

## PEDİATRİK SEPSİSTE GÜNCELLEME: DERLEME

**Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: a review.**

**J Intensive Care 2017 Jul 20,5:47 doi: 10.1186/s40560-017-0240-1.**

**Hazırlayan: Dr. Özge Duman Atilla**

### Özet

**Giriş:** Sepsis, dünyada çocuklar arasında mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir. Ne yazık ki, buna rağmen, güvenilir kanıtlar pediatrik sepsiste yetersizdir ve klinik uygulamadaki pek çok husus uzman görüşüne ve yetişkin sepsisuygulamalarındaki kanıtlara dayanmaktadır. Surviving Sepsis Campaign 2012 kılavuzu yayımlandığından beri en güncel bulgular pediatrik sepsisin derinlemesine anlaşılmasını sağladı.

**Ana metin:** Hemodinamik yönetim ve antimikrobiyallerin zamanında kullanımı ile ilgili bilgiler eklendi. Pediatrik “sepsis bundles (demet)” kalite iyileştirme girişimlerinin, birçok merkez tarafından klinik sonuçlarda başarılı olduğu rapor edildi. Dahası, kısa bir süre önce yayınlanan küresel bir epidemiyolojik çalışma (SPROUT çalışması) sadece demografik, terapötik girişimler ve prognostik sonuçları ortaya koymakla kalmadı, aynı zamanda çocuk pediatrik sepsis tanımı konusundaki uygunsuzluğu da aydınlattı.

**Sonuçlar:** Güncellenmiş bu bilgilerle pediatrik sepsisin daha da ilerleme kaydedeceği düşünülmektedir. Buna ek olarak, gelecekteki araştırmaların dayandığı temel verilerin SPROUT çalışması yoluyla oluşturulması anlamlıdır.

**Anahtar kelimeler:** sepsis, septic shock, pediatric, child, epidemiology, surviving sepsis campaign, antibiotics, hemodynamic management, algorithm, prognosis

## **Giriş**

Sepsis, altta yatan sağlık probleminde bakmaksızın birçok çocuğu etkileyen hayatı tehdit eden bir durumdur (1). Sepsis, gelişmiş ülkelerde bile çocuklar arasında önde gelen ölüm nedenlerinden biri olarak anılmaktadır. Demografik veriler açıkça göstermese de, diğer nedenlerden dolayı öldüğü rapor edilen birçok çocuk doğrudan doğruya sepsisten ölmektedir.

Pediyatrik sepsis yönetimi, 2008 (2) ve 2012 (3) yıllarında Surviving Sepsis Campaign kılavuzlarında (SSCK) sistematik derlemeler yoluyla kapsamlı olarak savunuldu. Ne yazık ki buna rağmen, birçok öneri ve destekleme halen düşük kaliteli kanıt ve uzman görüşü ve zaman zaman da yalnızca erişkin sepsis kanıtlarına dayanmaktadır. Dahası SSCK'nun son sürümü, pediyatrik sepsis yönetiminin özel tanımlamalarını içermemektedir (4). Bu derleme SSCK 2012'den sonra yayınlanan pediyatrik sepsis ile ilgili güncellenmiş bilgi ve en çok konuşulan konular üzerine odaklanmaktadır (3).

## **Pediyatrik sepsis tanımı**

Son iki dekat, sepsis hem erişkinler hem çocuklar için “enfeksiyonun neden olduğu sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS)” olarak tanımlanmıştır (5-7). Bu tanımlama ne yazık ki, herhangi bir organ işlev bozukluğunun olmadığı influenzaenfeksiyonu gibi hafif durumları bile çok geniş kapsadığı için uzun süredir eleştirilmektedir. Gerçekte, Churpek ve arkadaşları hastaneye yatırılan erişkin hastaların neredeyse yarısının, hastanede kaldıkları süre içerisinde en az bir kez iki veya daha fazla SIRS kriteri gösterdiğini ortaya koyarken (8), Kaukonen ve arkadaşları bazı enfeksiyonlu ve en az bir organ işlev bozukluğu olan yetişkin yoğun bakım hastalarının yaklaşık% 12'sinin SIRS kriterleri açısından negatif olduğunu, ancak mortalite oranlarının halen önemli olduğunu göstermiştir (9). Bu bulgular, SIRS kriterlerinin, risk altındaki hastaları taramak için uygun bir araç olmadığını ve organ işlev bozukluğunun şiddetinin, mortalite riski yüksek olan hastaları tanımlamak için SIRS'ın yerine geçebileceğini ima etmektedir.

Bu konular dikkate alınarak, yeni sepsis kriterleri, sepsisi bir veya daha fazla organ işlev bozukluğu ile komplike olan enfeksiyon olarak tanımlayarak 2017'de “Sepsis-3” de savunuldu (10).Organ sistemleri işlev bozukluğu SOFA (Sequential Organ FailureAssessment) skorunda 2 veya daha fazla artışla değerlendirilmektedir. Bu geçişin ana

amacı gelecekteki tedavi çalışmalarında iyileştirme için daha ağır hastalara odaklanmaktadır (10).

Ne yazık ki, sepsis tanımındaki bu değişiklik şu an için sadece yetişkin nüfusa uygulanmaktadır (10). Çocuklarda uzlaş tanımina gelince (7), özellikle pediatrik SIRS ve organ işlev bozukluğu kriterleri ile ilgili yetişkin tanımına benzer eleştirilere ek olarak diğer konular da belirtilmiştir. Pediatrik SIRS kriterlerinde takipne eşiği, örneğin erişkinlerdeki normal aralıkla bile çakışabilir (6-12 yaş çocuklar için 18 soluk/dk, 13-18 yaş adölesanlar için 14 soluk/dk) (7). Her organ yetmezliği için standardize edilmiş kriterler (7) klinik sonuçlarla ilgili kanıtlara dayanmamaktadır. Dahası, birkaç çalışma, doktorun klinik kararı ve uzlaş kriterleri arasında şiddetli sepsis tanısında yalnızca yaklaşık 2/3 oranında orta düzey bir uyum olduğunu ortaya koydu [11-13], açıkçası SIRS konseptine dayanan pediatrik sepsis güncel uzlaş kriterleri klinik olarak tehlikeli hastaların belirlenmesinde etkili bir rol oynamamaktadır. Pediatrik sepsisin, yakın gelecekte erişkin Sepsis-3'e göre organ işlev bozukluğu skorlaması temelinde yeniden tanımlanması şiddetle arzulanmaktadır (13,14).

