek akıllıca olacaktır. Gaz değişiminin kötüleşmesi, sıvı resüsitasyonundan kaynaklanan pulmoner ödemi veya santral kateter yerleştirilmesine bağlı pnömotoraksi, akut respiratuvar distress sendromunu veya venöz tromboemboli gibi diğer komplikasyonları gösterebilir.

-Rutin laboratuvar tetkikleri- Laboratuvar çalışmalarının takip edilmesi, özellikle trombosit sayısı, serum biyokimyası ve karaciğer fonksiyon testlerindeki değerler normal veya bazale ulaşıncaya kadar sıklıkla yapılır (örneğin her altı saatte bir). Hiperkloremiyi önlemek gerekir, ancak tespit edilirse, düşük klorürlü (yani tamponlu) solüsyonlara geçilmesi gerekebilir.

-Mikrobiyoloji - Tam kan sayımı ve ek kültürler de dahil olmak üzere, enfeksiyon belirtilerini takip edilmelidir. Sonuçlar, antibiyotik seçiminin ve / veya kaynak kontrolüne yönelik araştırmaların değiştirilmesine neden olabilir.

SEPSİS ODAĞINI TANIMLAMA VE KAYNAK KONTROLÜ - Tecrübelerimize göre, kaynak tespiti için en değerli yöntem odaklanmış bir öykü ve muayenedir. Başlangıç araştırmaları ve ampirik antimikrobiyal tedaviyi takiben, sepsisli tüm hastalarda enfeksiyon kaynaklarını belirlemeyi ve kontrol altına almayı hedefleyen çabalar gösterilmelidir. Buna ek olarak, tedaviye rağmen başarısız olanlar veya başlangıçta tedaviye cevap vermeyenler için, antimikrobiyal rejimin veya nozokomiyal süper enfeksiyonun yeterliliğini değerlendiren daha ileri araştırmalar düşünülmelidir.

- **Identifikasyon-** İlk 12 saat içinde şüphelenilen kaynak (lar) ı hedef alan ilave araştırmalar sepsisli hastalarda düşünülmelidir. Bu, görüntüleme (örneğin bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi) ve numune alımını (örneğin, bronkoalveoler lavaj, eklem sıvısı veya koleksiyon aspirasyon materyalleri) içerebilir ve bir müdahale söz konusuysa ve hasta unstabilse risk oluşturabilir. İnvaziv Candida veya Aspergillus enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa, 1,3 beta-D-glukan, galaktomannan ve anti-mannan antikorları için serolojik testler bu mantar enfeksiyonlarının erken tespit edilmesini sağlayabilir.
- **Kaynak kontrolü** – Direne edilmeyen enfeksiyon odağı tek başına antibiyotiklere cevap vermeyebileceğinden kaynak kontrolü yapılmalıdır (enfeksiyonun odak noktasını ortadan kaldırmak ve mikrobik çoğalmayı ve enfeksiyonu ortadan kaldırmak veya önlemek için fiziksel tedbirler alınmalıdır) (**tablo 2**). Örneğin, potansiyel olarak enfekte olan vasküler girişim cihazları çıkarılmalıdır (başka bir vasküler erişim sağlandıktan sonra). Diğer örnekler enfekte ve implante edilmiş cihazların/ donanımların çıkarılmasını, mümkün olduğunda apse drenajını (torasik ampiyem ve eklem dahil), perkütan nefrostomi, yumuşak doku debridmanı veya amputasyonu, kolektomi (örn., Fulminan Clostridium difficile ile ilişkili kolit için)ve kolesistostomi kapsar.

Kaynak kontrolünün optimal zamanlaması bilinmemektedir, ancak kılavuzlar, tanıdan sonra 6-12 saatten fazla bir gecikmeyi önermemektedir, çünkü sağkalım yetersiz kaynak kontrolü nedeniyle olumsuz etkilenmektedir [3]. Genel altın kural kaynak denetiminin mümkün olan en kısa sürede ortaya koyulması olsa da [84-86], bu her zaman pratik veya uygulanabilir değildir. Buna ek olarak özellikle kaynakla ilgili tanısal belirsizlik olduğunda, müdahale riskleri ve komplikasyonları (örn., ölüm, fistül oluşumu) ile birlikte başarı ihtimali göz önünde bulundurularak karar alınmalıdır.

