



Protokole Dayalı Tedavinin Ağır Sepsis Mortalitesi Üzerine Etkisi

The Effect of Protocol Guided Therapy to Severe Sepsis Mortality

Elif Çopuroğlu, Yalım Dikmen*, Oktay Demirkıran*, Tuğhan Utku*, Seval Ürkmez*

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Protokole dayalı tedavinin ağır sepsis mortalitesi üzerine etkisi ve bu protokole uyumun incelenmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Ağır sepsis ve septik şok hastalarının tedavilerine yol göstermek amacı ile kanıta dayalı sepsis tedavilerine rehberine dayanılarak 'Ağır Sepsis Tedavi Protokolü' geliştirildi. Çalışmaya başlamadan önce tüm yoğun bakım çalışanlarına sepsisin tanı kriterleri ve ağır sepsis tedavisi hakkında (Ek 1) bilgi verildi. Yoğun Bakım Ünitesinde 2003-2004 yılları arasında tedavi gören 148 ağır sepsis ve septik şok hastası geriye dönük olarak yaş, APACE II ve SOFA skorları, enfeksiyon odağı ve organ yetersizlikleri ve mortalite açısından incelendi. Bu hastalar retrospektif çalışma grubumuzu (RG) oluşturdu. Prospektif grup (PG) ise, Haziran 2005- Haziran 2006 tarihleri arasında aynı yoğun bakım ünitesinde, Ağır Sepsis Tedavi Protokolü uygulanarak tedavi gören 62 ağır sepsis ve septik şok hastalarından oluşturuldu. Protokole dayalı tedavi uygulanan PG grubunda gözlemlenen mortalite oranı, RG grubu ile karşılaştırıldı. PG grubunda ilk 6 saatlik ve 24 saatlik tedavi demetlerindeki protokole uyum incelendi.

Bulgular: Prospektif grupta mortalite oranı daha düşüktü; fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. İlk 6 saatlik tedavi demetinde protokole uyum ortalama %84,4, 24 saatlik tedavi demetinde ise %59,5 olarak bulundu.

Sonuç: Protokole dayalı tedavinin, ağır sepsis ve septik şok hastalarında, ölüm oranını düşürdüğü kanaatindeyiz. (Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2011; 9: 90-8)

Anahtar Kelimeler: Sepsis, protokol, mortalite

SUMMARY

Aim: The aim of our study was to investigate the effect of protocol-based therapy to the severe sepsis patients and to investigate the accordance with this protocol.

Patients and Methods: According to the evidence based guideline therapy, 'Severe Sepsis Treatment Protocol' was evaluated in order to lead the therapy of severe sepsis and septic shock patients. Before starting to our study, all the intensive care staffs were informed about the diagnostic criteria for sepsis and severe sepsis (Appendix 1). One hundred and forty eight severe sepsis and septic shock patients that underwent therapy between 2003-2004 at Sadi Sun Intensive Care Unit were investigated retrospectively to create our Retrospective Group (RG). The study group was performed on 62 severe sepsis patients, that had underwent 'Severe Sepsis Treatment Protocol' based therapy at the same intensive care unit, between June 2005- June 2006 named as Prospective Group (PG). The mortality rate was compared between two groups. The treatment compliances at the first 6 hours and 24 hours has been evaluated in group PG.

Results: Mortality rate was lower in PG, but this difference was not statistically significant ($p>0.204$). The accordance to the protocol of the first 6 hour therapy bundle and the 24 hour therapy bundle was found %84.46 and %59.54 respectively.

Conclusion: Our study shows that, protocol-based therapy decreases the mortality in severe sepsis and septic shock patients. (Journal of the Turkish Society Intensive Care 2011; 9: 90-8)

Key Words: Sepsis, protocol, mortality

Giriş

Sepsis tanımlanması, tanı konulması ve tedavisi oldukça zor, buna karşın sık karşılaşılan ve yaşamı tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur (1). Sepsisin yıllık görülme sıklığı 100.000'de 50-95 olgudur ve bu sıklık her yıl %9 oranında artış göstermektedir (2). Bu hastalık tüm hastane yatışlarının %2' sini oluşturur (3).

Sepsis, koroner bakım dışındaki yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) rastlanılan ölümlerin en önemli nedenidir (4). Uluslararası literatürde ağır sepsis mortalitesi %30-50 arasında bulunmaktadır (5). Ülkemizde sepsis mortalitesi üzerine yapılan geniş kapsamlı çalışmalar bulunmasa da, yapılan sepsis araştırmalarında bildirilen mortalite oranları bu sayıların oldukça üzerinde seyretmektedir (6,7).

Uzun yıllardır ağır sepsis ile ilgili yapılan özverili, yüksek maliyetli fakat bir o kadar da hekimleri hayal kırıklığına uğraticı çalışmaların ardından, çeşitli merkezlerden mortaliteyi azaltmak ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmeye başlamıştır. Erken Hedefe Yönelik Tedavi (EGDT) (8), drotrekogin alfa (9), düşük doz steroid tedavisi (10), sıkı kan şekeri kontrolü (11), düşük tidal volüm ventilasyonu (12) ve sepsisin erken tanısında tanı kriterleri demetlerinin kullanılması (13) mortaliteyi düşürmeye yönelik yapılan randomize kontrollü çalışmalardır.

Çalışmamızda, ağır sepsis tedavi protokolünün uygulanması ile sepsise bağlı mortalitenin, protokol uygulanmayan dönemde aynı yoğun bakım ünitesinde tedavi gören ağır sepsis hastalarına göre değişimini görmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Etik Kurul onayı alındıktan sonra (07 Haziran 2005 tarih, 14613 sayı) Haziran 2005-Haziran 2006 tarihleri arasında yoğun bakım ünitemizde yatan ağır sepsis hastaları dahil edilerek yapılmıştır.

Çalışma; YBÜ'nde tedavi gören ağır sepsis hastaları ile ilişkili müdahalesiz, tarihsel kontrollü, prospektif ve gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmamızda ağır sepsis tanısı ACCP/SCCM uzlaşısı tanımlarına göre belirlendi (Ek 1). Yoğun bakım ünitesine ağır sepsis tanısı ile bir defadan fazla yatan hastalar, her yatışlarında tekrar değerlendirildi. Yoğun bakım ünitemize başka bir yoğun bakım ünitesinden ağır sepsis tanısı ile sevk edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yoğun Bakım Ünitesinde ağır sepsis ve septik şok hastalarının tedavilerine yol göstermek amacı ile kanıta dayalı sepsis tedavi rehberine dayanılarak 'Ağır Sepsis Tedavi Protokolü' geliştirildi (Ek 1).

