



Ciddi Sepsis ve Septik Şokta Hedefe Yönelik Erken Tedaviye Bakış

Dr. Melek Sakarya

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Son zamanlarda, ciddi sepsis veya septik şoklu hastalarda acil serviste yapılan normal fizyolojik parametrelerle erken hemodinamik resüsitasyon veya hedefe yönelik erken tedavinin mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Hedefe yönelik erken tedavi hastalığın görüldüğü ilk 6 saatte global doku hipoksisini düzeltmeye ve hemodinamik normalleşme sağlamaya yönelik algoritmik bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım oksijen sunumu ve tüketimi arasında dengeli sağlayıcı ardyük, önyük, oksijen içeriği ve kontraktiletiyi optimize ederek normal oksijen sunumunu hedefler.

Bu derlemede hedefe yönelik erken tedavi, bileşenleri ve bazı sınırlamaları gözden geçirilecektir.

SUMMARY

Recently, a trial of early hemodynamic resuscitation to normal physiologic parameters, or early goal-directed therapy, was conducted in emergency department patients with severe sepsis/ septic shock and revealed a significant mortality reduction. Early goal-directed therapy is an algorithmic approach to hemodynamic optimization and resolution of global tissue hypoxia within the first 6 hours of disease presentation. The strategy targets normal oxygen delivery by optimizing preload, afterload, oxygen content, and contractility to achieve a balance between tissue oxygen delivery and consumption

This article will review early goal-directed therapy, its beneficial effect and some obstacles.

Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde tedavi edilen sepsisli hastalar diğer klinik, hastane ve acil servislerden alınır. Bu hastaların ilk 6 saatteki tanı, tedavi ve geçişlerinde gecikme mortalite ile birlikte hastane kaynaklarının kullanımını da artırır (1, 2).

2004 yılında yayınlanan sepsis sağ kalım kampanyası kılavuzunda (3) hedefe yönelik erken tedavi (HYET) ile ilk resüsitasyonun acil servis hekimleri için önemi vurgulandı ve büyük randomize çalışmaların net sonuçları ile desteklendiğini gösterir şekilde B düzeyinde kanıtli

olarak belirlendi (3,4). Ciddi sepsis ve septik şoktaki hastalara YBÜ öncesinde uygulanan HYET'nin mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir(4).

Kılavuzun temel aldığı Rivers ve ark (4) nın çalışması ilk 6 saatteki hemodinamik optimizasyonun mortalite üzerine etkisini göstermektedir:

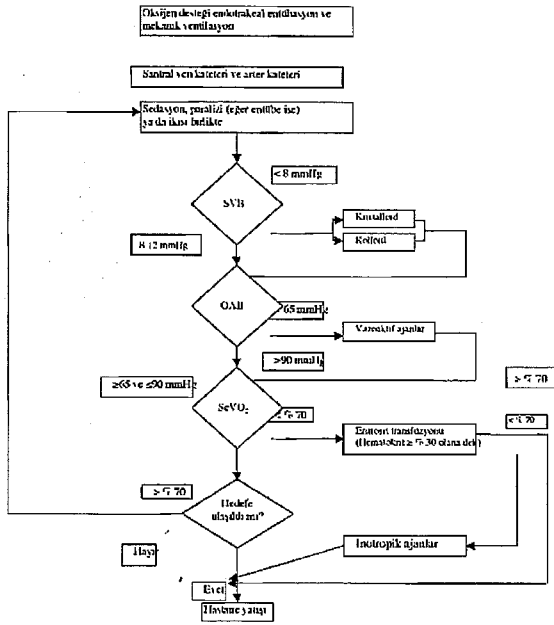
Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. N Engl J Med 8;345(19):1368-1377

Yazarlar acil servise ulaşan ciddi sepsis veya septik şoktaki kritik hastaları (n=263) randomize olarak iki gruba ayırmışlardır. Her iki grup hasta da başlangıçta acil serviste tedavi edilir. Bir gruba 6 saat hedefe yönelik erken tedavi (HYET) uygulanırken diğer gruba standart (kontrol) tedavi uygulanmış ve olası en kısa zamanda YBÜ'ne alınmıştır. Arteriyel ve santral venöz kateterizasyondan sonra kontrol grubundaki hastalar hemodinamik destek için klinisyenin kararına göre tedavi edilirler. HYET grubundaki hastalar ise aşağıdaki ayrıntılı çalışma protokolünün her adımı sağlanacak şekilde resüsite edilirler (Şekil 1):

- Santral venöz basınç (SVB) 8-12 mmHg
- Ortalama arter basıncı (OAB) 65 mmHg
- İdrar debisi 0.5 mL/kg/saat
- Santral venöz (ScvO₂) veya mikst venöz oksijen satürasyonu (SvO₂) %70

Vazopresör ve vazodilatörler ortalama arter basıncını 65-90 mmHg arasında tutacak şekilde uygulanır. Santral venöz oksijen satürasyonu < %70 olduğunda hematokrit değerini en az %30 da tutmak üzere eritrosit süspansiyonu verilir. Hastane mortalitesi, resüsitasyon ve APACHE II skorları 72 saat için seri olarak saptanır ve iki grup hasta karşılaştırılır. İki gruptaki hastaların tedavi öncesi özellikleri arasında fark yoktur. Standart tedavi grubundaki hastalar acil serviste hedefe yönelik erken tedavi grubundaki hastalardan daha kısa süre kalırlar. Vital bulgular, resüsitasyondaki non



Şekil 1. Hedeye yönelik tedavi algoritması

noktalar, organ disfonksiyon skorları, koagülasyonla ilgili parametreler iki grupta benzerdir. Başlıca ve en önemli bulgu HYET grubunda 28 günlük mortalitenin % 49.2 den % 33.3'e azalmış olmasıdır ($p < 0.01$). Hastane mortalitesi HYET grubunda %30.5 ve standart tedavi grubunda %46.5 tir. Hedeye yönelik erken tedavi grubunda 7-72 saat süresince standart tedavi grubuna göre ortalama santral venöz oksijen saturasyonu daha yüksek ($70.4\% \pm 10.7$ ye karşı 65.3 ± 11.4), laktat konsantrasyonu daha düşük (3.0 ± 4.4 mmol/L ye karşı 3.9 ± 4.4 mmol/L) ve pH daha yüksektir (7.40 ± 0.12 ye karşı 7.36 ± 0.12). Aynı dönemde erken tedavi grubunda ciddi organ disfonksiyonunu gösteren APACHE II skorları standart tedavi grubundan daha düşüktür. İlk 6 saatte hedeye yönelik erken tedavi grubu daha fazla sıvı ve eritrosit süspansiyonu almıştır. Ancak 7-72 saat süresince standart tedavi grubunda daha fazla sıvı ve eritrosit süspansiyonu, vazopresör, mekanik ventilasyon gereksinimi ve pulmoner arter kateterizasyonu söz konusudur. Tedavinin başlanmasından 72 saate kadar olan sürede iki grup arasında toplam sıvı volümü veya inotropik ajan kullanım sıklığı yönünden fark yoktur. Gruplar arasında vazopresör tedavinin süresi, mekanik ventilasyon süresi, ortalama hastanede kalış süresi yönünden fark yoktur. Hastaneden taburcu olana kadar sağ kalanlar arasında standart tedavi alanlar daha uzun süre kalmıştır. (18.4 ± 15.0 vs. 14.6 ± 14.5 gün).

Hedeye Yönelik Erken Tedavinin Bileşenleri

HYET ciddi sepsis veya septik şoklu hastalarda acil serviste ilk 6 saatte hemodinamik algoritmik bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım santral venöz kateter (SVK) ile intravasküler volümü (ardyük), arteriyel kanülasyon ile ortalama kan

basıncını (OAB) (önyük), taşikardiden kaçınacak şekilde kontraktileti ve global doku hipoksisini düzeltmek için sistemik oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki (ScvO₂ ölçümü kılavuzluğunda) dengeyi sağlama hünerini hedefler.

1. Hemodinamik monitorizasyon

Ciddi sepsis ve septik şokun erken hemodinamik monitorizasyonu SVB ve sürekli OAB izlemine içerir (5). SvO₂ oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengeyi yansıtır (Şekil 2). %25-30 normal oksijen ekstraksiyonu ile SvO₂ > %65 olması optimal oksijen dengesini gösterir (6-9). ScvO₂ ile SvO₂ iyi bir şekilde bağlantılı (10-13); ve tipik olarak ScvO₂ SvO₂ den %5-7 daha yüksektir (12,13). Acil serviste erken dönemde sıklıkla yerleştirilen santral ven kateterinden alınan venöz kan örneğinde ölçüme izin vermesi üstünlüğüne sahiptir. Pulmoner arter kateterinin sınırlamaları düşünüldüğünde, SVK kullanılarak sürekli ScvO₂ izlemi yapılması çekici bir seçenek gibi görünmektedir (14). Sepsisli hastalarda genellikle yüksek olan mikst venöz oksijen saturasyonu yerine ScvO₂ nin kullanılması eleştirilebilir noktalardandır. Ancak Rivers ve ark.nın çalışmasında santral ven kateteri kullanılarak her iki grubun başlangıçtaki ortalama ScvO₂ değeri önemli oksijen sunumuna bağımlılığı gösterir şekilde %49 olarak saptanmıştır (4). Bu sonuç olasılıkla ölçümlerin doku hipoperfüzyonunun erken döneminde yapılmasındandır.

Pulmoner arter kateteri acil serviste pratik olmamasının yanı sıra uygun tedavinin yapılmasını da istemeden geciktirir. SVB, OAB ve ScvO₂ kullanılarak hızlı resüsitasyon uygulanan hastalar YBÜ'ne alındıktan sonra pulmoner arter kateteri kullanılan kontrol grubuna göre daha az vazopresör tedavi gerektirmişlerdir(4).

2. Sıvı resüsitasyonu

Sepsis vakalarında HYET'nin ilk basamağı hastanın intravasküler volümünü tamamlamaktır. IV sıvı tedavisi hızlı bir şekilde başlanmalı ve her 30 dakikada 500mL boluslarla ya kristalloid ya da kolloid olarak, SVB 8-12 mmHg olacak şekilde, verilen volüm 20-40 mL/kg oluncaya kadar devam edilmelidir. 6997 hastayı içeren randomize kontrollü bir çalışmada kristalloid (salin) veya kolloid (%4 albumin) arasında mortalite yönünden fark saptanmamıştır (15). Kolloidlerin kullanımı kardiyak performansı düzeltme, pulmoner ödem riskini azaltma ile sonuçlanabilmesine rağmen, kristalloidlerle karşılaştırıldığında mortalite oranında ve hastanede kalış süresinde fark oluşturmazlar (15-17).

3. Eritrosit süspansiyonu verilmesi

OAB, SVB ve SaO₂ hedeflerine ulaşıldıktan sonra ScvO₂ hala %70'in altında ise hematokrit %30'un üzerine çıkacak şekilde eritrosit süspansiyonu verilerek oksijen taşıma kapasitesi arttırılır. Son çalışmalar klinik olarak stabil kritik



hastalarda daha konservatif transfüzyon eşiklerinin iyi tolere edildiğini göstermekte (18,19) ise de, bu sonuçların oksijen sunum-tüketim dengesizliği olan septik hastalara uygulanması tartışmalıdır. Resüsitasyonun akut fazında hematokritin %30 olması daha akla uygun görünmektedir.

Rivers ve ark. (4) APACHE II skoru 20 olan sepsis ve septik şoklu hastalar için Htc %30 olacak şekilde transfüzyonun yararlı olduğunu öngörmektedirler. Bu hastalar ortalama %48.6 ScvO₂ ve 7.7 mmol/L laktat konsantrasyonu ile global doku hipoksisi bulgularına sahiptir. Bu çalışmada eleştiri alan noktalardan birisi olmasına rağmen eritrosit transfüzyonu ile oksijen içeriğinin arttırılması sunuma bağlılığı iyileştirmede rol oynayabilir.

4. Vazoaktif ve inotropik ajan

Öngörülen SVB hedefine ulaşıldığında, hasta hala hipotansif ise (OAB < 65 mmHg) vazopresör bir ajan verilmelidir. 65 mmHg OAB değerinin fizyolojik olarak daha yüksek basınçlara eşit olduğu gösterilmiştir (20,21).

Hem norepinefrin (2–20 µg/min) hem de dopamin (5–20 mg/kg/dk) sepsiste ilk seçilecek ajanlardır. (22). β-agonist vazopresör ajanlar ile taşikardi artacağından önceden taşikardisi veya koroner hastalığı olanlarda α-agonist etkililer (norepinefrin ve fenilefrin) tercih edilebilir.

Düşük ScvO₂ nun yansıttığı doku hipoperfüzyonu bulguları ile birlikte miyokardiyal depresyon varsa 2.5-20 g/dk dozunda dobutamin başlanır. Septik şoklu hastalar sıklıkla ventriküler dilatasyon ve azalmış ejeksiyon fraksiyonuna sahiptir. Bu fenomende dolaşımdaki miyokardiyal depresan faktör, tümör nekrozis faktör alfa, interlökin-1β temel rol oynar görünmektedir (23). Hastaların çoğu miyokardiyal disfonksiyonu kardiyak debi artışı ile kompanse etmeye çalışır. Ancak azalmış sistolik fonksiyon ile dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda bu artış olamayacak ve düşük kardiyak debi miyokardiyal depresyonu arttıracaktır(24). Bu hastalar yüksek SVB'na sahiptir ve hatalı şekilde hipervolemik olarak yorumlanabilir. Dobutamin ile inotropik destek azalmış kardiyak debi ve maskelenmiş hipovolemiyi hedef alır. Rivers ve ark. HYET grubunda eşik değerleri ScvO₂ < %70 ve Hb > 10 mg/dL olacak şekilde %13.7 hastada dobutamin kullanmışlardır (4). Dobutamin verilmesinden sonra SVB sıklıkla azalmış, sıvı gereksinimi olduğu ortaya çıkmıştır.

OAB yükseldiği zaman ön yükü azaltmak için nitroglicerinin (10-60 mg/dk) kullanılabilir. Sepsisin başlangıç dönemlerinde normal veya artmış kan basıncı olan hastalarda da doku hipoperfüzyonu olabilir (25). Yakın zamandaki bir çalışma OAB > 60 mmHg ve SVB > 12 mmHg olacak şekilde resüsite edilen hastalarda nitroglicerinin ilavesinin sublingual kan akımını arttırdığı göstermiştir.(26). HYET çalışmasının daha sonraları yapılan alt grup analizlerinde %19 hastanın

OAB > 100mmHg iken, ortalama ScvO₂ %44, ve laktat düzeyi 8.4 mmol/L bulunmuştur (27). Bu hemodinamik profildeki hastalara nitroglicerinin verildiğinde ScvO₂ artarken, OAB ve laktat düzeyi azalmıştır. OAB optimal organ perfüzyonu için 65-90 mmHg arasında sağlanmalıdır.

HYET'in sonucu olumlu etkilemesinde olası nedenler

Ciddi sepsis ve septik şokun başlangıçtaki görünümü nonspesifiktir. Sepsisten septik şoka geçiş sıklıkla hastanedeki ilk 24 saat içindedir. Bu geçişe eşlik eden doku oksijen sunumunda azalma ve kardiyovasküler yetersizlik vital bulgular ve SIRS kriterleri ile saptanamayabilir (25). Oysa bu sonucu önemli ölçüde etkileyebilen kritik bir geçiş noktasıdır. Çünkü septik şokta sadece morbidite değil (28), aynı zamanda mortalitede de artış söz konusudur (4,29-31).

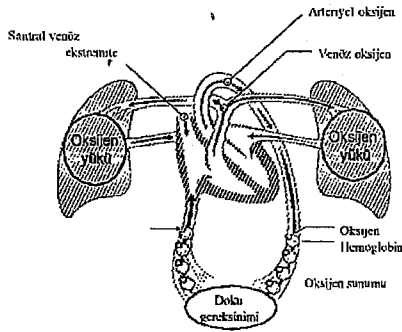
HYET'i başarılı yapan temel noktalardan birisi normal kan basıncına rağmen septik şokun öncüsü olan global doku hipoksisinin erken tanınmasıdır. Erken sepsisin hemodinamik görünümü sistemik oksijen tüketiminde artma ve bozulmuş oksijen kullanımının eşlik ettiği vasküler fonksiyon bozukluğu, hipovolemi ve miyokard depresyonunu içerir. Hemodinamik değişiklikler global doku hipoksisini oluşturmaya katkıda bulunur. Gelişen doku hipoksisi inflamasyonu daha da artırır (32-34). Global doku hipoksisi acil serviste kan basıncından bağımsız olarak sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve laktik asidoz varlığı ile tanımlanır (35,36).

Artık hipotansiyon ile tanımlanan geleneksel şok tanımı eski kalmaktadır. Rivers ve ark.m çalışmasında (4) kontrol grubunda yapılan tedavi SVB ve arteriyel kan basıncı dışında parametre kullanılmadan klinisyenlerin kararına göre yönlendirilmiştir. Kontrol grubundaki hastalarda kardiyovasküler kollaps nedeniyle ölüm iki kat daha yüksektir. OAB > 100 mmHg olan hastaların post hoc analizi sonucu eğer global doku hipoksisi (azalmış ScvO₂ ve yüksek laktat düzeyi) düzeltilemez ise, kontrol grubunda HYET grubuna göre daha yüksek mortalite geliştiğini göstermektedir (%60.9 ye karşı %20.0) (27). Bu sonuç bize sepsisli hastalarda yeterli kan basıncının sağlanmasının dokulara oksijen sunumunu garanti etmediğini işaret etmektedir. 6 saatlik tedaviden sonra ısrarlı global doku hipoksisi kontrol grubunda %39.8 iken HYET grubunda % 5.1 dir (4). Bu hastaların birlikte mortalitesi %56.5 dir. Böylelikle, acil serviste bu yüksek riskli hastaların erken tanınması ve kardiyovasküler hemodinamiklerin organize bir şekilde düzeltilmesi sonuçta önemli iyileşmeye yol açmaktadır.

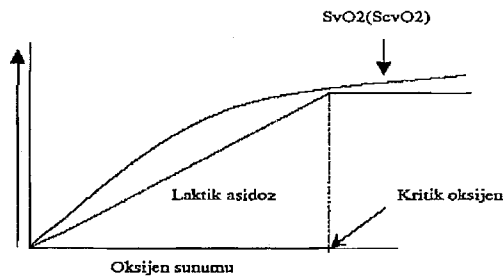
Acil serviste OAB ve SVB yanında ScvO₂ ve laktat düzeylerinin de değerlendirilmesi global doku hipoksisinin erken düzeltilmesine izin verir (25,37). Sepsiste yükselmiş laktat düzeyinin prognostik önemi iyi bilinmektedir (35, 38-41). Daha da önemlisi, ısrarlı yüksek laktat düzeyleri artmış mortalite riskini gösterir (42-44).



Tek başına artmış laktat düzeyi septik hastanın hemodinamik profilinin altındaki nedeni ayırt etmede yetersizdir. Normal veya artmış SvO₂ veya ScvO₂ değeri her zaman normal veya yeterli doku oksijenasyonuna eşit değildir: bu ölçümler doku düzeyinden ziyade global doku oksijen kinetiğini yansıtır. Ciddi sepsis ve septik şokta normal veya yüksek kardiyak debi ve kan basıncı varlığında hala hipoperfüzyon anormallikleri olabilir (45-47). Özellikle artmış laktat konsantrasyonuna eşlik eden normal veya yüksek SvO₂ veya ScvO₂ yeterli oksijen sunumuna rağmen dokuların alımında bir yetersizlik olduğunu gösterir; belki de mikrovasküler şantlar, mikrosirkülatau yetersizlik veya mitokondriyal disfonksiyon nedeniyle (48). Bu klinik sendrom sitopatik doku hipoksisi olarak isimlendirilir (49); artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili bir oksijen sunumuna bağımlılık durumudur (50,51) (Şekil 3). Bu doku hipoksisi patojenik sonuçlara yol açar: mitokondriyal oksijen kullanımında bozulma, endotelial mediyatörlerin aktive olması ve vasküler bütünlüğün kaybına neden olur, inflamatuvar sitokinler ve prokoagülanlar salınır ve fibrinoliz azalır. (22, 32, 52-55). HYET ile belki de bu proinflamatuvar, prokoagülan tablonun erken dönemde dengelenmesi söz konusu olmakta ve sepsis kaskadının geriye dönüşünün daha zor olduğu evrelere geçişi önlenmektedir.



Şekil 2. Oksijenin taşınması - kullanımı



Şekil 3. Sepsiste oksijen sunumuna bağımlılık

Sitopatik hipoksili septik şoklu bir hastada normal OAB ve SVB değerlerinin yanında laktat düzeyi yüksek olabilir. Laktat klerensi sonucu tahmin ederken, gerçek zamanlı doku perfüzyonunu yansıtmayabilir. Örneğin, ScvO₂ %15 olan hasta için dobutaminin uygun dozu yatak başında laktat

düzeinden ziyade ScvO₂ değişiklikleri ile saptanabilir. Yüksek laktat konsantrasyonu ve normal ScvO₂ li hastalar önemli sitopatik hipoksili septik şokta olabilir (56). Bu hastalar optimal resüsitasyona rağmen anlamlı mortaliteye sahiptir.(4,57). Bu nedenle izlemde ScvO₂ ve laktat düzeyinin birlikte kullanılması daha yararlıdır. HYET algoritmik olarak ve bütünüyle birlikte değerlendirilen bir yaklaşımdır.

HYET'nin temel başarısını sürekli ScvO₂ monitorizasyonunun yapıldığı oksimetrik kateter ile ilişkilendiren bir çalışma (58) editörden başarının sadece teknoloji ile ilişkili olmadığına dair dergini aynı sayısında ciddi bir eleştiri almıştır (59).

Sepsisli hastalarda oksijen sunumuna bağımlılık ve oksijen alımında bozulmayı temel olarak yapılan önceki çalışmalarda supranormal oksijen sunumu sağlanmaya çalışılmıştır. İlk çalışmalardan birisi olan Shoemaker ve ark.nın (60) çalışmasında kardiyak indeksin artırılarak oksijen sunumunun normalin üzerine çıkartıldığı cerrahi hastalarda mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. Ancak daha sonraları yapılan çalışmalarda aynı sonuçlar bulunamamış (61-64), hatta mortalitenin arttığı gösterilmiştir (61). Bu çalışmalar hastaların YBÜ'ne yatışlarının birkaç gün sonrasında yapılmıştır. Sepsis tanısı aldıktan sonra 24 saat içinde Shoemaker ve ark.nın önerdiği şekilde hedefe yönelik tedavi uygulayan Yu ve ark (61) sadece sıvı tedavisi ile bu hedeflere ulaşamadığını, ancak inotropik destek ile ulaşıldığında mortalitenin azaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde HYET'nin başarısının altındaki temel nedenlerden birisinin ciddi sepsisin erken tanınması ve global hipoksinin bu dönemde kombine yaklaşımla tedavisi olduğunu, supranormalden ziyade normal oksijen sunumunun yeterli olduğunu düşündürmektedir.

HYET'i sağlamada engeller

HYET stratejisine uyum sağlamada gecikmenin nedenleri çok faktörlüdür. Sepsis geleneksel olarak YBÜ hastalığı olarak düşünülür. Öncelikle acil serviste sepsisin tanınabilirliğinin artırılması için eğitim gereklidir. Tanınmadığı veya tedavinin geciktiği durumlarda sepsisli hastalar acil serviste ani kardiyovasküler kollaps ile ölebilir ya da klinik durumlarına bakılmaksızın genel servislere alınırlar. Ciddi sepsisin septik şok gelişmeden tanınması mortaliteyi azaltmada HYET'nin başarısında temeldir. Septik şokun mortalitesi yaklaşık %46 iken, ciddi sepsisin %20 dir (65). Bu geçiş fazının erken saptanması, ki genellikle acil serviste gelişir, hayati önem taşır.

Acil servisin yoğun çalışma ortamında klinisyenin çok sayıdaki görevi kritik hastaya YBÜ koşullarındaki standartlarda bakılmasını engelleyebilir. Çoğu kez acil servisteki yoğunluğun biran önce azaltılması isteğiyle kritik hastanın YBÜ'ne hemen nakledilmesi bu hastaların ancak kısa süreli tedavilerine izin verir. Yine de, kritik hastaların



acil serviste 24 saatten uzun kalma oranı yaklaşık %15 tir (66,67). Ayrıca, bu hastaların %10'u YBÜ'nde boş yer olmadığından normal servislere alınırlar.

HYET'in uygulanması sırasında karşılaşılan engelleri aşmada anahtar: tedaviyi sağlayacaklar arasında organize, pratik ve koordine bir yaklaşım protokolü oluşturulmasıdır. Kurumlarda öncelikle protokolü organize etmeye ve uygulamaya hevesli klinisyen grubu olmalıdır. Hangi bölümün hastanın sorumluluğunu alacağı ve tedaviyi yöneteceği belirlenmelidir. Üç modelden birisi seçilebilir: acil servis temelli, YBÜ temelli ve acil servis-YBÜ birlikte modeli. Orijinal çalışmada da olduğu gibi acil servis temelli modelin acil servis çalışanlarının artmış dikkat, efor ve zamanını gerektirmektedir. YBÜ ekibinin sorumlu olduğu modelde (68) problem: YBÜ ekibinin acil servise hızla ulaşmasını gerektirmesi ve tedaviyi kendi alanları dışında bir yerde sürdürmeleri zorluğudur. Acil servis ve YBÜ ekibinin birlikte uyguladıkları modelde hasta acil serviste tanınır ve tedavisi başlatılır ve YBÜ'nde devam edilir. (68,69). Bu model daha iyi donatıma, daha az personele ve YBÜ'nde daha uzun süreli bakıma izin vermesi sonucu akla en uygun görünmektedir. Model seçimi kurumların kendi koşullarına göre yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, Costigan MD, Dawson J, Nettleman MD, et al. (1998) Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med* 26:1020-1024
2. Engoren M (2005) The effect of prompt physician visits on intensive care unit mortality and cost. *Crit Care Med* 33:727-732
3. Dellinger Rp, Carlet JM, Masur H et al. (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858-872
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-1377
5. Trunkey D, Holcroft J (1975) Carpenter MA. Monitoring resuscitation of primates from hemorrhagic and septic shock. *JACEP* 5:249-252
6. Krafft P, Steltzer H, Hiesmayr M et al. (1993) Mixed venous oxygen saturation in critically ill septic shock patients. The role of defined events. *Chest* 103:900-906
7. Lind L, Skoog G, Malstam J (1993) Relations between mixed venous oxygen saturation and hemodynamic variables in patients subjected to abdominal aortic aneurysm surgery and in patients with septic shock. *Ups J Med Sci* 98:83-87
8. Orlando R. (1987) Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in septic shock. *J Clin Monit* 3:213-214
9. Heiselman D, Jones J, Cannon L (1986) Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in septic shock. *J Clin Monit* 2:237-245
10. Scheinman MM, Brown MA, Rapaport E (1969) Critical assessment of use of central venous oxygen saturation as a mirror of mixed venous oxygen in severely ill cardiac patients. *Circulation* 40:165-172
11. Reinhart K, Rudolph T, Bredie DL et al. (1989) Comparison

- of central venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest* 95:1216-1221
12. Ladakis C, Myrianthefs P, Karabinis A et al. (2001) Central venous and mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Respiration* 68:279-285
13. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C et al. (2004) Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 30:1572-1578
14. Rivers EP, Ander DS, Powell D (2001) Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 7:204-211
15. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R.A (2004) Comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247-2256
16. Schichhout G, Roberts I (1998) Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 316:961-964
17. Choi PT, Yip G, Quinonez LG et al. (1999) Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 27:200-210
18. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al (1999) 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* 340:409-417
19. Vincent JL (2002) Endocrine support in the critically ill. *Crit Care Med* 30:702-703
20. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C (2005) Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: Effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33:780-786
21. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28:2729-2732
22. Boulos M, Astiz ME, Barua RS, Osman M (2003) Impaired mitochondrial function induced by serum from septic shock patients is attenuated by inhibition of nitric oxide synthase and poly(ADP-ribose) synthase. *Crit Care Med* 31:353-358
23. Taiberg L, Wong J, Kumar A (2005) Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Adv Sepsis* 4:82-94
24. Andr DS, Jaggi M, Rivers E et al (1998) Undetected cardiogenic shock in patients with congestive heart failure presenting to the emergency department *Am J Cardiol* 82:888-891.
25. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM (1996) Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation and lactate. *Am J Emerg Med* 14:218-225
26. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ et al. (2002) Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 2002;360:1395-1396
27. Donnino MW, Nguyen HB, Jacobsen G et al. (2003) Cryptic septic shock: a sub-analysis of early goal-directed therapy. *Chest* 124:90S
28. Estenssoro E, Gonzalez F, Laffaire E, Canales H, Saenz G, Reina R, et al. (2005) Shock on admission day is the best predictor of prolonged mechanical ventilation in the ICU. *Chest* 127:598-603
29. Balk RA. (2000) Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin* 16:179-192
30. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al (1995) French ICU Group for Severe Sepsis. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 274:968-974



31. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde-Zwirble WT (2002) Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 165:766-772
32. Karimova A, Pinsky DJ. (2001) The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. *Intensive Care Med* 27:19-31
33. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB et al. (1988) Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 94:1176-1186
34. Benjamin E, Leibowitz AB, Oropello J et al. (1992) Systemic hypoxic and inflammatory syndrome: An alternative designation for "sepsis syndrome". *Crit Care Med* 20:680-682
35. Aduen J, Bernstein WK, Khashtgir T et al. (1994) The use and clinical importance of a substrate-specific electrode for rapid determination of blood lactate concentrations. *JAMA* 272:1678-1685
36. Wo CC, Shoemaker WC, Appel PL et al. (1993) Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. *Crit Care Med* 21:218-223
37. Ander D, Rivers EP, McGeorge F et al. (1994) Continuous central venous oxygen saturation monitoring as an adjunct in the treatment of cardiac arrest and shock: principles and practice. *Clinical Intensive Care* 5:232-240
38. Huckabee WE. Abnormal resting blood lactate. I (1961) The significance of hyperlactemia in hospitalized patients. *Am J Med* 30:833
39. Vitek V, Cowley RA (1971) Blood lactate in the prognosis of various forms of shock. *Ann Surg* 173:308-313
40. Broder G, Weil MH (1964) Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science* 143:1457-1459
41. Bakker J, Coffernils M, Leon M et al. (1991) Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 99:956-962
42. Bakker J, Gris P, Coffernils M et al. (1996) Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 171:221-226
43. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R et al (1993) Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma* 35:584-588
44. Vincent JL, Dufaye P, Berre J et al. (1983) Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 11:449-451
45. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al (1995) French ICU Group for Severe Sepsis. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 274:968-974
46. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP (1995) The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 273:117-123
47. Rackow EC, Astiz ME (1991) Pathophysiology and treatment of septic shock. *JAMA* 266:548-554
48. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C (2004) Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* 8:462-468
49. Fink MP (2002) Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia. *Crit Care* 6:491-499
50. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL (2004) Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:1825-1831
51. Kruse JA, Haupt MT, Puri VK, Carlson RW (1990) Lactate levels as predictors of the relationship between oxygen delivery and consumption in ARDS. *Chest* 98:959-962
52. Ogawa S, Koga S, Kuwabara K, Brett J, Morrow B, Morris SA, et al. (1992) Hypoxia-induced increased permeability of endothelial monolayers occurs through lowering of cellular cAMP levels. *Am J Physiol* 262:C546-554
53. Shreenivas R, Koga S, Karakurum M, Pinsky D, Kaiser E, Brett J, et al. (1992) Hypoxia-mediated induction of endothelial cell interleukin-1 alpha: an autocrine mechanism promoting expression of leukocyte adhesion molecules on the vessel surface. *J Clin Invest* 90:2333-2339
54. Lawson CA, Yan SD, Yan SF, Liao H, Zhou YS, Sobel J, et al. (1997) Monocytes and tissue factor promote thrombosis in a murine model of oxygen deprivation. *J Clin Invest* 99:1729-1738
55. Erickson LA, Fiebel GJ, Lund JE, Boyle TP, Polites HG, Marotti KR (1990) Development of venous occlusions in mice transgenic for the plasminogen activator inhibitor-1 gene. *Nature* 346:74-76
56. Fink MP (2002) Cytopathic hypoxia. Is oxygen use impaired in sepsis as a result of an acquired intrinsic derangement in cellular respiration? *Crit Care Clin* 18:165-175
57. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP et al. (2004) Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:1637-1642
58. Gunn SR, Fink MP (2005) Equipment review: The success of early goal-directed therapy for septic shock prompts evaluation of current approaches for monitoring the adequacy of resuscitation. *Crit Care* 9:349-359
59. Martin Chapman, David Gattas, Ganesh Suntharalingam. (2005) Why is early goal-directed therapy successful - is it the technology? *Critical Care* 9:307-308.
60. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al (1988) Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 94: 1176 -1186
61. Yu M, Burchell S, Hasaniya N, et al (1998) Relationship of mortality to increasing oxygen delivery in patients > 50 years of age: A prospective randomized trial. *Crit Care Med* 26:1011-1019
62. Tuchschildt J, Fridt J, Astiz M, et al (1992) Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 102:216-220
63. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 333: 1025-1032
64. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, et al (1994) Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 330:1717-1722
65. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M et al. (1995) The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 273:117-123
66. McCaig LF, Burt CW (2004) National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2002 emergency department summary. *Adv Data* 340:1-34
67. Nelson M, Waldrop RD, Jones J et al. (1998) Critical care provided in an urban emergency department. *Am J Emerg Med* 16:56-59
68. Baram M, Shapiro N, Howell M et al. (2004) Early goal directed therapy for sepsis and septic shock: Collaborative implementation models. *Crit Care* 8: 52
69. Shapiro N, Howell M, Talmor D et al. (2004) The implementation of a sepsis team: A preliminary report. *Acad Emerg Med* 11: 518-519