## **Epidemiyoloji**

Pediatrik sepsis epidemiyolojisi farklı yaş, popülasyon ve tanısal kriterler nedeni ile çalışmadan çalışmaya değişir. Watson ve arkadaşları ilk olarak 1995 yılında ABD'de yedi eyalette 19 yaşın altındaki çocuklarda şiddetli sepsisin nüfusa dayalı insidans ve sonuçlarını bildirdi(1).İnsidans her yıl 1000 çocuk başına 0.56 vaka (1000'de 5.16) ve yaşla çarpıcı bir düşüş gösterdi (10-14 yaş grubunda 1000'de 0.20). Hastane mortalitesi% 10.3, yaşla birlikte çok az farklılık gösterdi ve komorbiditesi bulunan çocuklar arasında daha yüksekti.

Son zamanlarda ABD'den yapılan birkaç çalışma yeni bulgular ekledi. Watson'un çalışması ile aynı popülasyonun takibinde (1), Hartman ve arkadaşları 1995'den 2005'e prevelansın %81 oranında sürekli arttığını, 2005'de 1000 çocukta 0.89 vakaya ulaştığını bildirdi (15).Diğer taraftan vaka-ölüm oranı bu on yıl boyunca % 10.3'ten % 8.9'a düştü (15). Balamuth ve arkadaşları, ABD'deki 44 çocuk hastanesinin veri tabanına dayanarak, 2004-2012 yılları arasında hastaneye yatırılan tüm çocuklarda (18 yaş veya altında) ciddi sepsisprevelansının % 3.7'den % 4.4'e yükseldiğini buldu (16). Şaşırtıcı bir şekilde, biri ciddi sepsis/septik şok için Uluslararası Hastalık Sınıflaması 9.baskı Klinik Modifikasyon (ICD-9) kodları, diğeri en az bir organ işlev bozukluğu ve enfeksiyon için ICD-9 kodu (modifiyeAngus kriterleri (17) olan iki tanısal popülasyon arasında mortalite oranı önemli

derecede farklı idi (%21.2'ye karşı %8.2) (16). Aynı veri tabanını kullanarak, Ruth ve arkadaşları %14.4 mortalite oranı (2004'de %18.9, 2012'de %12; doğumdan 19 yaşa kadar) ile ilişkili bu hastanelerin pediatrik yoğun bakımlarında, ciddi sepsisprevelansını %7.7 (2004'de %6.2, 2012 'de %7.7) olarak gösterdi (18).

Geçtiğimiz günlerde 9 pediatrik yoğun bakım ve 22 genel yoğun bakım ünitesinden oluşan Avusturalya ve Yeni Zelanda Pediatrik Yoğun Bakım kayıtlarından büyük ölçekli bir epidemiyolojik veri çıktı. Schlapbach ve arkadaşları, 2002 ve 2013 yılları arasında geriye dönük olarak kayıtları (<16 yaş) araştırdı; invazif enfeksiyon, sepsis ve septik şoklu hastaların toplam yoğun bakım yatışlarının sırasıyla %6.9, %2.9 ve %2.1'ini oluşturduğunu gösterdi. Çocuklarda yoğun bakım genel mortalite oranı %3'den yüksekti, her tanı grubu için yoğun bakım mortalite oranları %3.9, %5.6 ve %17 idi. Ek olarak, çalışmanın ilk ve ikinci yarısı karşılaştırıldığında septik şok için değil (OR 0.79, %95 GA 0.61-1.01) ancak invazif enfeksiyon (OR 0.72, %95 GA 0.56-0.94) ve sepsis (OR 0.66, %95 GA 0.47-0.93) için riske göre ayarlanmış mortalite önemli ölçüde azalmıştı (19).

2013 yılında, küresel çapraz kesitsel çalışma (SPROUT çalışması) gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler dahil, 26 ülke ve 128 merkezde yapıldı (20). Bu dönüm noktası çalışma %25 hastane mortalitesi ile ilişkili ciddi sepsis prevelansını yoğun bakımdaki çocuklar arasında (< 18 yaş) %8.2 olarak gösterdi ki, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında ve yaşa göre fark yoktu (20). Diğer taraftan, bu çalışma hasta demografikleri, enfeksiyöz hastalığın karakteristikleri ve terapötik müdahalelerin ayrıntılarını da açıkladı (20). Dahası, Avrupa PYBÜ (pediatrik yoğun bakım ünitesi) ve ABD PYBÜ hastalarını karşılaştıran SPROUT çalışması alt grup analizleri, PYBÜ yatağının bulunabilirliğinin erişkin septik hastalardaki bulgulara benzer olarak (22) gelişmiş ülkelerde ciddi sepsisli çocukların mortalitesini etkilediğini destekledi (21). Tablo 1, Japon ve İtalyan PYBÜ'den gelen verileri de içeren gelişmiş ülkelerin güncel pediatrik sepsis epidemiyolojik çalışmalarını göstermektedir (24).