Çalışmamıza başlarken aynı YBÜ'nde 2003-2004 yılları arasında tedavi gören 148 ağır sepsis ve septik şok hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar Retrospektif Grubumuzu (RG) oluşturdu.

Retrospektif olarak toplanan verilerin içeriği: Hastanın demografik özellikleri, ilişkili eşlik eden durumlar, hastalık tanı kriterleri, hastalığın ağırlığı ile ilgili ölçütler, birincil enfeksiyon bölgesi, sepsis odağı, başvurudaki organ yetersizliklerinin sayısı, YBÜ'nde uygulanan tedavi biçimleri ve sağkalımları değerlendirildi.

Prospektif çalışma grubumuzu (PG), 2005-2006 tarihleri arasında aynı YBÜ'nde protokole dayalı tedavi gören hastalar oluşturdu. Çalışmaya başlamadan önce tüm yoğun bakım çalışanlarına ACCM/SCCM uzlaşısına göre sepsisin tanı kriterleri ve ağır sepsis tedavi protokolü hakkında (Ek 1) bilgi verildi. Daha sonra kliniğimizde çalışan tüm hekimlere konu ile ilgili seminer verildi. Katılımcıların hepsine ağır sepsis tedavi protokolü (Ek 1) fotokopi olarak sunuldu. Protokol, YBÜ sorumlu doktorları ve asistan doktorlar ile tekrar tartışıldı. Bu toplantıda katılımcılara protokole uyumu takip etmede kullanılacak olan Ağır Sepsis Takip Formu (Ek 2) anlatıldı. Ağır sepsis tedavi protokolü (Ek 1) YBÜ'nde kolay ulaşılabilecek şekilde bırakıldı. Tüm hasta başı klasörlerine sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanısını içeren şablonlar yerleştirildi. Ağır Sepsis Takip Formu'nun (Ek 2) ünitemizde tedavi gören tüm sepsis hastaları için özenle doldurulması sağlandı.

Prospektif dönemde yatan tüm hastaların demografik bilgileri, hastalık ağırlığı ile ilgili bilgiler (APACHE II ve SOFA), sepsis odağı, başvurudaki organ yetersizliklerinin sayısı ve sağkalımları kaydedildi.

Protokole uyum, çalışma grubundaki her hasta için kaydedilen formlarda yer alan girişimlerden, uygulanması beklenenlerin sayısı ile uygulananların sayısının oranları hesaplanarak kontrol edildi. Bu girişimler aşağıda sıralanmıştır:

İlk 6 saatlik tedavi demetinde: Laktat düzeyinin bakılması, antibiyotik tedavisi başlanmadan önce hemokültür alınması, acil servisten kabul edilen hastalarda 2, diğer servislerden gelen hastalarda 1 saat içinde geniş spektrumlu antibiyotik başlanması,

Ağır sepsise bağlı perfüzyon yetersizliği olan hastalarda: Sıvı replasmanı yapılması, vazopresör başlanması, ScVO₂ düşük olanlarda dobutamin başlanması, eritrosit transfüzyonu yapılması, vazopresör uygulanan hastalarda düşük doz steroid başlanması.

24 saatlik tedavi demetinde; APACHE II'si 25'in üstünde olanlarda drotrekogin alfa başlanması, ortanca kan şekeri düzeyinin 150 mg/dL'nin altına düşürülmesi, ortanca havayolu basıncının 30 cmH₂O'nun altında olması.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın birincil hedefine yönelik olarak RG grubu ile PG grubu arasındaki mortalite farkının incelenmesi için χ^2 testi kullanıldı. Veriler parametrik değerler için ortalama \pm standart sapma-SD (%95 güvenilirlik aralığı) olarak, nonparametrik değerler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu, tüm testlerde p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Her 2 grup demografik verileri (yaş ortalaması, cinsiyet dağılımları), organ yetersizlikleri açısından karşılaştırıldı. Demografik veriler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta hastalığın ağırlığı APACHE II ve giriş SOFA değerleri ile belirlenmiştir. İki grubun ciddiyet skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (APACHE II $p=0,731$, SOFA $p=0,201$) (Tablo 1). RG'ta 148, PG'ta 62 ağır sepsis ve septik şok hastası bulunmaktadır. Her iki grup sepsis odağına göre incelendiğinde PG'taki hastaların 9 (%14,5)'u akciğer, 31 (%50)'i intraabdominal, 6 (%9,7)'si üriner, 16 (%25,8)'si diğer kaynaklı, RG'taki hastaların 58 (%39,2)'i akciğer, 57 (%38,5)'si intraabdominal, 11 (%7,4)'i üriner, 22 (%14,9)'si diğer kaynaklı, olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 1. İki grubun karşılaştırılması (demografik veriler, organ yetersizlikleri sayısı ve ciddiyet skorlarının karşılaştırılması)

	Retrospektif Grup (n=148)	Prospektif Grup (n=62)
Yaş	55,32±20,28	59,02±18,17
Cinsiyet (K/E)	58/90	22/40
Organ yetersizliklerinin sayısı	4 (2-5)	4 (2-6)
APACHE II	23,8±8,9	24,8±7,4
SOFA	9,0±4,2	7,8±3,6

Tablo 2. İki gruptaki olguların infeksiyon odağına göre karşılaştırılması

	Retrospektif Grup (n=148)	Prospektif Grup (n=62)
Akciğer	58	9
İntraabdominal	57	31
Üriner	11	6
Diğer	22	16

Tablo 3. Retrospektif grupta organ yetersizliklerinin sayısına göre mortalite dağılımı

	1 Organ	2 Organ	3 Organ	>4 Organ
Mortalite (%)	33	41,2	63,5	87,7

Tablo 4. Klinik sonuç

	Retrospektif Grup (n=148)	Prospektif Grup (n=62)
Şifa % (n)	35,8 (53)	45,2 (28)
Ölüm % (n)	64,2 (95)	54,8 (34)

RG'ta mortalite ile organ yetersizlikleri arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Organ yetersizliklerinin sayısına göre mortalite dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Hastaların sonuçları yoğun bakım ünitesinden taburcu olmaları şifa ya da ölüm olarak değerlendirilmiştir. RG'ta ölüm oranı %64,2 iken, PG'ta bu oran % 54,8 olarak saptanmıştır. Protokole dayalı tedavi ile hastaların tedavi gördüğü PG'taki mortalitedeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,204$) (Tablo 4).

Protokole uyum incelendiğinde; İlk 6 saatlik tedavi demetinde: Laktat düzeyinin bakılması %98,4, antibiyotik tedavisi başlanmadan önce hemokültür alınması %98,4, acil servisten kabul edilen hastalarda 2, diğer servislerden gelen hastalarda 1 saat içinde geniş spektrumlu antibiyotik başlanması %73,0 oranında gerçekleşmiştir;

Ağır sepsise bağlı perfüzyon yetersizliği olan hastalarda: Sıvı replasmanı yapılması %96,4, Vazopresör başlanması %93,7, ScVO2 düşük olanlarda dobutamin başlanması %50,0, eritrosit transfüzyonu yapılması %83,3, vazopresör uygulanan hastalarda düşük doz steroid başlanması %82,3 oranında gerçekleşmiştir. İlk 6 saat tedavi demetine ortalama uyum %84,5'tir.

24 saatlik tedavi demetlerinde; APACHE II'si 25'in üstünde olanlarda drotrekogin alfa başlanması %12,5, ortanca kan şekeri düzeyinin 150 mg/dL'nin altına düşürülmesi %66,1, ortanca havayolu basıncının 30 cmH₂O'nun altında olması %100, 24 saatlik tedavi demetlerine ortalama uyum %59,5'tir.

Tartışma

Çalışmamızın sonucunda ağır sepsis ve septik şok tedavisinde protokol bazlı yaklaşıma ilk 6 saatte %84,5, ilk 24 saatlik periyotta ise %59,5 oranında katılım sağlanmış ve hasta mortalitesinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da %10 gibi bir düşüş görülmüştür.

Brun-Buisson'un, sepsisin görülme sıklığı ve ölüm oranı ile ilgili yayınlanmış çalışmalardan yapılan derlemesinde (14), hastaneye başvuran 1000 hastanın 45'inde, yoğun bakıma başvuran 1000 hastanın 494'ünde sepsis geliştiği belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda retrospektif grubumuzu oluşturan 148 ağır sepsis ve septik şok hastası o yıl içinde toplam yoğun bakıma yatan hastalarımızın %8,3'ünü oluşturmaktadır iken, prospektif grubumuzu oluşturan ağır sepsis ve septik şok hastaları o yıl içindeki toplam yoğun bakıma yatan hastalarımızın %5,0'ini oluşturmaktaydı. Sepsisin tanı ve tedavilerini anlatan seminerlerimizin de etkisi ile sepsis hastalarının daha erken tanınması ve tedavi edilmesi sağlanarak ağır sepsis ve septik şok hastalarının görülme sıklığında düşüş sağlandığı kanaatindeyiz.

Tüm dünyada her gün 1400 hastanın sepsis nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmektedir (15). Sepsisli hastalarda en sık ölüm nedenlerini septik şok ve çoklu organ yetersizliği oluşturmaktadır (16,17). Sepsisli hastalarda mortalite %30'larda (9) iken, ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda bu

oran %40-70'lere kadar yükselmektedir (18). Çalışmamızda protokole dayalı tedavi uygulayarak ağır sepsis ve septik şok hastalarındaki %64,2 olan mortalite oranımızın, %54,8'e düşmesini sağladık. Aynı zamanda bu çalışma sayesinde sepsisin erken tanınip hastalığın ağır sepsis ve septik şoka ilerlemesinde gecikme hatta engellenme sağlanarak ağır sepsis ve septik şok hastalarının tüm yoğun bakım hastane yatışımızdaki oranını düşürerek dolaylı olarak mortalitede de düşüş yaşanmıştır.

Sepsisin tanı ve tedavisinde, patofizyolojisindeki bilgilerin geliştirilmesi kadar, tüm klinisyenlerin sepsisin erken teşhisi ve tedavisi hakkında bilgilendirilmeleri de önemlidir. Nitekim yoğun bakım sorumlu hekimlerinin bu konuda bilgilendirilmeleriyle sepsisli hastaların yaşama şanslarının artışının ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Poeze ve arkadaşlarının (20) Avrupa ve Amerika'dan randomize olarak seçtikleri 1058 yoğun bakım klinisyenine telefonla sepsis hakkında sorular yönelterek yaptıkları çalışmanın sonucunda, klinisyenlerin çoğunun sepsisin yayınlanmış uzlaş tanı kriterlerini tanımlayamadıkları ve sepsisin yoğun bakım ölümlerinin önde giden sebeplerinden olmaya devam ettiği belirtilmiştir. Eğitim ve seminerler vererek sepsisin erken tanı ve tedavisinde başarı elde etmemize rağmen, oluşturduğumuz tedavi protokolüne uyumumuzda ilk 6 saatte yüksek uyum oranı sağlanmasına karşın, 24 saatlik tedavide uyum daha düşük olarak bulunmuştur. Sepsis gibi birçok organı etkileyerek teşhis ve tedavi çeşitliliklerinin çok faktöre dayandığı multisistemik hastalıklarda tedavide yer alan ekibin sık aralıklarla bilgilendirilerek, oluşturulan protokollere uyumun daha yakından takip edilmesi, hatta ekibin kendi kendini test edebileceği tedavi işaret şemaları oluşturulması da faydalı olabilir.

Klinikte erken ve etkin tedavinin önemini vurgulayan, 'altın saatler' terimini tanımlayan ve kullanan çalışmalar ön plana çıkmaktadır. Travmaya bağlı hipovolemik şokta (21), miyokard infarktüsüne bağlı kardiyojenik şokta (22), masif pulmoner embolizme bağlı obstrüktif şokta (23), Rivers ve arkadaşlarının erken hedefe yönelik tedavinin önemini belirttikleri sepsis çalışmasında (8), hep 'altın saatler'deki tedavilerin mortaliteyi azaltması üzerinde durulmaktadır. Bizim çalışmamızda da protokole uyumumuzu incelediğimizde özellikle ilk 6 saatteki uyum oranımız oldukça yüksekti. Biz de çalışmamızın sonucunda protokole dayalı tedavi uygulaması ile mortalite oranında sağlamış olduğumuz düşüşteki en önemli faktörün ilk 6 saatteki etkin tedavi başarımıza bağlı olduğu kanaatindeyiz.

Klinik rehberlere dayalı tedavi tüm sağlık çalışanları için son yılların ilgi çekici konuları arasında gelmektedir. Çalışma grubumuzda uyguladığımız Ağır Sepsis Tedavi Protokolümüzü oluştururken literatürde farklı klinik problemler ile ilgili rehberler, tedavi demetleri ve bunların kliniğe uygulanmalarını içeren birçok bilgiye rastladık.

Klinik rehberlerin, 'Institute of Medicine' tarafından yapılan tanımlamasına göre bu rehberler, klinisyenlerin

uygun hasta başı tedavilerini ve özel klinik durumlarındaki kararlarını vermede yardımcı olmak için sistematik olarak düzenlenmiş bildirilerdir. Klinik rehberlerin kullanımı hasta tedavilerinin gelişimi için iyi bir seçenektir (24,25). Klinik rehberlerin hastalara uygunsuzluğu bu rehberleri hazırlayan ilgili kişilerce en aza indirilmeye çalışılsa da; bu rehberlere dayalı tedavilerdeki rehberlere uyumlardaki gecikmeler, bir diğer önemli sorundur (26). Özellikle sepsis gibi yüksek mortalite ile seyreden ve çok çeşitli klinik tablo ile karşımıza çıkan hastalık durumlarında tüm hastalık seyirindeki çeşitliliğin iyi analiz edilmesi klinisyenlerin kararsızlıklarını azaltmada faydalı olacaktır (27).

Trzeciak ve arkadaşları (28) New Jersey'de bir üniversite hastanesinde bir yıl boyunca acil servis ve yoğun bakımlarında erken hedefe yönelik tedavi gören 22 septik şok hastasından oluşan hasta grubunu retrospektif olarak incelemişler; bu grubu yine aynı hastanede daha önceki yıllarda standart tedavi uygulanan septik şok hastaları ile karşılaştırdıklarında toplam hastanede yatış sürelerini 4 gün daha kısa olduğunu ve ölüm oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da %25,6 daha düşük olduğunu saptamışlardır. Micek ve arkadaşlarının standardize hastane rehberine göre tedavi ettikleri 60 septik şok hastasının, 60 hastalık tarihsel kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmalarında; acil serviste rehberlere dayalı olarak tedavileri başlanan grupta, daha fazla sıvı tedavisi, daha erken antibiyoterapiye başlama ve daha az vazopresör kullanımı sağlandığını saptamışlardır. Yine bu grupta kontrol grubuna göre %18 daha düşük mutlak ölüm oranı bildirmişlerdir (29). Biz de protokole dayalı tedavi uyguladığımız ağır sepsis ve septik şok hastalarında ölüm oranında uygulanmayan retrospektif grubumuza göre %10 düşüş saptadık.

Ağır sepsis ve septik şokta rehberlere dayalı tedavi uygulanan literatürlerde (28,30-33), protokollere uyumdan çok bahsedilmemektedir. Çalışmamızda protokole uyumda oldukça yüksek oranlar elde ettik. Çalışmamıza baktığımızda da protokolün uygulanmaya başlamasıyla ağır sepsis olgularında bu derece ciddi bir düşüş görülmesi bile başlı başına çok önemli bir sonuçtur. Protokole uyumda en çok yaşanan aksaklık antibiyotik kullanımındaki gecikme oldu. Bu gecikmeye acil servisin kalabalık ortamında yaşanan karışıklıklar; acilde ve diğer servislerde hekimlerimizin sepsisin tanı kriterlerini gözden kaçırmaları ve antibiyoterapiye geç başlanması; yoğun bakım ünitesi dahil hastanemizde tedavi edilen hastaların bir bölümünün sağlık sigortalarının bile olmaması veya bulunan sağlık sigortalarının akademik hastane olan hastanemizde tüm ilaç ücretini karşılamamasının neden olduğu ileri sürülebilir. Yapılan çalışmalar antibiyoterapiye başlamadaki gecikmelerin hastane mortalitesini arttırdığını göstermektedir (26,34,35).

Literatürde sepsiste protokole dayalı tedavi ile yapılan çalışmaları incelediğimizde (13,33,36) oluşturulan protokole uyumları bildiren üç çalışmaya rastlamaktayız. Gao ve

arkadaşlarının (33) yaptıkları prospektif çalışmada, ilk 6 saatlik tedavi demetine uyum %52, 24 saatlik tedavi demetine uyum %30 olarak bildirilmiştir. Bir diğer çalışma 2007 yılında Amerika'da yapılan çalışmadır. Bu çalışmada başlangıçtaki tedavi demetine uyum sıfır iken iki yılın sonunda %51'e yükselmiştir (13). Surviving Sepsis Campaign Update ekibinin 2005-2008 tarihleri arasında 165 merkezde protokole dayalı tedavi uygulanan 15022 hastadan elde ettikleri verileri analiz ederek yaptıkları değerlendirmede protokole ortalama uyumun %18,4'ten %36,1'e yükseldiğini, hastane mortalitesinin ise %37,2'den %30,8'e düştüğünü göstermişlerdir (36). Bizim çalışmamızda protokole uyum oldukça yüksektir. İlk 6 saatlik tedavi demetine ortalama uyum %84,46; 24 saatlik tedavi demetine ortalama uyum %59,54'dür. Yukarıdaki çalışmalar (13,33,36) genel olarak daha az sayıda hastayı kapsayan çalışmalar olduğundan mortalite azalması yönünde bulgular istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olabilir. Çalışmamızdaki protokole uyum oranlarının yüksek olmasını ise protokol kullanıma başlamadan önce gerek seminerler ile açıklanıp gerekse yoğun bakım ünitelerinde kolay ulaşılabilen bilgilendirilme kartlarının hazırlanıp sunulması ve protokolümüzün pratik uygulanabilirliği, kolay anlaşılabilirliği nedenlerinden olduğunu düşünmekteyiz.

Miguel-Yones ve arkadaşları (37) üniversite hastanesinin acil servisinde protokole dayalı tedavi uyguladıkları çalışmalarında, tedavi ettikleri 53 sepsis hastasının 23'ünde organ yetersizliğinin olmadığını, 15'inde 1 organ, 9'unda 2 organ ve 6'sında 3 organ yetersizliği bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu hastaların hiçbirinde 4 veya 5 organ yetersizliği olmadığını belirtmişlerdir.

EK 1 Ağır Sepsis Tedavi Protokolü:

Ağır sepsis tanısının zamanında konması ve aşağıda sayılan tedavilerin hızla başlanması sepsis mortalitesinin azaltılması için şarttır. Aşağıda maddeler halinde yazılan işlemler hepsi bir arada ve etkin bir şekilde uygulanmalıdır. Maddeler halinde yazılmasının sebebi öncelik sıralaması değildir.

1. Ağır Sepsis tanısı ACCP/SCCM uzlaşlı tanımlarına göre konur. Sepsis tarama formuna bakın

1.1. SIRS kriterleri

1.1.1. Ateş >38,3 °C (veya >38,0 °C cilt ısısı) veya <36,0 °C

1.1.2. Nabız >90/dk

1.1.3. Solunum frekansı >20/dk

1.1.4. Lökosit sayısı >12,000/mm³ veya <4,000/mm³ veya lökosit formülünde >%10 immatür nötrofil

1.2. Enfeksiyon varlığı veya şüphesi (titreme, ürperme veya ense sertliği ve baş ağrısı vb)

1.3. Organ fonksiyon bozukluğu

1.3.1. Sistolik arter basıncı <90mmHg veya 40 mmHg'dan fazla ani düşüş veya ortalama arter basıncı <65 mmHg ve/veya laktat >4 mmol/L.

Bizim çalışma grubumuzdaki hastalar genel olarak çoklu organ yetersizliği gelişmiş ve mortalite riski çok yüksek olan hastalardır. Bu nedenle hem kontrol grubu (tarihsel grup) hem de çalışma grubunda görülen mortalite oranları literatürde bildirilen oranların çok üzerindedir. Bu sorun bize sepsis tedavisi ile ilgili protokollerin yalnızca sepsis tedavisi ile sınırlı kalmaması gerektiğini; bunun yanında hastanenin servislerinde yatarken sepsis gelişen hastaların erken dönemde tanınmasını ve tedavisinin başlanmasını sağlayacak araçların da geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızın eleştiriye açık bir yanı kontrol grubumuzu hastaları retrospektif inceleyerek oluşturmuş olmamız ve bu grupta uygulanan tedavilerin standartlaştırılması ve karşılaştırılmasındaki zorluktur. Ancak klinik düzeyde kabul gören bir tedavi rehberi oluşturulduktan sonra bu rehberin dışında uygulamalar yapılması mümkün olmadığından eş zamanlı bir kontrol grubu oluşturmak etik olarak olanaksızdır. Yine de kontrol grubundaki hastaların da aynı yoğun bakım şartlarında, aynı klinisyen ekiple tedavilerinin sağlanması, tarihsel kontrollü karşılaştırma yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında avantaj olarak belirtilebilir.

Sonuç

Çalışmamızda, klinik olarak çok önemli ve neden olduğu mortalite riski açısından etkin tedavi uygulamasının yaşamsal önem taşıdığı ağır sepsis olgularında tedavi rehberinin ve buna uygun tedavi uygulamasının mortalitenin azaltılmasında etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

1.3.2. PaO₂ < 70 mmHg veya O₂ satürasyonu < %90 veya PaO₂/FiO₂ <300

1.3.3. İdrar çıkışı <0,5 mL/kg/saat ve/veya kreatinin >2 mg/dL

1.3.4. Trombosit sayısı <100,000/mm³

1.3.5. Total bilirübin düzeyi >2 mg/dL

1.3.6. Koagülasyon testlerinde INR >1,5 veya APTT >60 sn

1.3.7. Ani gelişen şuur değişiklikleri (konfüzyon, psikoz, stupor, koma)

1.3.8. Kan gazında metabolik asidoz (pH <7,35 ve HCO₃ <22 mEq/L)

2. Ağır sepsis tanısı konan hastada yapılacak işlemler:

2.1. Kan gazı analizi yapılacak

2.1.1. Maske ile oksijen

2.1.2. Endikasyonu varsa noninvazif ventilasyon veya intübasyon ve mekanik ventilasyon (SSYB protokollerine göre)

2.2. Arter kanülü ve santral ven kateterizasyonu yapılacak. Sistolik arter basıncı <90mmHg veya 40 mmHg'dan fazla ani düşüş veya ortalama arter basıncı <65 mmHg ve/veya Laktat >4 mmol/L ise

2.2.1. İntravenöz sıvı ≥ 20 mL/kg Laktatlı Ringer veya %0,9 NaCl veya 5 mL/kg Voluven 30 dakikada gidecek şekilde verilecek.

2.2.1.1. Bu uygulamaya SAB >90 mmHg veya OAB >65 oluncaya veya santral ven basıncı 15 mmHg'ya çıkıncaya kadar devam edilecek.

2.2.1.2. Eğer SVB 15 mmHg olduğu halde arter basıncı düşük ise vazopresör infüzyonu başlanacak.

2.2.1.2.1. Noradrenalin ilk tercih 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ile başlanarak doz 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ kadar 0,5 μg her 30 dakikada bir arttırılabilir.

2.2.1.2.2. Noradrenalin bulunamıyorsa Dopamin 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ile başlanarak 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ kadar 5 μg aralıklarla her 30 dakikada bir arttırılabilir.

2.2.1.3. Santral ven kateterinden ölçülen O₂ satürasyonu %70'in altındaysa

2.2.1.3.1. Hematokrit %30 oluncaya kadar eritrosit süpsansiyonu transfüzyonu uygulanacak (kan transfüzyonu protokolüne göre)

2.2.1.3.2. Dobutamin infüzyonu başlanacak 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ile başlanarak 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ kadar 2,5 μg aralıklarla her 30 dakikada bir arttırılabilir.

2.2.1.4. Steroid başla

2.2.1.4.1. İlk tercih hidrokortizondur. 300 mg/gün 100 mL serum fizyolojik içinde 24 saatlik infüzyon halinde 7 gün boyunca uygulanacak.

2.2.1.4.2. Eğer hidrokortizon bulunamazsa yerine metilprednizolon (Prednol L) 60 mg/gün 100 mL serum fizyolojik içinde 24 saatlik infüzyon halinde 7 gün boyunca uygulanacak.

2.3. Kan kültürü (1 adet santral kateterden 1 adet perifer veninden), idrar kültürü, entübe edilmişse ETA ve enfeksiyon odağı düşünülen başka yerlerden örnek alınmaya çalışılacak. Alınan örnekler İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderilecek.

2.4. Düşünülen kaynağa uygun olarak geniş spektrumlu antibiyotik başlanacak. (Antibiyotik seçimi için ünite uzman hekimlerine danışılacak).

2.5. Odak olabileceği düşünülen kateterler çıkartılacak

2.5.1. Giriş yerinde kızarıklık olan, giriş yerinden pü gelen kateterleri çıkartın ve kateter ucunu steril olarak keserek kültür için İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderin.

2.5.2. Belirgin şekilde bulanık idrar, sondanın giriş yerinde akıntı gibi bulgular görürseniz mesane sondasını çıkartın ve yenisi ile değiştirin.

2.6. Olası bir odağı bulmak için gerekli görüntüleme girişimlerini yapın.

2.6.1. Her hastadan akciğer grafisi çekilecek.

2.6.2. İntraabdominal enfeksiyon düşünülüyorsa

2.6.2.1. Karında distansiyon olup olmadığı kontrol edilecek, barsak seslerinin varlığı kontrol edilecek. İntraabdominal basınç ölçülecek.

2.6.2.2. Cerrahi konsültasyon istenecek

2.6.2.3. Batın ultrasonografi ve/veya batın bilgisayarlı tomografi uygulanacak.

2.7. Mekanik ventilasyon

2.7.1. Hastada kontrendikasyonları yok ise 2 saat süre ile noninvazif mekanik ventilasyon denenebilir. 2 saat sonrasında kan gazlarında belirgin bir düzelme sağlanamıyorsa intübasyon ile mekanik ventilasyona devam edilmelidir.

2.7.1.1. Noninvazif mekanik ventilasyon kontrendikasyonları

2.7.1.1.1. Derin metabolik asidoz (pH <7.25)

2.7.1.1.2. PaO₂/FiO₂ oranı <20

2.7.1.1.3. Şuurun kapalı olması (GKS <10)

2.7.1.1.4. Kardiyak arrest

2.7.1.1.5. Üst GIS kanaması

2.7.1.1.6. Septik şok

2.7.1.1.7. Yüzde deformite veya cerrahi girişim

2.7.1.1.8. Fazla miktarda sekresyon

2.7.2. Ağır sepsise bağlı ARDS tanısı varsa

2.7.2.1. PaO₂/FiO₂ oranı >200

2.7.2.2. Akut başlangıçlı solunum yetersizliği

2.7.2.3. Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon

2.7.2.4. Sol kalp yetersizliğinin klinik bulgularının bulunmaması veya pulmoner arter kateteri konmuş ise pulmoner arter uç basıncının (PKUB) 18 mmHg'dan düşük olması

2.7.3. ARDS'de mekanik ventilasyon

2.7.3.1. Orotrakeal intübasyon

2.7.3.2. Volüm kontrole ventilasyon

2.7.3.2.1. Tidal volüm 6 mL/tahmini vücut ağırlığı

2.7.3.2.2. Frekans PaCO₂ düzeyine göre 12-18/dk arasında ayarlanacak (eğer ekspirasyon kısıtlanmıyorsa 20/dk'ya çıkabilir)

2.7.3.2.3. FiO₂ SpO₂ >90 ve/veya PaO₂ >60 mmHg olacak şekilde ayarlanacak

2.7.3.2.4. Plato hava yolu basıncının 35 cmH₂O üzerine çıkmasına izin verilmeyecek

2.7.3.2.4.1. Yükselirse PRVC aynı parametrelerle uygulanabilir

2.7.3.2.4.2. İnspirasyon süresi I:E oranı 2:1'den büyük olmayacak ve ekspirasyon akımı kısıtlanmayacak şekilde arttırılabilir.

2.7.3.3. Basınç kontrole ventilasyon

2.7.3.3.1. "Zirve" hava yolu basıncı 35 mmHg aşmayacak şekilde üst basınç limiti ayarlanır.

2.7.3.3.2. Frekans PaCO₂ düzeyine göre 12-18/dk arasında ayarlanacak (eğer ekspirasyon kısıtlanmıyorsa 20/dk'ya çıkabilir)

2.7.3.3.3. FiO₂ SpO₂ >90 ve/veya PaO₂ >60 mmHg olacak şekilde ayarlanacak

2.7.3.3.4. Eğer tidal volüm <6 mL/kg kalırsa İnspirasyon süresi I:E oranı 2:1'den büyük olmayacak ve ekspirasyon akımı kısıtlanmayacak şekilde arttırılabilir.

2.7.3.4. Rekrutment manevrası

2.7.3.4.1. Hastalara ARDS tanısı konduğunda rekrutment manevrası uygulaması esastır.

2.7.3.4.2. Rekrutment manevrası FiO₂ 1.0'a çıkartıldıktan sonra bir kez 40-45 saniye süreyle 40-45 cmH₂O CPAP uygulanarak yapılır. (Bu uygulama sırasında hastanın ventilatörü tetiklemesi ve PSV uygulanması engellenmelidir.)

2.7.3.4.3. Rekrutment manevrası her endotrakeal aspirasyon ve hastanın ventilatörden ayrılmasından sonra ve/veya kan gazlarında bozulma olduğunda tekrarlanmalıdır.

2.7.3.5. PEEP düzeyinin ayarlanması

2.7.3.5.1. Rekrutment manevrası uygulamasının bitmesi ile ventilatör ayarları başlangıç ayarlarına döndürülür.

2.7.3.5.2. PEEP düzeyi 18 cmH₂O ayarlanır ve 10 dakika sonra PaO₂ kaydedilir. Sonra PEEP düzeyi her 10 dakikada bir PaO₂ kaydedilmek üzere 2 cmH₂O azaltılır.

2.7.3.5.3. PaO₂'nin aşırı düzeyde (bir öncekine göre >%20) düştüğü PEEP düzeyi tespit edilir ve yeni bir rekrutment manevrasının ardından bu düzeyin 2 cmH₂O üstünde ayarlanarak bırakılır. Eğer PaO₂'de belirgin düşüş tespit edilemezse PEEP 8 cmH₂O'ya kadar düşürülerek burada bırakılır (2. kez rekrutment gerekmez)

2.7.3.6. PaCO₂ düzeyinin yükselmesine izin verilir ancak pH'nın 7.3'ün altına düşmesi halinde ve hemodinamik bozukluklar oluşuyorsa bikarbonat tedavisi başlanması düşünülebilir.

2.7.4. Mekanik ventilasyon uygulanan tüm hastalar eğer dolaşım şoku yok ise başları 35° yukarıda kalacak şekilde yatırılmalıdır.

2.8. Kan şekeri kontrolü

2.8.1. Kan şekeri düzeyi 150 mg/dL altında tutulmalıdır.

	Şeker düzeyi (mg/dL)	İnsülin Dozu (Ü/saat)
YBÜ girişinde ve takip sırasında	>220	2-4
	220-110	1-2
	<110	Başlama, her 4 saatte bir KŞ düzeyi ölçümü
Kan şekeri yatış süresince 4 saatte bir izlenir	80-110	0,1-0,5
	Hızla düşüyor	Dozu yarıya in ve 30 dk'da bir kan şekeri bak
	60-80	İnfüzyonu kes 1 saatte bir kan şekeri bak
	40-60	İnfüzyonu kes, yeterli miktarda glukoz aldığına emin ol ve 30 dk'da bir kan şekeri bak
	<40	İnfüzyonu kes, yeterli miktarda glukoz aldığına emin ol, 10 g IV glukoz ver ve 30 dk'da bir kan şekeri bak

2.9. Drotrekogin Alfa (Xigris tedavisi)

2.9.1. Uygun hastalarda tanıyı takip eden ilk 48 saat içinde infüzyona başlanması esastır.

2.9.1.1. Ağır sepsis tanısı

2.9.1.2. 2 ve daha fazla organ yetersizliği

2.9.1.3. Kontrendikasyonlarının bulunmaması

2.9.1.3.1. İntrakraniyal hemoraji, tümör veya herniyasyon bulguları

2.9.1.3.2. ≥ 15 IU/kg/saat heparin infüzyonu

2.9.1.3.3. Sepsise bağlı koagülopati dışında bilinen kanama eğilimi

2.9.1.3.4. Trombosit sayısı <30.000/mm³

2.9.1.3.5. Kanama riski yüksek olan hastalar (epidural kateteri olan hastalar)

2.9.2. Xigris 24 µg/kg/saat devamlı infüzyon şeklinde 96 saat süresince uygulanır.

2.9.3. Xigris uygulaması süresince hastalar kanama yönünden izlenmelidir.

2.9.4. Eğer hastaya invazif girişim uygulanacaksa Xigris girişimden 2 saat önce kesilmelidir. Tekrar başlamak için

2.9.4.1. Minör girişimler (arter kanülü, femoral ven kateteri, entübasyon) girişim sonrası infüzyon hemen başlanabilir.

2.9.4.2. Daha invazif girişimler (santral ven kateterizasyonu, toraks dreni, lomber ponksiyon vb) iki saat kanama olup olmadığı izlenir yoksa infüzyon tekrar başlanır

2.9.4.3. Laparotomi, torakotomi gibi operasyonlar sonrası infüzyona başlamak için 12 saat beklenmelidir.

2.9.4.4. İnfüzyon tekrar aynı hızla 96 saat tamamlanincaya kadar verilir.

2.10. Sedasyon

2.10.1. Sedasyon düzeyi Ramsay skalasında 3-4 düzeyinde tutulacak şekilde ayarlanır, eğer hastaya akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi uygulanıyorsa 5-6'ya kadar derinleştirmek gerekli olabilir.

Hasta uyanık, ajite	1. Düzey
Hasta uyanık, sakin ve koopere	2. Düzey
Hasta uyuyor fakat sesli uyararla göz açıyor	3. Düzey
Uyuyor, yüksek sesli uyarı veya ağrılı uyarılarla gözünü açıyor	4. Düzey
Uyuyor şiddetli ağrılı uyarılara yanıt veriyor	5. Düzey
Uyarılara hiç yanıt vermiyor	6. Düzey

2.10.2. Sedasyon için Midazolam ve Morfin (şoktaki hastalarda Fentanil) infüzyonları ile sağlanır.

2.10.2.1. Midazolam başlangıç dozu bolus 2.5 mg sonra 2-10 mg/saat

2.10.2.2. Morfin başlangıç dozu 1-10 mg/saat

2.10.2.3. Fentanil 50-100 µg bolus sonrası 100-200 µg/saat infüzyon

2.10.3. Yoğun bakım hastalarında nöromusküler bloker kullanımı tercih edilmez, ancak ARDS hastalarında düşük tidal volüm uygulaması nedeniyle solunum eforunun artması ve ventilatör ile uyumsuzluk, hava yolu basınçlarının artması ve gaz değişiminin bozulması söz konusu ise Vekuronyum 4 mg IV bolus lüzumu halinde kullanılır (infüzyondan kaçınılmalıdır)

Ek 2: Ağır Sepsis Takip Formu:

Tarih:

Yatak No:

Protokol No: Apache II:	Defter No: SOFA:	Yaş:	Cins:
----------------------------	---------------------	------	-------

Hasta Ağır Sepsis mi?	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
Hasta Septik Şok mu?	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>

Sepsis Odağı?	Akciğer	İntraabdominal	Üriner	Diğer
Hastada immünsupresyon var mı?	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>		

Sepsis Tanısı ne zaman kondu? YBÜ yatış zamanı :

Tarih (gün/ay/yıl) ___ / ___ / ___ saat (24 saat): ___ / ___

Tarih (gün/ay/yıl) ___ / ___ / ___ saat (24 saat): ___ / ___

Ağır sepsis tanısı konduğunda laktat bakıldı mı?	
Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>

Tarih (gün/ay/yıl) ___ / ___ / ___ saat (24 saat): ___ / ___
Değer : _____ mmol/L

Ağır sepsis tanısı konduğunda hemokültür alındı mı?	
Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>

Ağır sepsis tanısı konduğunda geniş spektrumlu antibiyotik başlandı mı? (Acilden gelenlerde 180 dakika, servisten gelenlerde 60 dakika içinde)	
Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
Antibiyotik(ler) : _____	
Tarih (gün/ay/yıl) ___ / ___ / ___ saat (24 saat): ___ / ___	

Sistolik AB < 90 mmHg, Ortalama AB < 65 mmHg veya Laktat > 4 mmol/L'mi?	
Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>

Sıvı replasmanı: >20 ml/kg kristalloid veya eşdeğer kolloid başlandı mı?		
Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Gerek yok <input type="checkbox"/>

Arter basıncı sıvı replasmanına cevap verdi mi?	
Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>

CVP 8-12 arası oldu mu?	
Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>

Vazopresör başlandı mı ?

Evet

Hayır

Gerek yok

Tarih (gün/ay/yıl) ___ / ___ / ___ saat (24 saat): ___ / ___

ScvO2 %70'in altında mı ?

Evet

Hayır

Dobutamin başlandı mı ?

Evet

Hayır

Gerek yok

Hematokrit < % 30'mu

Evet

Hayır

Eritrosit transfüzyonu yapıldı mı ?

Evet

Hayır

Gerek yok

ScvO2 tanıdan sonra 6 saat içinde >%70 oldu mu?

Evet

Hayır

Gerek yok

Düşük doz steroid başlandı mı ?

Evet

Hayır

Gerek yok

İlaç : Hidrokortizon

Metilprednizolon

Tarih (gün/ay/yıl) ___ / ___ / ___ saat (24 saat): ___ / ___

Ağır sepsis tanısından sonra 24 saat içinde drotrekogin alfa başlandı mı ?

Evet

Hayır

Gerek yok

Kontrendikasyon

İlaç yok

Daha uzun bir süre içinde Drotrekogin Alfa başlandı mı ?

Evet

Hayır

Gerek yok

Kontrendikasyon

İlaç yok

İlk 24 saat içinde medyan kan şekeri düzeyi <150 mg/dl mi?

Evet

Hayır

İlk 24 saat içinde en düşük kan şekeri düzeyi : _____ mg/dl

İlk 24 saat içinde ortanca plato basıncı (volüm kontrole) veya zirve basıncı (basıncı kontrole) < 30cmH22 mu?

Evet

Hayır

Gerek yok

Hastanın çıkış durumu:

Çıkış Tarih (gün/ay/yıl) ___ / ___ / ___ saat (24 saat): ___ / ___

97

Kaynaklar

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
3. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, Woolson RF, Wenzel RP. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antisepsis agents. *Clin Infect Dis* 1998;27:185-90.
4. Margaux Conference on Sepsis and Coagulation. 2000. *Crit Care Med* 28:S1-S89.
5. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998;26:2078-86.
6. Bodur HA, Koca U. Ağır sepsiste mortaliteyi etkileyen faktörler. TARK 2005 Antalya.
7. Çopuroğlu E, Bilgili B. Ve ark. Ağır sepsiste organ yetersizliklerinin mortaliteye etkisi. TARK 2006 Antalya.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
9. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *New Engl J Med* 2001;344:699-709.
10. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
11. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
12. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
13. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007;35:1105-12.
14. Brun-Buisson. Anonymus: Summary of recommendations. *Intensive Care Med* 2001, 27:S128-S134.
15. Kieft H, Hoepelman AI, Zhou W, Rozenberg-Arska M, Struyvenberg A, Verhoef J. The sepsis syndrome in a Dutch university hospital. Clinical observations. *Arch Intern Med* 1993;153:2241-7.
16. Russell JA, Singer J, Bernard GR, Wheeler A, Fulkerson W, et al. Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality. *Crit Care Med* 2000;28:3405-11.
17. Umegaki T, Ikai H, Imanaka Y. The impact of acute organ dysfunction on patients mortality with severe sepsis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27:180-4.
18. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B; CUB-Rea Network. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:165-72.
19. Carson SS, Stocking C, Podsadecki T, Christenson J, Pohlman A, MacRae S, et al. Effects of organizational change in the medical intensive care unit of a teaching hospital: a comparison of 'open' and 'closed' formats. *JAMA* 1996;276:322-8.
20. Poeze M, Ramsay G, Gerlach H, Rubulotta F, Levy M. An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception about sepsis. *Crit Care* 2004;8(6):R409-13.
21. Blow O, Magliore L, Claridge JA, Butler K, Young JS. The golden hour and the silver day: Detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. *J Trauma* 1999;47:964-9.
22. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: Reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-5.
23. Wood KE. Major pulmonary embolism: Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
24. Field MJ, Lohr KN. Guidelines for clinical practice: from development to use. Washington, DC: National Academy Press, 1992.
25. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527-30.
26. Kuperman GJ, Boyle D, Jha A, Rittenberg E, Ma'Luf N, Tanasijevic MJ, et al. How promptly are inpatients treated for critical laboratory results? *J Am Med Assoc* 1998;280:112-9.
27. Wennberg JE. Understanding geographic variations in health care delivery. *N Engl J Med* 1999;340:52-3.
28. Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, Cowan RM, Stauss M, Kilgannon JH, et al. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006;129:225-32.
29. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:2707-13.
30. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006;34:1025-32.
31. Kortgen A, Niederprum P, Bauer M. Implementation of an evidence-based Standard operating procedure and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:943-9.
32. Groeger JS, Guntupalli KK, Strosberg M, Halpern N, Raphaely RC, Cerra F, et al. Descriptive analysis of critical care units in the United States: patient characteristics and intensive care unit utilization. *Crit Care Med* 1993;21:279-91.
33. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2005;9:653-4.
34. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida blood stream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640-5.
35. Institute of Medicine: Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st century. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
36. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program Targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010;38:367-74.
37. Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo JA, Gonzalez-Ramallo VJ, Pastor L, Munoz J. Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. *Am J Emerg Med* 2006;24:553-9.