BAŞLANGIÇ TEDAVİSİNİN BAŞARISIZ OLDUĞU HASTALAR - Yeterli sıvı resüsitasyonuna ve antimikrobiyal tedaviye rağmen ısrarcı hipoperfüzyonu olan hastalar, hem tanının doğruluğu hem de antimikrobiyal rejimin uygunluğu, septik odağın kontrolü ve sıvı yanıtılığı açısından ayrıca olası beklenmedik komplikasyonların (örneğin, SVK yerleştirilmesinden sonra pnömotoraks gibi) ya da birlikte var olan problemlerin ortaya çıkma ihtimali açısından

değerlendirilmelidir. Vazopressörler, glukokortikoidler, inotropik tedavi ve kan nakli gibi diğer seçenekler bu bölümde tartışılmaktadır.

Vazopressörler - İntravenöz vazopressörler, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansif ya da kardiyojenik pulmoner ödemi olan hastalarda yararlıdır. Küçük randomize ve gözlemsel çalışmaların meta-analizlerine dayanarak, bu popülasyonda çoğu uzmanın dopaminden kaçınıp ilk seçenek olarak norepinefrin'i tercih etmesiyle uygulamada bir model değişikliği meydana geldi, **(tablo 3 ve tablo 4)**. Kılavuzda vasopressin (norepinefrin dozunu azaltmak için dakikada 0.03 ünite / dakika) veya epinefrin (refrakter hipotansiyon için) dahil olmak üzere ek ajanlar öngörülmesine rağmen, uygulama oldukça değişkendir. Kılavuzlar, özellikle vazopressör uygulaması uzamaktaysa veya yüksek doz verilmekteyse, veya tek bir kateter vasıtasıyla birden fazla vasopressör uygulanmaktaysa, santral venöz ve arteryal yol seçimini önermektedir [3]; ancak bu yolların sağlanması, vazopressör yönetimini geciktirmemeli ve kateter yerleştirme riskleri de dikkate alınmalıdır.

- İlk ajan - Septik şokta norepinefrini birincil tekli ajan olarak seçilmesini destekleyen veriler, bir vasopressörle bir başka vazopressörü karşılaştıran sayısız denemeden elde edilmiştir [87-93]. Bu çalışmalarda norepinefrin ile fenilefrin [94], norepinefrin ile vasopressin [95-98], norepinefrin ile terlipressin [99,100], norepinefrin ile epinefrin [101] ve vazopressin ile terlipressin [102] karşılaştırıldı. Karşılaştırmalardan bazıları, mortalite, yoğun bakımda veya hastanede kalış süresi veya böbrek yetmezliği insidansı bakımından anlamlı farklılık bulamamışken [97,102], 2012 yılında yapılan iki meta-analizde septik şok sırasında dopamin alan hastalar norepinefrin alanlar ile karşılaştırıldığında, dopamine almalarda mortalitenin arttığını bildirilmiştir (norepinefrin vs dopamine:48-49% vs 53- 54%) [90,104]. İki grubun ölüm sebepleri doğrudan karşılaştırılmasa da, her iki meta-analizde dopamin ile norepinefrin'e göre iki kat daha sık aritmik olay tespit edilmiştir.

Bununla birlikte, sepsisli hastalarda vasopressör seçimini şoka eşlik eden faktörlerin (örn., Kalp yetmezliği), aritmilerin, organ iskemisinin varlığı gibi ek faktörlerle belirlendiğini düşünüyoruz. Örneğin, anlamlı taşikardi olan hastalarda (örneğin, hızlı atriyal fibrilasyon, sinüs taşikardisi > 160 / dakika) kötüleşen taşikardinin ileri dekompensasyona neden olabileceği düşünülürse, beta adrenerjik etkileri olmayan ajanlar (örn., vasopressin) tercih edilmelidir. Benzer şekilde, anlamlı bradikardi olanlarda dopamin (DA) kabul edilebilir; ancak düşük doz DA, "böbreklerin korunması" amacıyla kullanılmamalıdır.

Ajanların erişebilirliği etkisi, 26 merkezin katıldığı yaklaşık 28.000 hastanın içerdiği bir çalışmada norepinefrin temin edilemediği dönemlerde, yoğun bakım doktorları tarafından seçilen en yaygın alternatif ajanın fenilefrin olduğu vurgulanmıştır (kullanım% 36'dan% 54 "e yükselmiştir) [105]. Aynı dönemde, septik şoka bağlı ölüm oranı yüzde 36'dan yüzde 40'a yükselmiştir. Bunun fenilefrin ile doğrudan ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

- Ek ajanlar - İkinci veya üçüncü ajanların (örn., epinefrin, dobutamin veya vazopresin) norepinefrin'e eklenmesi gerekebilir, ajan seçimini destekleyen az miktarda veri bulunmaktadır. Düşük kalp debisi ile ilişkili refrakter septik şoku olan hastalar için, inotropik bir ajan eklenebilir. Septik şoklu 234 hastadan oluşan retrospektif bir seride, norepinephrine eklenmiş vazopresör ajanlar (dobutamin, dopamin, fenilefrin, vazopresin) arasında, dobutamin ile inotropik destek sağ kalım üstünlüğü ile ilişkilendirilmiştir (epinefrin çalışmamıştır) (106).

Ek tedaviler - Doktorların çoğu, glukokortikoidler, inotropik ajanlar veya kırmızı kan hücresi (RBC) transfüzyonu gibi ek terapilerin sepsis veya septik şok ile başvuranlarda rutin olarak tercih edilmemesini ancak refrakter vakalar veya özel durumlar için kullanılabileceğini kabul etmektedir.

Glukokortikoidler - Kılavuzlar, sepsisli hastalarda glukokortikoidlerin rutin kullanımını önermemektedir. Bununla birlikte, yeterli sıvı resüsitasyonuna ve vazopresör uygulamaya dirençli septik şoklu hastalarda kortikosteroid tedavisi uygundur.

İnotropik tedavi - Özellikle düşük kardiak output'u olanlarda, yeterli sıvı ve vasopressörlere yanıt vermeyen hastalarda, inotropik tedaviye ilişkin bir araştırma yapılabilir (Tablo 4) [7,107-109]. Kalp atım indeksini normal üstü seviyelere yükseltmek için inotropik tedavi kullanılmamalıdır [110]. Dobutamin uygun bir birinci seçenek ajandır; epinefrin uygun bir alternatiftir.

Eritrosit transfüzyonu - Klinik deneyim, randomize çalışmalar ve kritik hastalardaki kan ürünlerinin transfüzyonuna ilişkin esaslara dayanarak, eritrosit transfüzyonu genellikle hemoglobin seviyesi ≤ 7 g/dl olan hastalar için saklanmalıdır. İstisnalar eşlik eden hemorajik şok veya akut miyokardiyal iskemi şüphesini içerir.

Kısıtlayıcı transfüzyon stratejisini (hedef hemoglobin >7 g/dL) destekleyen verilere septik şoktaki hastaların randomize çalışmalarından elde edilen doğrudan ve dolaylı kanıtlar ile ulaşılmıştır:

- Septik şoklu 998 hastanın katıldığı çok merkezli randomize bir çalışmada, hemoglobin ≤ 7 g/dL olduğunda (restriktif strateji) ve hemoglobin ≤ 9 g/dL (liberal strateji) olduğunda transfüzyon yapılan hastalar arasında 28 günlük mortalitede fark saptanmamıştır [111]. Restriktif strateji, yüzde 50 daha az eritrosit transfüzyonu (1545 vs 3045) ile sonuçlanmış ve iskemik olayların oranı üzerinde olumsuz bir etkisi bulunmamıştır (7% vs 8%).
- Bir randomize çalışma, hematokrit hedefi > 30 (hemoglobin düzeyi 10 g / dL) olan hastalara transfüzyon yapan bir protokolün mortaliteye fayda sağladığını saptamıştır[7]. Bununla birlikte, o zamandan beri yayınlanan

benzer şekilde tasarlanmış çalışmalar bu stratejiden fayda sağlanmadığını bildirmiştir [8-10]. Bu çalışmalar aşağıda tartışılmaktadır.

Sepsis olmayan kritik hastalardaki hedef Hb'nin 7g/dL üzerinde tutmayı hedefleyen uzmanlar arasında septik şoktaki hastalara transfüzyon kısıtlayıcı bir yaklaşımın desteklenmesi konusunda görüş birliği bulunmaktadır [112-114].

TEDAVİYE CEVAP VEREN HASTALAR - Hastaların tedaviye yanıtı tespit edildikten sonra, septik odağın kontrol edilmesi, sıvıların ve antibiyotiklerin uygun şekilde azaltılması veya kesilmesine önem verilmelidir. Bu da, cevap göstergelerine ve hastaya bağlı olarak saatler veya günler içinde olabilir.

Septik odağın belirlenmesi ve kontrolü - İlk araştırmalar ve ampirik antimikrobiyal tedaviyi takiben, sepsisli tüm hastalarda enfeksiyon kaynaklarının belirlenmesi ve kontrol altına alınması için daha fazla çaba gösterilmelidir.

Sıvıların azaltılarak düzenlenmesi - Tedaviye cevap veren hastalarda (klinik hemodinamik ve laboratuvar hedefleri karşılayan; genellikle saatler- günler içinde), sıvı uygulama oranını düşürmek veya durdurmak gerekir, vazopressör desteği kesilmeli ve gerekirse diüretik uygulanmalıdır. Erken sıvıtedavisi sepsis için uygundur, ancak dolaşım sıvıya duyarlı olmadığına sıvıların yararsız ya da zararlı olabileceği düşünülmektedir. Sepsis hastalarında kardiyojenik ve kardiyojenik olmayan pulmoner ödem gelişebilir (akut solunum sıkıntısı sendromu [ARDS]), bu yüzden sıkı ve dikkatli gözlem gereklidir.

ARDS veya sepsisli hastalarda, intravenöz sıvı uygulamasına kısıtlayıcı bir yaklaşımın, liberal yaklaşımla karşılaştırıldığında mekanik ventilasyon ve YBÜ kalış süresini azalttığı gösterilmiştir [115,116]. Buna ek olarak, küçük retrospektif çalışmalar sepsisli hastalarda aşırı sıvı yükünün yaygın olduğunu ve tıbbi müdahalelerin artışı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (diürez, torasentez); aşırı sıvı yüklenmesinin ve bu tür müdahalelerin sepsiste mortalite ve fonksiyonel iyileşme üzerindeki etkisi açık değildir [117-119].

Antibiyotiklerin azaltılması ve süresi - Antimikrobiyal ajanların azaltılması ve sürelerinin günlük olarak değerlendirilmesi uygundur [120]. Belirsiz olduğunda, iyi bir antimikrobiyal tedavi yönetimi için enfeksiyon hastalıkları konsültasyon istenmelidir.

- Azaltma - Patojen tanımlama ve duyarlılık verileri alındıktan sonra ve / veya hastalar klinik olarak iyileştikçe antimikrobik tedavinin daraltılmasını öneririz (tipik olarak birkaç gün). Mümkün olduğunda, antimikrobiyal tedavi de patojen ve yatkınlığa yönelik olmalıdır (hedefli / kesin tedavi olarak da bilinir). Bununla birlikte, hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde hiçbir patojen saptanmadığından, ampirik tedavinin azaltılması klinik yargı bileşenini gerektirir. Örneğin, kültürde hiç staphylococcus üremediye, vankomisin kesilir.

Azaltma ölçütleri üzerinde fikir birliği olmamasına rağmen, pek çok uzman karar vermede klinik takip (iyileşmiş vital bulgular), laboratuvar ve görüntüleme verileri ile geniş spektrumlu tedavinin sabit süresini (örneğin, 3-5 gün) kullanmaktadır.

Sepsis veya septik şoklu yetişkin hastalarda antibiyotik tedavisinin azaltılmasının güvenilirliğini test eden yüksek kaliteli çalışmalar bulunmamaktadır [121-124]. Bununla birlikte, çoğu gözlemsel çalışma, bu strateji ile eşdeğer veya daha iyi sonuçlar bildirmektedir.

- **Süre** - Çoğu hasta için, tedavi süresi genellikle 7 ila 10 gün arasındadır [125-128], ancak yavaş klinik yanıt, direne edilemeyen enfeksiyon odağı, S. aureus ile bakteriyemi, bazı fungal (örn., derin Candida enfeksiyonları) ya da viral enfeksiyonlar (örn., herpes veya sitomegalovirüs) ile bakteriyemi, endokardit, osteomyelit, büyük apseler, marjinal veya sınırlı duyarlılığa sahip yüksek dirençli gram negatif patojenler, nötropeni veya immünolojik yetersizlikler olan hastalarda daha uzun süreler uygundur [129-134]. Nötropenik hastalarda antibiyotik tedavisi, nötropeni çözülene kadar veya planlanan antibiyotik seyri tamamlanıncaya kadar (hangisi daha uzunsa) devam etmelidir. Enfeksiyonun tamamen dışlandığı nötropenik olmayan hastalarda antibiyotikler, kolonizasyonu veya ilaca dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyonu en aza indirmek ve diğer patojenlerle süperenfeksiyonu engellemek için mümkün olan en kısa sürede kesilmelidir. Bazen, daha kısa süreler uygun olabilir (örn., piyelonefritli veya üriner sepsisli olan hastalar) [135-138].
- **Prokalsitoninin Rolü** - Birçok kurum ve rehber, enfeksiyon şüphesi bulunan veya enfeksiyonu belgeleyen kritik hastalarda antibiyotik (ampirik veya terapötik) kullanımını sınırlamak için prokalsitonin kullanımını desteklemekle birlikte, bu uygulamayı destekleyen kanıtlar sınırlıdır. Yapılan bir randomize bir çalışmada, enfeksiyonu olan kritik hastalardaki antibiyotik kullanım süresinin prokalsitonin seviyelerinin normleştirilmesiyle yönlendirildiği zaman mortaliteye fayda sağladığını bildirmiştir [139], çeşitli randomize çalışmalar ve meta-analizler, prokalsitonin rehberli algoritmalar kullanarak antimikrobiyal düzenlenmenin herhangi bir mortaliteye fayda ile sonuçlanmadığını bildirilmiştir [140-145]. Bununla birlikte, çoğu çalışma antibiyotik tedavisinin süresinde bir azalma (ortalama bir gün) olduğunu bildirmektedir. Başka bir retrospektif inceleme, prokalsitoninin hastanede yatış süresi ve YBÜ'de kalış süresinin azalması ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür ancak bu çalışmada klinik olarak anlamlı sonuçlar alınamamıştır [146]. Diğer çalışmalar, prokalsitonin'in enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz durumları ayırt edebileceğini ve bu nedenle ampirik tedaviyi azaltma kararını kolaylaştırabileceğini göstermektedir [140,147-149].

DESTEK TEDAVİLER - Sepsis hastaları da dahil olmak üzere kritik hastaların bakımında gerekli destekleyici tedavilere ilişkin ayrıntılar ayrı olarak verilmektedir:

- Kan ürünü infüzyonu

- Beslenme
- Stres ülseri profilaksisi
- Nöromusküler bloke edici ajanlar
- Venöz tromboembolizm profilaksisi
- Yoğun insülin terapisi
- Dışardan soğutma veya ateş düşürücü ilaçlar
- Mekanik ventilasyon, sedasyon, ventilatörde ayırma
- Sepsis ve akut respiratuvar distres sendromu için araştırma tetkikleri (örn., intravenöz immün globulin, antitrombin, trombomodulin, heparin, sitokin ve toksin inaktivatörlerinin yanı sıra hemofiltrasyon, statinler, beta-2 agonistleri, beta blokajı ve vitamin C / tiamin / hidrokortizon kombinasyon)

GEBELİK - Gebelikte sepsisin nasıl yönetileceği ile ilgili spesifik bir kılavuz bulunmamaktadır, ancak çoğu uzman gebeliğin değişen hemodinamik özelliklerini bilerek bu konunun ana hatları ile aynı prensipleri kullanmaktadır, Kılavuzlar önerilmiş, ancak doğrulanmamıştır [150].

ÖZET VE TAVSİYELER

- Sepsis ve septik şoktaki hastalar için terapötik öncelikler arasında hava yolu güvenliğinin sağlanması, hipokseminin düzeltilmesi, sıvıların ve antibiyotiklerin erken uygulanması için damar erişiminin sağlanması sayılabilir. Eş zamanlı olarak aşağıdakileri elde etmek (45 dakika içinde) gerekir ancak sıvıların ve antibiyotiklerin uygulanmasını geciktirmemelidir: rutin laboratuvar çalışmaları, serum laktat, arteriyel kan gazları, iki farklı damardan ve kalıcı vasküler erişim cihazlarından alınan kan kültürleri (aerobik ve anaerobik), kolayca ulaşılabilen odaklardan (örn., balgam, idrar) kültürler ve şüpheli kaynakların görüntülenmesi.
- Sepsis ve septik şok olan hastalar için, vasopresörler, inotropolar veya eritrosit transfüzyonu yerine, başvurunun ilk üç saatinde intravenöz sıvıların (30mL / kg) infüzyonunu öneriyoruz (Grade 1B). Sıvı bolusları, tercih edilen uygulama metodudur; kan basıncı ve doku perfüzyonu kabul edilebilir hale gelene kadar, pulmoner ödem ortaya çıkana kadar veya başka cevap olmaması durumunda tekrar edilmelidir. Kristaloit solüsyonlar (örn., normal salin veya Ringer laktat) tercih edilen resüsitasyon sıvısıdır. Hiperonkotik bir nişasta solüsyonunun uygulanmamasını öneriyoruz (Grade 1A).
- Sepsisli hastalar için, ilk bir saat içinde bir veya daha fazla antimikrobiyal ile optimal ampirik geniş spektrumlu intravenöz tedavi dozlarının uygulanmasını öneriyoruz (Grade 1B). Geniş spektrum, geniş bir gram negatif ve pozitif organizmalara, şüphe varsa mantarlar ve virüslere karşı yeterli aktiviteye sahip terapötik ajan (lar) olarak tanımlanır. Septik şok hastaları için, bilinen veya şüpheli bir patojeni birden fazla ajan ile örtmek amacıyla verilen farklı sınıflardan çoklu antibiyotikler (en az iki) olarak

tanımlanan kombinasyon tedavisi öneriyoruz. Ajan seçimi hastanın öyküsüne, komorbiditelerine, bağışıklık durumuna, klinik durumuna, şüphelenilen enfeksiyon yerine, invaziv cihazların varlığına, Gram boyama verilerine ve lokal prevalans ve direnç kalıplarına bağlıdır. Nötropenik olmayan hastalarda rutin antifungal tedavi uygulanması gerekmemektedir.

- Sepsis ve septik şoku olan çoğu hasta için, sıvı yönetiminin, ortalama arter basıncı 65 mmHg ila 70 mmHg ve idrar çıkışı ≥ 0.5 mL / kg / saat (Grade 1B) olacak şekilde klinik hedeflere göre yönetilmesini öneriyoruz. Buna ek olarak, sıvı cevabının dinamik ölçümleri (radial arter nabız basıncındaki solunum değişiklikleri) tercih edilirken, sıvı uygulamasının yeterliliğini belirlemenin statik ölçümleri (santral ven basıncı 8-12 mmHg veya santral venöz oksijen saturasyonu $\geq 70\%$) daha kolay elde edilebilir. Kesin bir klinik yanıt gelene kadar serum laktat izlenmelidir (her altı saatte bir). Enfeksiyona verilen genel cevabın diğer öğelerinin (rutin laboratuvar çalışmaları, arteriyel kan gazları, mikrobiyoloji çalışmaları) takip edilmesi de güvenlidir.
- Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen (ilk üç saatte 3L) hipotansif kalmaya devam eden sepsisli hastalar için vasopressör kullanımı önerilmektedir (Sınıf 1B); tercih edilen başlangıç ajanı: norepinefrindir (tablo 4). İntravenöz sıvıya ve vazopresör tedavisine dirençli hastalar için, glukokortikoidler, inotropik tedavi ve kan nakli gibi ilave tedaviler bireysel olarak uygulanabilir. Eritrosit transfüzyonları hemoglobin düzeyi < 7 g / dl olan hastalar için saklanmalıdır.
- İlk araştırmalar ve ampirik antimikrobiyal tedaviyi takiben, sepsisli tüm hastalarda enfeksiyon kaynaklarını (ideal olarak 6-12 saat içinde) belirlemek ve kontrol etmek için daha fazla çaba gösterilmelidir (tablo 2 ve tablo 1). Buna ek olarak, tedaviye rağmen başarısız olanlar veya başlangıçta tedaviye cevap vermeyenler için nazokomiyal süper enfeksiyonun varlığını veya antimikrobiyal rejimin yeterliliğini sorgulayan daha ileri araştırmalar düşünülmelidir.
- Sepsis bulunan, tedaviye yanıt veren hastalar için, sıvı oranının azaltılması veya durdurulmasını, vasopressör desteğin kesilmesini ve gerektiğinde diüretik uygulanmasını önermekteyiz. Patojen tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testi sonucunda antimikrobik tedavinin daraltılmasını öneriyoruz. Antimikrobiyal tedavinin, toplam 7-10 gün süreyle patojen ve duyarlılığa yönelik uygulanması gerekmektedir fakat seçilmiş hastalar için daha kısa veya uzun süreler uygun olabilir.

REFERANSLAR

1. Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. Septicemia in U.S. Hospitals, 2009. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122.pdf> (Accessed on February 15, 2013).
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43:304.
4. Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA* 2017; 317:847.
5. Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest* 1987; 91:883.
6. Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, et al. Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med* 1993; 21:S19.
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368.
8. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1683.
9. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1496.
10. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372:1301.
11. Angus DC, Barnato AE, Bell D, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISE Investigators. *Intensive Care Med* 2015; 41:1549.
12. PRISM Investigators. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* 2017.
13. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43:567.
14. Tang Y, Choi J, Kim D, et al. Clinical predictors of adverse outcome in severe sepsis patients with lactate 2-4 mM admitted to the hospital. *QJM* 2015; 108:279.
15. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016; 42:202.
16. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, et al. Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318:1233.
17. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017; 376:2235.
18. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247.
19. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1412.
20. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124.
21. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125.

22. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161:347.
23. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014; 349:g4561.
24. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41:1561.
25. Raghunathan K, Bonavia A, Nathanson BH, et al. Association between Initial Fluid Choice and Subsequent In-hospital Mortality during the Resuscitation of Adults with Septic Shock. *Anesthesiology* 2015; 123:1385.
26. Xu JY, Chen QH, Xie JF, et al. 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* 2014; 18:702.
27. Jiang L, Jiang S, Zhang M, et al. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e114666.
28. Asfar P, Schortgen F, Boissramé-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5:180.
29. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. 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* 2010; 38:1045.
30. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:2742.
31. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146.
32. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003; 115:529.
33. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1127.
34. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589.
35. Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 2006; 34:2069.
36. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136:1237.
37. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. 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* 2014; 42:1749.

38. Whiles BB, Deis AS, Simpson SQ. Increased Time to Initial Antimicrobial Administration Is Associated With Progression to Septic Shock in Severe Sepsis Patients. *Crit Care Med* 2017; 45:623.
39. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:856.
40. Peltan ID, Mitchell KH, Rudd KE, et al. Physician Variation in Time to Antimicrobial Treatment for Septic Patients Presenting to the Emergency Department. *Crit Care Med* 2017; 45:1011.
41. Amaral AC, Fowler RA, Pinto R, et al. Patient and Organizational Factors Associated With Delays in Antimicrobial Therapy for Septic Shock. *Crit Care Med* 2016; 44:2145.
42. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, et al. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39:1859.
43. Verhoef J, Hustinx WM, Frasa H, Hoepelman AI. Issues in the adjunct therapy of severe sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:167.
44. Sibbald WJ, Vincent JL. Round table conference on clinical trials for the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:394.
45. Septimus EJ, Coopersmith CM, Whittle J, et al. Sepsis National Hospital Inpatient Quality Measure (SEP-1): Multistakeholder Work Group Recommendations for Appropriate Antibiotics for the Treatment of Sepsis. *Clin Infect Dis* 2017; 65:1565.
46. Savage RD, Fowler RA, Rishu AH, et al. Pathogens and antimicrobial susceptibility profiles in critically ill patients with bloodstream infections: a descriptive study. *CMAJ Open* 2016; 4:E569.
47. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005; 352:1445.
48. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352:1436.
49. Rubinstein E, Lode H, Grassi C. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Antibiotic Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1217.
50. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1108.
51. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519.
52. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:668.
53. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD003344.

54. Cortegiani A, Russotto V, Maggiore A, et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; :CD004920.
55. Bailly S, Bouadma L, Azoulay E, et al. Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:1139.
56. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, Candida Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316:1555.
57. Pletz MW, Bloos F, Burkhardt O, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Med* 2010; 36:979.
58. van Zanten AR, Polderman KH, van Geijlswijk IM, et al. Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care* 2008; 23:422.
59. Blot S, Koulenti D, Akova M, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care* 2014; 18:R99.
60. Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R, et al. Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41:255.
61. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998; 279:125.
62. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:623.
63. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:681.
64. Guidet B, Leblanc G, Simon T, et al. Effect of Systematic Intensive Care Unit Triage on Long-term Mortality Among Critically Ill Elderly Patients in France: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318:1450.
65. Valley TS, Sjoding MW, Ryan AM, et al. Association of Intensive Care Unit Admission With Mortality Among Older Patients With Pneumonia. *JAMA* 2015; 314:1272.
66. Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:472.
67. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2713.
68. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2213.
69. Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:134.

70. Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:514.
71. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1583.
72. Lamontagne F, Meade MO, Hébert PC, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2016; 42:542.
73. Hylands M, Moller MH, Asfar P, et al. A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Can J Anaesth* 2017; 64:703.
74. Lamontagne F, Day AG, Meade MO, et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med* 2018; 44:12.
75. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739.
76. Liu V, Morehouse JW, Soule J, et al. Fluid volume, lactate values, and mortality in sepsis patients with intermediate lactate values. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10:466.
77. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752.
78. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2015; 41:1862.
79. Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, Badgett RG. Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review. *J Crit Care* 2016; 36:43.
80. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000; 117:260.
81. Karon BS, Scott R, Burritt MF, Santrach PJ. Comparison of lactate values between point-of-care and central laboratory analyzers. *Am J Clin Pathol* 2007; 128:168.
82. Ismail F, Mackay WG, Kerry A, et al. The accuracy and timeliness of a Point Of Care lactate measurement in patients with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015; 23:68.
83. Singer AJ, Taylor M, LeBlanc D, et al. ED bedside point-of-care lactate in patients with suspected sepsis is associated with reduced time to iv fluids and mortality. *Am J Emerg Med* 2014; 32:1120.
84. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, et al. 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* 2014; 18:R87.
85. Buck DL, Vester-Andersen M, Møller MH, Danish Clinical Register of Emergency Surgery. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2013; 100:1045.
86. Karvellas CJ, Abraldes JG, Zepeda-Gomez S, et al. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44:755.
87. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103:1826.

88. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779.
89. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354.
90. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*. *Crit Care Med* 2012; 40:725.
91. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33:375.
92. Mathur SM, Dhunna R, Chakraborty A. Comparison of dopamine and norepinephrine in the management of septic shock using impedance cardiography. *Ind J Crit Care Med* 2007; 11:186.
93. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21:1296.
94. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 2008; 12:R143.
95. Russell JA, Walley KR, Gordon AC, et al. Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med* 2009; 37:811.
96. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, Lesur O. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32:1782.
97. Luckner G, Dünser MW, Stadlbauer KH, et al. Cutaneous vascular reactivity and flow motion response to vasopressin in advanced vasodilatory shock and severe postoperative multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care* 2006; 10:R40.
98. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316:509.
99. Albanèse J, Leone M, Delmas A, Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2005; 33:1897.
100. Boccara G, Ouattara A, Godet G, et al. Terlipressin versus norepinephrine to correct refractory arterial hypotension after general anesthesia in patients chronically treated with renin-angiotensin system inhibitors. *Anesthesiology* 2003; 98:1338.
101. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:2226.
102. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 2009; 13:R130.
103. Havel C, Arrich J, Losert H, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD003709.
104. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, et al. Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med* 2012; 27:172.
105. Vail E, Gershengorn HB, Hua M, et al. Association Between US Norepinephrine Shortage and Mortality Among Patients With Septic Shock. *JAMA* 2017; 317:1433.

106. Nguyen HB, Lu S, Possagnoli I, Stokes P. Comparative Effectiveness of Second Vasoactive Agents in Septic Shock Refractory to Norepinephrine. *J Intensive Care Med* 2017; 32:451.
107. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928.
108. Rhodes A, Bennett ED. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32:S448.
109. Bersten AD, Hersch M, Cheung H, et al. The effect of various sympathomimetics on the regional circulations in hyperdynamic sepsis. *Surgery* 1992; 112:549.
110. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296.
111. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1381.
112. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340:409.
113. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med* 2012; 157:49.
114. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 2013; 160:445.
115. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564.
116. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017; 43:155.
117. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. *Shock* 2015; 43:68.
118. Malbrain ML, Marik PE, Witters I, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46:361.
119. Mitchell KH, Carlbom D, Caldwell E, et al. Volume Overload: Prevalence, Risk Factors, and Functional Outcome in Survivors of Septic Shock. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:1837.
120. Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA, et al. Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: a single-site study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:680.
121. Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD007934.

122. Morel J, Casotto J, Jospé R, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care* 2010; 14:R225.
123. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 2014; 40:1399.
124. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014; 40:32.
125. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. 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* 2016; 63:e61.
126. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588.
127. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, et al. Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia--a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1852.
128. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD007577.
129. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. 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* 2011; 52:e18.
130. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62:e1.
131. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. 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* 2011; 52:e56.
132. Jack L, Bal AM, Harte S, Collier A. International guidelines: the need to standardize the management of candidaemia. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48:779.
133. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132:1435.
134. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36:3075.
135. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015; 372:1996.
136. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. 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* 2013; 68:2183.
137. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, et al. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004; 164:1669.
 138. Rattan R, Allen CJ, Sawyer RG, et al. Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection Presenting with Sepsis Do Not Require Longer Duration of Antimicrobial Therapy. *J Am Coll Surg* 2016; 222:440.
 139. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. 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* 2016; 16:819.
 140. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011; 171:1322.
 141. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:1102.
 142. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, et al. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38:940.
 143. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17:R291.
 144. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22:960.
 145. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomão R, Atallah ÁN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1:CD010959.
 146. Balk RA, Kadri SS, Cao Z, et al. Effect of Procalcitonin Testing on Health-care Utilization and Costs in Critically Ill Patients in the United States. *Chest* 2017; 151:23.
 147. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al. 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* 2015; 19:v.
 148. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 2013; 8:530.
 149. Schuetz P, Kutz A, Grolimund E, et al. 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* 2014; 175:464.
 150. Bowyer L, Robinson HL, Barrett H, et al. SOMANZ guidelines for the investigation and management sepsis in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017; 57:540.