Bu yeni yayınlanan epidemiyolojik araştırmalar ayrıca altta yatan durumlar ve enfeksiyon bölgelerini de bildirmektedir. Hartman ve arkadaşları, 2000 ve 1995 ile karşılaştırıldığında 2005'de, altta yatan komorbiditesi olan ciddi sepsisli çocukların oranında azalma bildirdi (2005'de %49.7; 2000'de %58.8; 1995'de %63.3). Nöromusküler, kardiyovasküler ve respiratuar hastalıklar o yıllarda en sık komorbiditeler idi. Özellikle

yenidoğanlar arasında, 2000 ve 1995'e göre 2005'de enfeksiyon bölgeleri çok daha az tespit edilmişti (2005'de %54, 2000'de %74 ve 1995'de %80;  $p<0.001$ ). Respiratuar enfeksiyonlar, bakteriyeminin ardından (2005'de %18.1, 2000'de %26.6 ve 1995'de %20.7) tüm belirlenen vakaların neredeyse yarısından fazlasını oluşturarak (2005'de %48.9, 2000'de %45 ve 1995'de %47.1) en sık enfeksiyon bölgesi oldu (15). Ruth ve arkadaşları, bu çok merkezli veritabanına göre, bir komorbiditesi olan ciddi sepsisli çocukların oranının, ABD'de önceki ulusal tahminlerden (%49) çok daha yüksek olarak 2002'de %64.9 dan 2012'de %76.6'a yükseldiğini gösterdi( $p<0.001$ ) ve bu çocukların mortalite oranları herhangi bir komorbiditesi olmayan çocuklara göre çok daha yüksekti (%15.8'e karşı %10.4,  $p<0.001$ ). Yaş ve organ işlev bozukluğuna göre düzenleme yapıldıktan sonra, malignitesi olan çocuklarda, malignitesi olmayan çocuklara göre mortalite riskinin çok daha yüksek olduğu kanıtlandı (OR 1.93, %95 GA 1.79-2.08). Benzer olarak, hematolojik/immünolojik hastalıklar (OR 1.49, %95 GA 1.35-1.64) ve kardiyovasküler bozukluklar (OR 1.41, %95 GA 1.33-1.5) mortalite riskleri olarak bulundu. Varsayılan enfeksiyon alanı, en sık kan dolaşımı ve respiratuar sistem (%67.8 ve %57.2) olmak üzere hastaların %91.5'de saptandı (18). Schlapbach ve arkadaşları, çok değişkenli analizler sonucunda, pediatrik sepsiste mortalite ile önemli ölçüde ilişkili faktörler olarak onkolojik durumlar (OR 1.95, %95 GA 1.41-2.69), kemik iliği transplantasyonu (OR 2.80, %95 GA 1.76-4.44), kronik nörolojik hastalıklar (OR 1.76, %95 GA 1.23-2.52), kronik böbrek yetmezliği (OR 3.22, %95 GA 1.43-7.24) ve ağırlık belirteçlerini gösterdi. Ağırlık belirteçleri, PYBÜ'e kabulden sonraki ilk saat içinde mekanik ventilasyon uygulaması (OR 3.77, %95 GA 2.97-4.77), ekstrakorporeal membran oksijenasyon (ECMO) kullanımı (OR 2.47, %95 GA 1.46-4.16) ve renal replasman tedavisi (OR 4.68, %95 GA 3.43-6.40) ve akut respiratuar distres sendromu komplikasyonunu (OR 1.53, %95 GA 1.01-2.32) içermektedir (19). Bu bulguların aksine, SPROUT çalışması herhangi bir komorbiditenin varlığının PYBÜ mortalitesini önemli ölçüde etkilemediğini gösterdi ( $p=0.35$ ). Mortalite oranı ise solid organ/kök hücre transplantı (%48.2), malignite (%41.4), renal hastalık (%38.2) ve hematolojik/immünolojik hastalığı (%37.7) olan çocuklarda daha yüksekti. Bu çalışma ayrıca respiratuar sistem (%40) ve kan dolaşımını (%19) en sık enfeksiyon bölgesi olarak gösterdi (20).

Bu çalışmalarda epidemiyolojik veriler ve risk faktörleri arasındaki farklılıkların çalışma popülasyonu, tanısal tanımlamalar ve veri tabanlarının doğruluğundan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

## **Antimikrobialler**

Antibiyotiklerin erken verilmesi ve sıvı resusitasyonu ve vazopressör/inotropik ajanlarla hemodinamik stabilizasyon, sepsisin başlangıç yönetimi için bir aracın iki tekeri gibidir. Kumar ve arkadaşları, bu geriye dönük kohort çalışmada uygun antibiyotiklerin erken verilmesinin dirençli veya tekrarlayan hipotansiyon başladıktan sonra erişkin septik şoklu hastalarda daha yüksek sağ kalım oranları ile ilişkili olduğunu gösterdi (25). Pediatrik sepsiste, Weiss ve arkadaşları son zamanlarda benzer sonuçlar bildirmişlerdir (26). PYBÜ’de tedavi edilmekte olan ciddi sepsis veya septik şoklu 130 çocuğu geriye dönük olarak incelediler ve sepsis tanısı konduktan sonra uygun antibiyotik tedavisinin 3 saatten daha fazla gecikmesinin PYBÜ mortalitesinde ciddi artışla ilişkili olduğunu (OR 3.92, %95 GA 1.27-12.06) ve organ işlev bozukluğu olmadan geçirilen gün sayısının daha az (16’a karşı 20 gün; p=0.04) olduğunu buldular. Bu ilişki, karıştırıcı faktörler eklendikten sonra dahi devam etti (26). Ancak, akılda tutulması gerekir ki, birinci uygun antibiyotik uygulamasında ilk 3 saat içindeki gecikme Kumar’ın erişkin çalışmasından (25) farklı olarak mortalite artışına yol açmamıştır (26).

## **Hemodinamik Yönetim**

### **Erken hedefe yönelik tedavi**

Rivers ve arkadaşlarının 2001’de septik şoklu erişkinler için çarpıcı mortalite azalması ile “erken hedefe yönelik tedavi (EGDT)”yi (%30.5 ‘a karşı %46.5; p=0.009) tanımladığı yayından beri (27), septik şoklu çocuklarda ilk hemodinamik yönetimin köşetaşı agresif sıvı resusitasyonu ve sonrasında sıvıya dirençli şok hastaları için inotropik/vasoaktif destek olmuştur (2,28,29). De Oliveira ve ark. ciddi sepsis veya sıvıya dirençli septik şoklu (1 ay-18 yaş) 102 çocukta yaptıkları RKÇ ile Rivers’in orijinal EGDT’e benzeyen sürekli SCVO2 monitorizasyonu ve ERT transfüzyonunu içeren Amerikan Kritik Bakım Cemiyeti (American College of Critical Care Medicine-ACCM)- Pediatrik İleri Yaşam Desteği (PALS) algoritmasını araştırdı ve tedavi grubunda sağ kalım oranlarının düzeldiğini (28 günlük mortalite %11.8’e karşı %39.2; p=0.002) bildirdi (30). Ayrıca Sankar ve arkadaşları sıvıya dirençli septik şoku (<17 yaş) olan 120 çocukta yaptıkları ileriye dönük kohort çalışmasıyla SCVO2’nin aralıklı ölçümünün bile, SCVO2 izlemi yapılmamasına göre sağ kalımın artmasına katkıda bulunabileceğini öne sürdü [31].

Bununla beraber, son birkaç yıldır, 3 çok merkezli RKC [ProCESS (32), ARISE (33) ve ProMISe (34)] ve 1 meta-analiz (35) sürekli SCVO2 hedefi olmadan standart hemodinamik yönetimin septik şoklu erişkinlerde EGDT'e eşit etkinlikte olduğunu gösterdi. Erişkin kritik bakımda son trendler gözönüne alındığında, EGDT'nin orijinal formu artık pediatrik sepsiste uygulanamayacaktır.

### **Hemodinamik değerlendirme ve monitorizasyon**

2012'den beri Surviving Sepsis Campaign demetinin parçası olan laktat klerensinin, yedek monitorizasyon için erişkinlerde septik şokun neden olduğu doku hipoksisinin geriye döndürülmesini değerlendirmede SCVO2 monitorizasyonundan aşağı olmadığı desteklenmektedir (3). Bu, septik çocuklarda da geçerli olabilir. Scott ve arkadaşları yakın zamanda ciddi sepsisli 77 çocuğun (<18 yaş) ileriye dönük kohortunda, serum laktatı ilk ölçümden sonraki 2-4 saat içinde normalize (<2 mmol/L) olan hastalarda 48 saatten daha uzun süren dirençli organ işlev bozukluğu riskinin önemli oranda düşük olduğunu (relatif risk (RR) 0.46, %95 GA 0.29-0.73) ortaya koymuştur (38). Diğer taraftan, başlangıç seviyesinin yalnızca %10'undan daha fazla laktat klerensi başarılan hastalarda organ işlev bozukluğunda ciddi azalma görülmemiştir (38).

öte yandan, sepsisle ilişkili miyokardial disfonksiyon daha yaygın bilindiğinden, transtorasik ekokardiyografi septik çocuklarda hemodinamiyi tekrar tekrar değerlendirmek için noninvazif bir araç olarak çok dikkat çekmektedir (39,40). Sankar ve arkadaşları sıvıya dirençli septik şoklu 56 çocukta (3 ay-7 yaş) sol ventrikül diastolik disfonksiyonu prevelansının %41 ve mortalite oranının %43 olduğunu bildirmiştir (42). Raj ve arkadaşları 30 septik şoklu çocuk ve adölesanı araştırdı (1 ay-21 yaş) ve sol ventrikül sistolik, diastolik ve her iki disfonksiyon prevelansını sırasıyla %37, %33 ve %17 olarak gösterdi (42). Dahası, Abdel-Hady ve arkadaşları, sepsisli 20 miadında yenidoğan kohortu ile doku doppler görüntülemesinin kullanımının miyokardial disfonksiyonu saptamada konvansiyonel ekokardiyografiye göre daha sensitif olduğunu destekledi (43). Basu ve arkadaşları, septik şoklu çocuklarda (1-13 yaş) normal ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalmaya rağmen bozulmuş miyokardial performansı saptamada strain ekokardiyografinin etkinliğini gösterdi (44).

Büyük ilgi uyandıran tüm bu bulgular ne yazık ki ekokardiyografi kılavuzlu yönetimin klinik önemini, özellikle de prognozda, henüz tam olarak araştırmamıştır. Ranjit ve arkadaşları septik şoklu 48 çocuğun (1 ay-16 yaş) ileriye dönük kohortunda, sepsisle ilişkili miyokardial disfonksiyonun ve düzeltilmemiş hipovoleminin tanınmasında arteryel basınç monitorizasyonu ile beraber yatakbaşı ekokardiyografinin etkinliğini ve sonrasında sıvı ve inotrop/vasopressorlerin titrasyonunu desteklemektedir (45). Haileselassie ve arkadaşları yakın zamanda PYBÜ'de sepsisli 23 çocukta (<19 yaş) yaptıkları geriye dönük kohort çalışmada, iç kontrol gruplarına kıyasla septik hastaların YBÜ'de kalış süreleriyle ilişkili olmayan ancak daha yüksek laktat düzeyleri ile korelasyonu olan hem longitudinal hem de sirküferensiyel ciddi yüklenmesi olduğunu bildirmiştir (46). Bu çalışmalar kaçınılmaz bir bias riski taşıdığından pediatrik sepsiste ekokardiyografi kılavuzlu hemodinamik yönetimin etkinliğini belirlemek için daha iyi tasarlanmış büyük çalışmalar gerekmektedir.

### **Sıvıya yanıt verme durumu**

Erişkin kritik bakımda, sıvı cevabı volüm yükünden kaçınarak bolus sıvının etkinliğini tahminde ön yükün (intravasküler volüm veya ventriküler diastol sonu volüm) kendisinden çok daha önemlidir. Ventile edilen erişkinlerde sistolik basınç değişimi (SPV), nabız basınç değişimi (PPV) ve strok volüm değişimi (SVV) gibi çeşitli dinamik parametreler sıvı cevabını değerlendirmede umut vericidir. Bunların tümü, mekanik ventilasyon siklusundan kaynaklanan arteryel dalga formunun varyasyon analizinden türetilir. Kısa süre önce yayınlanan SSSK 2016, sepsisli erişkin hastalarda sıvı ihtiyacını değerlendirmek için dinamik indekslerin yararlı olduğunu ileri sürmektedir (4). Diğer taraftan, Gan ve ark., ROC (receiver operating characteristic) eğrisi altında kalan alanları karşılaştırarak, ventile edilen çocuklarda sıvı cevabını değerlendirmede çeşitli statik ve dinamik indekslerin sistematik bir derlemesini gerçekleştirmiştir (47). Neredeyse kalp hızı, sistolik arteryel basınç ve santral venöz basınç dahil olmak üzere tüm statik indekslerin, sıvı cevabını tahmin etmede yararlı olmadığını göstermişlerdir. Dahası, hayal kırıklığı yaratan, arteryel dalga formuna (SPV, PPV ve SVV), inferior vena kava çapına ve pletismografiye dayananlar da dahil olmak üzere dinamik indekslerin çoğunluğunun prediktif değeri yoktu ve erişkinlerdeki bulgularla uyuşmuyordu. Tek güvenilir parametre, 10 ml/kg bolus sıvı ile %15'den daha fazla strok volüm artışı öngören Doppler ekokardiyografi ile ölçülen aortik kan akımı tepe hızının ( $\Delta V_{peak}$ ) solunumsal varyasyonuydu. Yazarlar, dinamik değişkenlerin etkinliğindeki farklılığın göğüs duvarı yüksekliği ve akciğer kompliansı, erişkinlerle kıyaslandığında çocuklarda daha



kompliyant arteriyel damar yatağı ve düşük kardiyak ventriküler kompliyansdan etkilenebileceğini düşünmektedir (47). Sıvı cevabını öngörmeye  $\Delta V_{peak}$  güvenilirliği, Desgranges ve arkadaşları tarafından diğer bir sistematik derleme ile mekanik ventilasyondaki çocuklarda doğrulanmıştır (48). Ne yazık ki şimdiye kadar  $\Delta V_{peak}$  değeri dahil edilen 6 çalışmada %7-20 arasında değiştiğinden, cevap verenleri cevap vermeyenlerden ayırmada optimal cut-off değeri tespit edilememiştir (48).

Pasif bacak kaldırma (PLR), alt ekstremitelerden venöz dönüşü kolaylaştırarak “gerçek” sıvı sorunununda, sıvı cevabını değerlendiren basit bir manevradır. Yakın zamanda 3 iyi tasarlanmış sistematik derleme PLR'nin, spontan solunumda veya mekanik ventilasyonda olduğuna bakılmaksızın, dolaşım yetmezlikli erişkin hastalarda sıvı cevabını tahmin etmede oldukça geçerli olduğunu kanıtladı (49-51). Ek olarak, PLR yapıldığında kardiyak out-put, strok volüm ve aortik kan akımı gibi değişkenlerdeki değişiklikler nabız basıncından çok daha doğru olarak sıvı cevabını tahmin etmiştir (50,51). Diğer taraftan, PLR çocuklarda şimdiye kadar yalnızca bir çalışmada test edilmiştir (52). Lukito ve arkadaşları mekanik ventilasyonda veya spontan solunumdaki, çeşitli tanıları olan PYBÜ'deki 40 çocukta (1-8 yaş) çalışmış ve PLR manevrasından sonra kardiyak indeks artışının sıvı cevabı ile anlamlı ilişkisi olduğunu göstermiştir (52).

Sepsisli çocukların bu çalışmalarda katılımının sınırlı bir yüzdesini oluşturduğunu belirtmek gerekir ki (47,48,52), bu dinamik indeksler pediatrik sepsisin hemodinamik yönetiminde henüz netleşmemiştir. Dahası, hem erişkin hem pediatrik kritik bakımda, bu dinamik indeksler konsepti tartışmasız olarak statik hemodinamik parametrelere göre sıvı cevabını çok daha iyi öngörebilir, ancak bu dinamik indekslere dayanan hemodinamik yönetimin şimdiye kadar hastaların klinik sonuçlarını iyileştirmede geçerliliği sağlanmamıştır.

### **Sıvı yönetimi**

Sıvı resüsitasyonu açısından bakıldığında, ağır enfeksiyonu ve bozulmuş perfüzyonu olan Afrikalı 3141 çocukta (60 gün ve 12 yaş arası) bolus sıvı tedavisini elen alan büyük randomize kontrollü FEAST çalışması (53) 2011 de yayınlandığından beri çok tartışma yarattı. Beklenenin tersine, bu çalışma ilk yaklaşımda herhangi bir bolus sıvı, salin ya da %5 albumin alan hastaların, bolus sıvı almayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla 48 saatlik mortaliteye sahip olduğunu gösterdi (RR 1.45; %95 GA 1.13–1.86)(53). Bu şok edici sonucun makul sebepleri olarak yüksek malaria prevalansı (%57) veya çalışma popülasyonu

içinde ciddi anemi (hemoglobin <5 g/dL, 32%) ve sıvı yüklenmesinin yeterince tanınmaması açıklandı (54). Bununla birlikte, aşırı mortalite mekanizmasının post-hoc analizleri (55) ve önceden belirlenmiş alt grup analizleri (53) bu açıklamayla çelişti. Bolus grubundaki bu olumsuz sonuçlar için daha mantıklı sebepler olarak sempatik bağımlı dolaşım kompensasyonunda ani düşüş, iskemi -reperfüzyon hasarı veya ilk sıvı resusitasyonundan sonra kaynak sınırlı durumlarda ileri monitörizasyon, mekanik ventilasyon ve/veya inotrop/vazoaktif desteğin eksikliği belirtildi (56-59). Daha sonrasında yapılan pediatrik sepsiste bolus sıvı tedavisinin sistematik derlemesi, bolus sıvının zararlı etkilerini ortaya koyan FEAST çalışmasından çok etkilenmiştir (60). Son olarak Gelbart ve arkadaşları malaria ve dang humması gibi tropikal patojenleri ekarte ederek, hastaneye yatırılan ciddi sepsis veya septik şoklu çocuklarda (29 gün-18 yaş) bolus sıvı tedavisi çalışmalarını sistematik olarak gözden geçirdi (61). Sadece ikisi Hindistan ve biri Brezilya'dan (30) 3 RKÇ ve büyük oranda geriye dönük 8 gözlemsel çalışma buldular. Ne yazık ki, bu çalışmaların metodolojileri çok heterojendi ve tüm bulguları meta-analiz yapılmasını engelleyen küçük örneklem büyüklüğündeydi (61).

Resusitasyon sıvısının türüne gelince, SSKC 2012 isotonik kristalloidler veya kolloidlerin üstünlüğünü belirtmedi (3). Ancak, sağ kalımda isotonik kristalloidler ile kolloidlerin eşdeğerliliği, gelişmiş ülkelerdeki durumdan daha farklı olarak, dang şok sendromlu çocuklardaki 3 RKÇ'a dayandırılmıştır (62-64). Büyük oranda malarialı çocukların dahil edildiği FEAST çalışmasında, albümin bolus ve salin bolus grupları arasında 48 saatlik ve 4 haftalık mortalitede fark yoktu (48 saatlik mortalite %10.6'a karşı %10.5, RR 1.00, %95 GA 0.78-1.29; 4 haftalık mortalite %12.2'e karşı %12, RR 1.01, %95 GA 0.8-1.28). Yukarıda da açıklandığı gibi, her iki bolus grubu bolus almayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek mortaliteye sahipti (53), yine de bu durum gelişmiş ülkelerden daha farklıdır. Jian ve arkadaşları yakın zamanda, sepsisli farklı gruplarda sıvı resusitasyonunda albümin ve diğer sıvıların karşılaştırıldığı RKÇ'ın bir meta-analizini yayınladı. Sepsisli çocuklarda tüm nedenlere bağlı mortalitede albüminin diğer sıvı tiplerine üstünlüğü olmadığını gösterdiler (sabit etki modeli, RR 0.92, %95 GA 0.74-1.14; random etki modeli, RR 0.55, %95 GA 0.21-1.45)(65). Bununla beraber, ne yazık ki bu meta-analize alınan tüm RKÇ'ların büyük oranda FEAST çalışmasının da yapıldığı (53), çok sayıda malaria hastasının olduğu gelişmekte olan ülkelerde yapıldığı akılda tutulmalıdır (65). Diğer taraftan, SPROUT çalışması yaş, cinsiyet, ağırlık skoru, coğrafik bölge ve komorbiditelerin sayısına bağlı olarak albümin kullanımını

PYBÜ mortalitesinde anlamlı bir risk faktörü olarak saptamıştır (düzeltilmiş OR 2.5, %95 GA 1.54-4.05)(20). Sepsisli çocuklarda albümin kullanımına dair bu negatif bulgular, anlamlı olmamakla beraber tercih edilebilir yetişkin sepsis bulguları ile tezat oluşturmaktadır (4,66). Öte yandan, erişkin sepsiste önerilen (4) sentetik kolloidlerden, böbrek hasarı nedeni ile çocuklarda kaçınılması önerilir (67-69).

Bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda, pediatrik sepsis yönetiminde resusitasyon sıvısının tipi ve optimal dozuna ilişkin herhangi bir öneri veya destek göstermek çok zor. Bununla beraber, en azından gelişmiş ülkelerde, albüminin dikkatli kullanımının yanı sıra SSCCK 2012'de (3) desteklenen güncel uygulamaya devam edilmesi mantıklı olacaktır. Gelişmiş ülkelerde pediatrik sepsiste optimal resusitasyon sıvısı ve dozunu açıklığa kavuşturmak için iyi tasarlanmış pragmatik RKÇ'lara kesinlikle ihtiyaç vardır.

Aşırı pozitif sıvı balansının erişkin ve çocuk kritik hastaların her iki grubunda da kötü sonuçlara yol açtığı belirtilmiştir (70). Bununla beraber Abulebda ve arkadaşları ABD kaynaklı çok merkezli pediatrik septik şok vaka-kontrol çalışmasında (10 yaş veya daha genç), PYBÜ'e yatıştan sonra hem ilk 24 saat hem de 7 günlük kümülatif pozitif sıvı balansının yeni geliştirilen pediatrik sepsis biobelirteç risk modeli ile tabakalandırılmış (72) orta ve yüksek risk gruplarında çoklu organ işlev bozukluğu veya mortalite ile ilişkili olmadığını göstermiştir (71).

### **İnotropik/vazoaktif ajanlar**

Septik şok için inotropik/vazoaktif ajanlar açısından, noradrenalin daha az aritmik etkisi olması nedeni ile yakın zamanda erişkinler için ilk tercih olarak önerilmiştir (3,73,74). Pediatrik septik şokta, herhangi bir inotropik/vazoaktif ajanı belirtmeyen 2012 SSCCK'da (3) karşılaştırmalı yayınlar eksikti. Neyseki, son birkaç yıldır ilk tercih olarak adrenalin ile dopamini karşılaştıran 2 RKÇ yayınlandı (75,76). Ventura ve arkadaşları, sürekli dopamin veya adrenalin infüzyonu için sıvıya dirençli septik şoklu 120 çocuğu randomize etti (75). Çalışma ilaçları her 20 dakikada bir daha önceden saptanan hemodinamik stabilizasyon kriterleri sağlanıncaya kadar arttırıldı (dopamin 5, 7.5, 10 mcg/kg/dk, adrenalin 0.1, 0.2, 0.3 mcg/kg/dk) ve maksimum dozdan sonra doktorun takdirine göre diğer bir katekolamin ile değiştirildi. Birincil sonuç dopamin grubuna göre adrenalin grubunda anlamlı derecede daha düşük bulunan 28 günlük mortalite idi (%7'e karşı %21, p=0.033). Ek olarak, dopamin çok varyasyonlu analizde ölüm (OR 6.5, %95 GA 1.1-37.8) ve hastane kaynaklı enfeksiyonla (OR

67.7, %95 GA 5.0-910.8) ilişkili bulundu (75). Narayanan ve arkadaşları ayrıca, sıvıya dirençli hipotansif "soğuk" septik şoklu 60 çocukta (3 ay-12 ay) birinci tercih tedavi olarak dopamin ile adrenalinin farklı tedavi rejimlerini (dopamin 10, 15, 20 mcg/kg/dk, adrenalin 0.1, 0.2, 0.3 mcg/kg/dk, her 10 dakikada) karşılaştırdıkları pilot RKÇ gerçekleştirdi. Birincil sonuç, resusitasyonun ilk saatinde şok rezolusyon hızıydı ve adrenalin grubunda anlamlı oranda daha yüksekti (%41'e karşı %15, p=0.0019), ancak mortalite anlamlı farklılık göstermemekteydi (adrenalin grubunda %48, dopamin grubunda %58, p=0.605) (76). Bu RKÇ'lar görünüşe göre pediatrik septik şok yönetiminde birinci tercih olarak dopaminin yerine adrenalinin geçtiğini destekleyebilir, ancak iki ajan yerine hemodinami yönetiminde iki tedavi rejiminin karşılaştırıldığını söylemek daha doğru olur. Gerçekten de, Deep ve arkadaşları sıvıya dirençli septik şoklu neonatallerin dışlandığı, ileriye dönük olarak 36 çocukta yaptıkları çalışmada başvuru sırasında 2 farklı hemodinamik patern olduğunu ortaya çıkardı (77). Genelde, toplum kökenli septik şoklu çocukların çoğunluğunda "soğuk şok" görülürken, hastane kökenli septik şoklu çocukların tümünde "sıcak şok" görülür. Bununla beraber, "soğuk şok"ta başlangıçta adrenaline başlanmış olan bazı hastalarda noradrenalin gerekmiş veya daha sonra milrinona çevrilmiştir, buna karşın "sıcak şok"ta başlangıçta noradrenaline yanıt veren bazı hastalarda düşük kardiyak output gelişmiş ve adrenalin gerekmiştir (77). Bu gerçekler göz önünde bulundurulduğunda, ilk tercih olarak tek bir ajanın evrensel olarak uygulanması tehlikeli olabilir ve hemodinamik desteğin ardışık olarak titizlikle optimizasyonu septik şoklu çocukların yönetiminde kaçınılmazdır.

Katekolamine dirençli vasodilatör hipotansiyonlu erişkin septik şok vakalarında, vasopresin ve uzun etkili analogu terlipresin SSKC 2012'den beri optimal perfüzyon basıncının sağlanmasında alternatif olarak desteklenmektedir (3,78). Diğer taraftan, bu ajanların çocuklarda kullanımı belirgin klinik yararının eksikliği nedeni ile desteklenmemiştir (3,79,80). Son olarak Masarwa ve arkadaşları tüm nedenlere bağlı dirençli şok durumundaki çocuklarda (0-18 yaş) konvansiyonel tedavi ile vasopresin ve terlipresini karşılaştıran sistematik bir derleme yayınladı (81). Üç RKÇ'a atıfta bulundular ve vasopresin/terlipresin kullanımı ve mortalite arasında ilişki bulamadılar (RR 1.19; %95 GA 0.71-2.0; I<sup>2</sup>=%28). Ayrıca vasopresin/terlipresin ile tedavi edilen hastalarda anlamlı olmayan ancak ilişkili olan daha fazla doku iskemisine eğilim olduğuna dikkat çektiler (RR 1.48; %95 GA 0.47-4.62; I<sup>2</sup>=%0) (81). Etkinlikteki bu farklılıklar, erişkin hastalardaki göreceli vasopresin eksikliğinin tersine, septik şoklu çocuklarda intrensek vasopresin ve kopeptin düzeylerinin

değişkenliğinden kaynaklanabilir (83). Diğer taraftan, metilen mavisi katekolamine dirençli vasodilatör şokta diğer bir vasokonstriktör olarak önerilmiştir (84), ancak henüz yeterince değerlendirilmemiştir.

### **Yardımcı tedaviler**

SSCK 2012'deki pediatrik değerlendirmelerde, sıvıya dirençli katekolamin rezistans septik şok ve şüpheli veya kanıtlanmış mutlak (klasik) adrenal yetmezlikli çocuklarda hidrokortizonun zamanında verilmesi GRADE 1A, yeterince güçlü çalışmalar olmasa dahi, yüksek kaliteli kanıtlarla güçlü öneri olarak (3,85,86) desteklenmiştir. Diğer taraftan, pediatrik septik şokta kritik hastalığa bağlı kortikosteroid yetersizliğinin daha yaygın olduğu durumda kortikosteroidlerin etkinliği konusunda iyi tasarlanmış araştırmalar son derece azdır (85,86). Menon ve arkadaşları yakın zamanda RKÇ'ların sistematik bir gözden geçirmesini yaptılar ancak bunların çoğunun 1996'dan önce, gelişmekte olan ülkelerde dang şoku konusunda yayınlandığını saptadılar (87). Meta-analizleri, kortikosteroid almayanlarla karşılaştırıldığında alanlarda sağ kalımda bir yarar sağlamadığını gösterdi (87). Diğer taraftan SPROUT çalışmasında, kortikosteroidlerin kullanımı çok değişkenli analizde mortalite ile anlamlı şekilde ilişkiliydi (düzeltilmiş OR 1.58; %95GA 1.01-2.49)(20). Yeterli düzeyde kanıt eksikliğine rağmen, son zamanlarda yapılan bir Kanada çalışmasında, hemen hemen tüm pediatrik yoğun bakımçıların (%91.4) 60 ml/kg sıvı ve 2 veya daha fazla vasoaktif ilaç alan dirençli şoktaki hastalara kortikosteroid uyguladığını gösterdi (88). Bu ankette, katılanların %80'den fazlası, gelecekteki RKÇ'lara dirençli şok hastalarını dahil etmeye istekli olduklarını, fakat aynı zamanda, hastaları kötüleşirse kortikosteroid uygulayacağını belirtti ki, bu da etkili bir RKÇ gerçekleştirmek için potansiyel zorluklar olduğunu göstermektedir (89). Mevcut araştırma bulgularından (90-95) ve erişkinler için SSCK 2012'deki (3) önerilerden yola çıkarak, düşük doz hidrokortizon uygulamasını yalnızca sıvıya dirençli katekolamin rezistans septik şoklu çocuklarda yapmak mantıklı olacaktır. Pragmatik hedef popülasyon, spesifik dahil etme/dışlama kriterleri, olumsuz olayların raporlanması ve gerçekçi sonlanım noktaları ile pediatrik septik şokta kortikosteroidlerin etkinliğini değerlendirmek için iyi tasarlanmış, büyük ölçekli RKÇ'lara kesinlikle ihtiyaç vardır (89) (tablo 2).

Diğer yardımcı tedavilerle beraber, pediatrik sepsiste ekstrakorporeal yaşam desteği (ECLS), renal replasman tedavisi (RRT) ve plasma değişimini (PE) içeren ekstrakorporeal tedavilerin etkinliği birkaç yıldır araştırılmaktadır. ECLS'nin dikkate alınması, hemodinamik

yönetimin son çaresi olarak dirençli septik şoklu çocuklarda SSCK 2012’de (3) önerildi, ancak bu öneri yalnızca sınırlı sayıda merkezin tecrübesine dayanmaktadır (96-98). Son olarak, Ruth ve arkadaşları ABD’deki çok merkezli PYBÜ veritabanından, septik çocuklarda, özellikle 2004 ile 2012 yılları arasında 3 veya daha fazla organ işlev bozukluğu olanlarda (%6,9-10,3), ECLS kullanımının arttığını gösterdi (tüm ciddi sepsislerde 2004-2008’de %3.6’a karşı 2009-2012’de %4). Ayrıca, mortalite oranının, ECLS uygulanan çocuklarda kademeli düşme eğilimi ile %47.8 olduğunu bildirdiler (99). Smith ve arkadaşları, %44 sağ kalımla nötropenik sepsisli 9 çocukta ECLS tecrübelerini bildirdi ki, kötümser prognoz nedeni ile daha önceden kontrendikeydi (100). RRT’e gelince, Ruth ve arkadaşları çok merkezli PYBÜ veritabanından, RRT’nin septik çocukların (0-18yaş) %19’una uygulandığını, ancak RRT’nin kullanımının 2004’den 2012’e kadar önemli oranda azaldığını gösterdi. İlişkili mortalite oranı RRT’de %32.3 ve ECLS ve RRT’nin her ikisi beraber %58 idi (99). SSCK 2012, esas olarak tek merkezli geriye dönük bir çalışmaya dayanarak (101), total vücut ağırlığının %10’undan daha fazla sıvı yüklenmesini önlemede diüretikler ve RRT’nin kullanımını önerdi (3). Ne yazık ki bu öneri, özellikle sıvı yükünün eşik değeri, septik çocuklarda henüz onaylanmamıştır (102-104). Pediatrik sepsiste PE’nin etkinliği belirsizdir. Kawai ve arkadaşları, organ işlev bozukluğu ve hemodinamik durumun düzelmesinde, ECLS uygulanan 14 çocukta PE’nin olası etkinliğini destekledi (105), Rimmer ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde ise septik çocuklarda PE’nin sağ kalıma faydası olmadığı gösterildi (n=66, RR 0.96; %95 GA 0.28-3.38) (106). Ne yazık ki, bu meta-analizin gücü yetersizdi.

### **“Sepsis demeti” yaklaşımı (ACCM/PALS algoritması)**

SSCK 2012’de, erişkin sepsis bakımının performans kalitesini arttırmak için başlangıç yönetim demeti savunulmaktadır (3). Yakın zamanda gerçekleştirilen küresel ileriye dönük gözlemsel çalışmada (IMPreSS çalışması) ciddi sepsis veya septik şoklu erişkinlerde demet yaklaşımı ile uyumun sağ kalım yararı gösterildi (107). Pediatrik sepsiste SSCK paneli, 2008-2012 (2,3) yılları arasında septik şokun başlangıç yönetiminde ACCM-PALS algoritması (şekil 2) (29) ile uyumu önermeye devam etti. Bu algoritmanın birkaç çalışmada etkili olduğu kanıtlandı (30,108-110) ve klinik durumlardaki uyumu son zamanlarda daha güçlü bir şekilde araştırıldı. