

Sepsis

İlk 6 saate DİKKAT!

Prof.Dr. Yaşar Küçükardalı
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD
İç Hastalıkları ve Yoğun bakım uzmanı



Bu hasta
büyük
ihtimalle
sepsis



Hemen antibiyotik başla

İnfeksiyon

- * Mikroorganizmalara karşı inflamatuvar yanıt ya da steril dokulara bu organizmaların invazyonudur

Bakteremi

- Kanda canlı bakteri bulunması

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

Aşağıdakilerden iki ya da daha fazlasının olması

- * Vücut ısı $>38.5^{\circ}\text{C}$ ya da $<35^{\circ}\text{C}$
- * Kalp hızı >90 vuru/dakika
- * Solunum hızı >20 solunum/ dakika ya da $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
- * Lokosit $>12,000$ hücre / mm^3 , <4000 hücre / mm^3 , ya da $>10\%$ band form

SIRS otoimmün hastalık , pankreatit, vaskülit, tromboemboli, yanıl, cerrahi

SIRS + aşağıdakilerden biri =Sepsis

- * Kültür pozitif patojen mikrop
- * Kan , balgam , idrar veya diğer steril vücut sıvılarında gram boyamanın patojen için pozitif olması
- * İnspeksiyon ile infeksiyonun tanımlanması (serbest havalı barsak rüptürü, ameliyatta barsak perforasyonu görülmesi, pürülan akıntı görülmesi ...)

Mortalite oranı % 20 – 50 (1)

1-Elixhauser A, Septicemia in U.S. Hospitals, Agency for Healthcare Research and Quality, us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122.pdf (Accessed on February 15, 2013).

Şiddetli sepsis

Sepsisli olguda organ hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonunu gösteren en az bir belirti olması

- * Cilt bulgusu
- * Kapiller dolma > 3 sn
- * İdrar çıkışı <0.5 ml /kg, 1 saat, yada diyaliz ihtiyacı
- * Laktat > 2 mmol/L
- * Ani bilinç değişikliği / EEG anormalliği
- * PLT< 100 000 hücre/ ml veya DİK
- * ALI / ARDS
- * Kardiyak disfonksiyon (EKO)

Septik Şok

* Şiddetli sepsisli olguda aşağıdakilerden en az birinin olması:

* 20-30 ml/kg starch veya 40-60 ml/kg SF ten sonra veya PCWP 12-20 mmHg iken sistemik ortalama KB<60 mmHg (önceden HT+ ise < 80 mmHg)

* Ortalama KB> 60 mmHg (önceden HT+ ise < 80 mmHg) idame için

<5 mcgram/ kg/dk dopamin ihtiyacı veya

< 0.25 mcgram/kg/dk norepinefrin/epinefrin

Refrakter Şok

- * Ortalama KB > 60 mmHg (önceden HT+ ise < 80 mmHg)
idame için
- * >15 mcgram/ kg/dk dopamin ihtiyacı
veya
- * > 0.25 mcgram/kg/dk norepinefrin/epinefrin

ÖNEMLİ

- * PO₂/FiO₂ oranı
- * Serum kreatinin
- * Platelet sayısı
- * Glasgow koma skoru
- * Serum bilirubin düzeyi
- * Şok indeksi

- **ŞOK İNDEKSİ, Sepsisin acil serviste erken tanınması : Pilot Çalışma**

Tony Berger, MD, J Emerg Med. 2013;14(2):168-174.

- 2524 hasta , 290 hiperlaktatemi, 361 %14 28 günlük mortalite,
- **Şok indeksi : Nabız /sistolik KB**
- SI \geq 0.7; SIRS ile uyumlu , % 95, hiperlaktatemi 3 kat fazla (%16)
- SI \geq 1.0. Hiperlaktatemi ve 28 günlük mortalite

Biyolojik göstergeler

* CRP

- * Prokalsitonin : sensitivite % 71, spesifisite % 71 (1)
- * TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells), bakteri varlığında artar sensitivite % 96, spesifisite % 89 (2)
- * Nötrofillerde CD64 ekspresyonu sensitivite % 84, spesifisite % 95 (3)

1Tang BM, LancetInfect Dis 2007;7:210

2 Gibot S Crit Care Med 2005; 33:792

3 Gibot S Am J Respir Crit Care Med 2012; 186:65.



Sepsis te erken tanı kurtarıcıdır. Gereksiz
harcamayı da önler

Biyolojik göstergeler önemli çünkü ; SIRS , Sepsis için
spesifik değildir

Testler infeksiyonu dışlamada duyarlı

PANEL kullanımı tanıda doğruluk oranını artırır

Kombine skorlama sistemleri

- * Infection Probability Score: Isı, kalp hızı, Solunum sayısı, lokosit, CRP, SOFA skoru. cutoff / 14 points,
- * positive predictive value %54 ,
- * negative predictive value %90 (1)

- * Bioscore : sTREM-1, PCT, CD64.
- * IL-1 β , -6, -8, -10, TNF- α , FasL ve CCL2 mRNA : sensitivity and specificity (91 and 80%, respectively). Klinik tanıdan 1-4 gün önce

Peres Bota D, Mélot C, Lopes Ferreira F, Vincent JL. Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 31(11), 2579–2584 (2003).

Gibot S, Béné MC, Noel R *et al.* Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 186(1), 65–71 (2012).

Lukaszewski RA, Yates AM, Jackson MC *et al.* Presymptomatic prediction of sepsis in intensive care unit patients. *Clin. Vaccine Immunol.* 15(7), 1089–1094 (2008).

Şiddetli organ disfonksiyonunun yansıması genellikle ;

- * Akut respiratuar distres sendromu
- * Akut renal yetmezlik
- * Dissemine intravasküler koagülasyon

Bu komplikasyonların olduğu hastalarda sağkalım düşüktür.

Table 1 New scoring system for disseminated intravascular coagulation (DIC) by the Japanese Association for Acute Medicine¹⁹

Criterion	Score
Systemic inflammatory response syndrome criteria	
≥3	1
0-2	0
Platelet count (× 10 ⁹ /L)	
<80 or >50% decrease within 24 hours	3
≥80 and <120 or >30% decrease within 24 hours	1
≥120	0
Prothrombin time (value of patient/normal value)	
≥1.2	1
<1.2	0
Fibrin/fibrinogen degradation products (mg/L)	
≥25	3
≥10 and <25	1
<10	0

Note: A score of four points or more is considered to indicate DIC.

>= 4 DİK

Tedavi önceliđi

- * Destek tedavisine erken başlamak, hipoksemi ve hipotansiyonu düzeltmek [1].
- * Sepsis diđer SIRS nedenlerinden ayırmak
İnfeksiyon varsa erken tedavi / cerrahi
prosedür / drenaj / uygun antibiyotik

Solunum stabilizasyonu

- * Bütün hastalarda oksijen desteđi gerekir
- * Pulse oksimetre ile takip
- * Akciđer grafisi
- * Arteriyel kan analizleri
- * ARDS ayırıcı tanı
- * PaO₂ / FiO₂ oranı <300 ise dikkat
- * Hipoksiye bağlı ensefalopati / bilinç değişikliği

Perfüzyonun değerlendirilmesi

- * Perfüzyon yetersizliğinin en iyi indikatörü hipotansiyondur.
- * (SKB<90 mmHg, OAB <60 mmHg, SKB da >40 mmHg azalma).
- * Sepsis erken döneminde hipotansiyon olmadan da hipoperfüzyon olabilir.
- * Klinik: üşüme, santral organlara kan akımı- ciltte vazokonstriksiyon, erken fazda sıcak ve kırmızı olabilir, taşikardi >90/dk, oligüri anüri.

Perfüzyonun değerlendirilmesi

- * Erken dönemde hipotansiyon yok iken de laktat >1 mmol/L hipoperfüzyonu gösterir[1].
- * Laktat ≥ 4 mmol/L şiddetli sepsisi gösterir.
- * platelet sayısı, INR, kreatinin, bilirubin düzeylerini iste

Başlangıç resussitasyonunda hedefler

- * CVP 8 - 12 mmHg
- * Santral venöz ve/veya mikst venöz O₂ saturasyonu > % 80
- * OAB \geq 65 mmHg
- * İdrar miktarı > 0,5 mL/kg/saat

*6 saatte hedefe ulaşılan hastada mortalite % 31 ,
ulaşılamayan da mortalite % 47

*

İlk 24 saatte hedefe ulaşma, 6 çalışma, 740 hasta ,
mortalite hedefe ulaşılanda %39 , ulaşılamayanda %57

Santral venöz kateter

- * Başlangıç değerlendirmesinden sonra şiddetli sepsis ve septik şok ta SVK takılır.
- * İntravenöz sıvı verilmesi, ilaçların uygulanması, kan ürünleri verilmesi, kan örneği alınması, hemodinamik monitorizasyon CVP, ScvO₂
- * radial arter nabız basıncında solunumsal değişme, aortik kan akımı pik velosite, dinamik hemodinamik ölçümlerdir.
- * CVP ve PAOP statik hemodinamik ölçümlerdir. Sıvıya yanıtın en doğru göstergeleri dinamik parametrelerdir.

- Monnet X, Intensive Care Med 2005; 31:1195.
- [Rivers E, Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345:1368.](#)

İntravenöz sıvı

- * İlk 6 saatte 5 litre (gerekli olabilir)
- * 500 ml hızlı bolus infuzyon / tekrar
- * Volum durumu, perfüzyon, kan basıncını izle
- * Fazla volüm tehlikeli olabilir.
- * ARDS / liberal sıvı replasmanı& konservatif
- * 6000 hasta kristalloid & albumin , sonlanmalar farklı değil (SAFE)(1)
- * 800 hasta, (6S),
Kristalloid (Ringer Laktat) mortalite %51
- * HES mortalite %43 (2)

1 Finfer S,. N Engl J Med 2004; 350:2247.

2 Perner A, N Engl J Med 2012; 367:124.

Vazopressörler

- * Sıvıya rağmen hipotansif ise yada kardiyojenik pulmoner ödem varsa vazopressör faydalı
- * Şiddetli septik şokta norepinefrin tercih edilir.

• [De Backer D,. N Engl J Med 2010; 362:779.](#)

Ek tedaviler

- * Inotrop tedavi –ScvO₂ hala <%70
- * Kardiyak indeksi arttırmak için **dobutamin** kullanılır.
- * Kan transfüzyonu için kesin sınır belli değil ,
transfüzyon yapılanlarda sonlanma daha iyi

• Vincnt JL. Crit Care Med 2012;40:3308

Değerlendirmenin devamı

- * Yoğun tedaviye rağmen hipoperfüzyon ve organ yetmezliği devam ederse:

Yukarıdakilerin yeterliliğini kontrol et

Antimikrobial tedaviyi kontrol et

Septik fokus araştır

Beklenmeyen komplikasyonları ve eşlik eden patolojileri araştır
(pnomotoraks ?)

- * Perfüzyon düzelmiş olabilir: **Yine de** ScvO₂ >%70 kan basıncı, laktat, idrar çıkışı, kreatinin, PLT sayısı, GKS, bilirubin, kc enzimleri PaO₂, barsak fonksiyonlarını izle

İnfeksiyon eradikasyonu

- * Bir kaynaktan mikrobial proliferasyon devam ediyorsa sadece antibiyotik kullanılması yeterli değildir. Kaynak yok edilmeli
- * İnfekte katerer çıkarılmalı, abse drene edilmeli, nekrotik doku debridmanı / amputasyonu, Clostridium dificil koliti : parsiyel kolektomi (1)

1Seder CW, Am J Surg 2009; 197:302

Source control methods for common ICU infections

Site	Interventions
Sinusitis	Surgical decompression of the sinuses
Pneumonia	Chest physiotherapy, suctioning
Empyema thoracis	Drainage, decortication
Mediastinitis	Drainage, debridement, diversion
Peritonitis	Resection, repair, or diversion of ongoing sources of contamination, drainage of abscesses, debridement of necrotic tissue
Cholangitis	Bile duct decompression
Pancreatic infection	Drainage or debridement
Urinary tract	Drainage of abscesses, relief of obstruction, removal or changing of infected catheters
Catheter-related bacteremia	Removal of catheter
Endocarditis	Valve replacement
Septic arthritis	Joint drainage and debridement
Soft tissue infection	Debridement of necrotic tissue and drainage of discrete abscesses
Prosthetic device infection	Device removal

Adapted from Marshall, JC, Lowry, SF. Evaluation of the adequacy of source control. In: Sibbald, WJ, Vincent, JL, Clinical Trials for the Treatment of Sepsis. Springer-Verlag, Berlin, 1995 p 329.

Antibiyotik Rejim

* Kùltürler alındıktan sonra hemen antibiyotik başlanmalı, mortaliteyi azaltır (1)

Öykü,(antibiyotik kullanımı ?

Komorbiditeler

Toplum/ hastane infeksiyonu

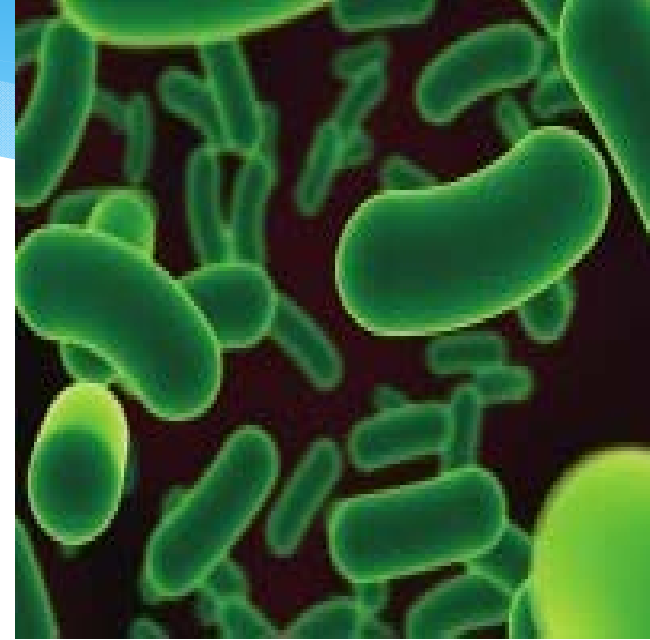
Gram boyama sonucu

Lokal direnç paterni (2)

Yanlış antibiyotik başlama %32,

Mortalite yanlış antibiyotik te % 34 & doğru da %18

Antibiyotiğe başlama zamanı, mortalitenin en güçlü



1 Gaieski DF, Crit Care Med 2010; 38:1045.

2 Johnson MT Crit Care Med 2011; 39:1859.

3 Kumar A. Crit Care Med 2006; 34:1589

Antibiyotik Rejim

- * Pseudomonas yoksa vankomisin + aşağıdakilerden biri
 - * Cephalosporin, 3rd generation (ceftriaxon , cefotaxime),
 - * Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor (piperacillin tazobactam)
 - * Carbapenem (imipenem , meropenem)
-
- * Pseudomonas varsa vankomisin + aşağıdakilerden ikisi
 - * Antipseudomonal cephalosporin (ceftazidime, cefepime),
 - * Antipseudomonal carbapenem (imipenem, meropenem ,
 - * Antipseudomonal beta-lactam/beta-lactamase inhibitor (piperacilline tazobactam, ticarsilin),
 - * Fluoroquinolone with good anti-pseudomonal activity (ciprofloxasine),
 - * Aminoglycoside (gentamicine , amikacine),
 - * Monobactam (aztreomam

Resuscitation Bundle Compliance in Severe Sepsis and Septic Shock: Improves Survival, Is Better Late than Never

Victor Coba, MD^{1,2}, Melissa Whitmill, MD², Roberta Mooney, RN³, H. Mathilda Horst, MD², Mary-Margaret Brandt, MD², Bruno Digiovine, MD⁴, Mark Mlynarek, RPh², Beth McLellan, RN⁵, Gail Boleski, RN⁵, James Yang, PhD⁶, William Conway, MD³, and Jack Jordan, MS³ (The Henry Ford Hospital Sepsis Collaborative Group)

Table 1. Sepsis Resuscitation Bundle

Serum lactate measured.

Blood cultures obtained prior to antibiotic administration.

Broad-spectrum antibiotics administered within 3 hours for ED admissions and 1 hour for non-ED ICU admissions.

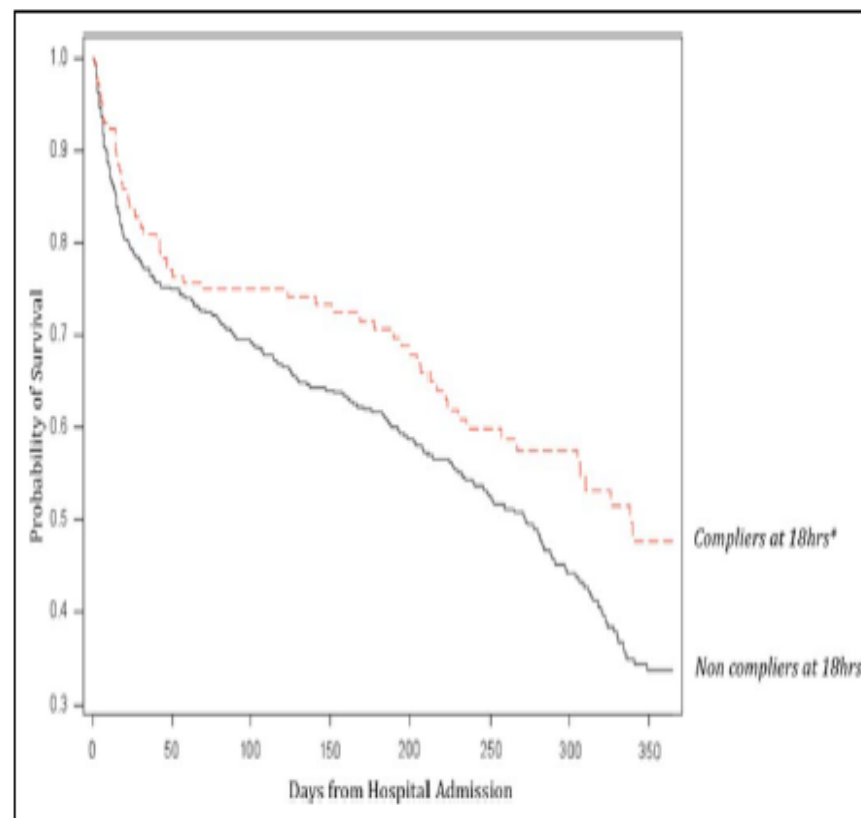
In the event of hypotension and/or lactate ≥ 4 mmol/L:

Deliver an initial minimum of 20 mL/kg of crystalloid (or colloid equivalent)

Initiate vasopressor for hypotension not responding to initial fluid resuscitation to maintain mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mmHg

Achieve central venous pressure (CVP) of ≥ 8 mmHg

Achieve central venous oxygen saturation $ScvO_2 \geq 70\%$ or a mixed venous oxygen saturation (SvO₂) $\geq 65\%$.



Medscape Medical News from the:

American College of Emergency Physicians (ACEP) 2013 Scientific Assembly

Severe Sepsis Strategy Significantly Reduces Mortality

Damian McNamara October 16, 2013

Their sepsis bundle consists of 4 clinical goals:

- blood cultures before antibiotics
- lactate before 90 min
- intravenous (IV) antibiotics before 180 min
- 30 cc/kg of IV fluids before 180 min

In-hospital all-cause mortality was significantly lower when the goals were used than when they were not (22.6% vs 26.5%; $P = .0005$).

The strategy was fully implemented in January 2012. Mean in-hospital mortality for this patient population dropped from 30% in the first quarter of 2012 to 23% in the fourth quarter of 2012.

Corticosteroid therapy in septic shock

Authors

David A Kaufman, MD
Jordi Mancebo, MD

Section Editor

Polly E Parsons, MD

Deputy Editor

Geraldine Finlay, MD

Disclosures

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.
Literature review current through: Aug 2013. | **This topic last updated:** Haz 7, 2013.

Recommendations

- We suggest that intravenous corticosteroid therapy (200 to 300 mg per day) be administered to adult patients with severe septic shock (defined as a systolic blood pressure <90 mmHg for more than one hour despite both adequate fluid resuscitation and vasopressor administration) ([Grade 2C](#)).
- We suggest NOT administering corticosteroid therapy to patients without shock, or patients with less severe septic shock (defined as those in whom fluid resuscitation and pressor therapy have restored hemodynamic stability) ([Grade 2B](#)).
- Response to ACTH testing should not be used to select patients for corticosteroid therapy.
- We typically administer [hydrocortisone](#) (dose) for five to seven days and taper the dose as guided by the clinical response. Close observation of those patients whose steroid therapy is stopped without being tapered is warranted. We do not add [fludrocortisone](#) to our regimen.

Şiddetli septik şokta 200-300 mg /gün hidrokortizon ver

ACTH testi uygulama

5-10 gün kullan, azalt , kes

Suboptimal cortisol production during septic shock has been termed "functional" adrenal insufficiency, "relative" adrenal insufficiency, or "critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI)". Broadly accepted consensus about diagnostic criteria for this entity is lacking.

Araştırma aşamasında olan yaklaşımlar

- * Doęal immunitenin inhibisyonu
- * Gastrointestinal bariyerin korunması
- * İV immunglobulin
- * Endotoksinin inaktivasyonu veya uzaklaştırılması
- * İmmun modülasyonun güçlendirilmesi
- * Proinflamatuvar gen ekspresyonunun inhibisyonu
- * Hemofiltrasyon
- * Pentoksifilin

Dođal immunitenin inhibisyonu

* Mikroorganizmaların yüzeylerinde makromolekül (lipopolysaccharides, peptidoglycans)

Bu moleküller immun hücrelerin yüzeyindeki Toll-like receptors [TLRs]) ile tanınır ve immun yanıt başlar. TLR lerin inhibisyonunun sepsis tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

- * TLR-4 antagonisti, E5564 (Eritoran), ACCESS (A Controlled Comparison of Eritoran Tetrasodium and Placebo in Patients with Severe Sepsis) sonuçlar henz yayınlanmadı
- * TLR-4 antagonisti, TAK 242 (Resatorvid), 28 günlük mortalitede azalma yok
- * TLR-2, neutralizing antibody (anti-TLR-2)septik şokta deneysel modelde başarılı , insan alışması yok

A Controlled Comparison of Eritoran Tetrasodium and Placebo in Patients with Severe Sepsis.

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00334828> (Accessed on June 12, 2011).

[Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis. Crit Care Med 2010; 38:1685.](#)

[Meng G, Rutz M, Schiemann M, et al. Antagonistic antibody prevents toll-like receptor 2-driven lethal shock-like syndromes. J Clin Invest 2004; 113:1473.](#)

GIS bariyerinin tamiri

- * Talactoferrin , anti infektif ve anti inflamatuvar özelliđi olan glikoproteindir.
- * GIS mukozasının bariyer özelliklerini tamir edebilir. Sepsiste mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir.

Safety and Efficacy of Recombinant Human Lactoferrin to Treat Severe Sepsis.

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00630656> (Accessed on June 12, 2011).

Talactoferrin alfa reduces mortality in severe sepsis: Results of a Phase 2 randomized, placebo-controlled, double-blind study. <http://www.thoracic.org/newsroom/press-releases/resources/late-breaking-abstract-pdf/talactoferrin.pdf> (Accessed on June 12, 2011).

[Guntupalli KK, Dean NC, Morris PE et al.. Talactoferrin alfa reduces mortality in severe. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:A6768.](#)

Safety and Efficacy of Talactoferrin Alfa in Patients with Severe Sepsis (OASIS).

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01273779> (Accessed on June 12, 2011).

IV İmmunglobulin

- * Poliklonal IV IG sepsis te endotoksini bağlamada yardımcı olabilir.
- * Randomize bir çalışmada 653 hastada 28 günlük mortalitede fark yok
- * Metaanalizda mortaliteyi azaltıcı etki var.

[Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. Crit Care Med 2007; 35:2693.](#)
[Pildal J, Gøtzsche PC. Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. Clin Infect Dis 2004; 39:38.](#)
[Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. Crit Care Med 2007; 35:2677.](#)
[Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2007; 35:2686.](#)

Endotoksinin inaktivasyonu yada uzaklaştırılması

- * Endotoksine yüksek afinitesi olan Polimiksin B li kolon ile hemoperfüzyon

- * Polymyxin B fiber column (PBFC) ile

28 günlük mortalite daha az

OAB fazla

vazopressör ihtiyacı az

hastalık şiddetinde azalma

[Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. JAMA 2009; 301:2445.](#)

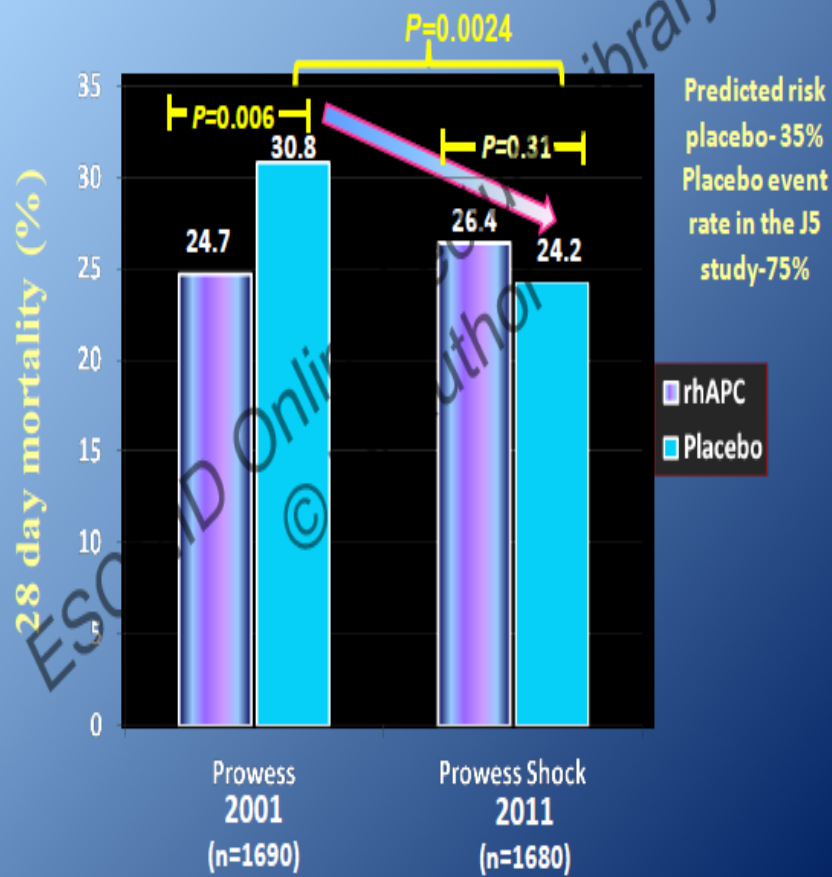
Pentoxifylline

- * Sepsiste eritrosit deformabilitesi azalmış, eritrosit aggregasyonu artmıştır. Bu etkiler pentoksifilin ile düzeltilebilir.
- * Nötrofil adezyon ve aktivasyonunu inhibe eder, endotoksine bağlı proinflamatuvar sitokinlerin salınımını modüle eder.
- * MOF ve PaO₂/FIO₂ iyileştirir. 28 günlük mortalite aynı

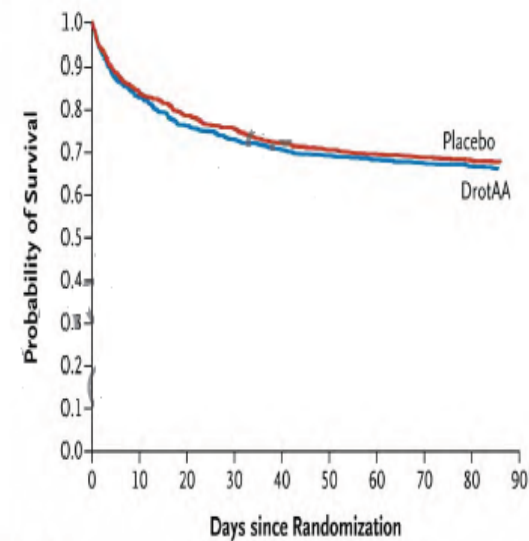
[Staubach KH, Schröder J, Stüber F, et al. Effect of pentoxifylline in severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arch Surg 1998; 133:94.](#)

Role of Pentoxifylline and/or IgM Enriched Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Neonatal Sepsis. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006499> (Accessed on June 13, 2011).

Loss of Efficacy Signal - rh Activated Protein C



PROWESS SHOCK-the follow up confirmatory trial for rhAPC in sepsis



No. at Risk

Placebo	845	703	656	622	593	579	569	563	557	553
DrotAA	851	701	645	616	596	584	576	567	561	555

Ranieri et al. *N Engl J Med* 2012; 366(22):2055

Sepsiste faydası gösterilmemiş olan tedaviler

- * TLR-4 antagonist, TAK 242 (Resatorvid)
- * human anti-endotoxin monoclonal antibody, HA-1A
- * human anti-Enterobacteriaceae common antigen (ECA) monoclonal antibody
- * [Granulocyte colony-stimulating factor \(filgrastim, G-CSF\)](#)
- * Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody
- * Tumor necrosis factor receptor antagonist
- * Interleukin-1 receptor antagonist III
- * Recombinant human tissue factor pathway inhibitor (tifacogin)
- * N-acetylcysteine
- * Nitric oxide inhibitors
- * The bradykinin antagonist, deltibant
- * Growth hormone
- * Intravenous [selenium](#) supplementation

[McCloskey CHESS Ann Intern Med 1994; 121:1.](#)

[Angus DC, JAMA 2000; 283:1723.](#)

[Albertson TE, Crit Care Med 2003; 31:419.](#)

[Heemskerk SCrit Care Med 2009; 37:417.](#)

[Root RKCrit Care Med 2003; 31:367.](#)

[Abraham E, JAMA 1995; 273:934.](#)

[Cohen J, Crit Care Med 1996; 24:1431.](#)

[Abraham E Lancet 1998; 351:929.](#)

[Abraham E. Crit Care Med 2001; 29:503.](#)

[Opal SM,. Crit Care Med 1997; 25:1115.](#)

[Opal SM, Crit Care Med 2002; 30:S325.](#)

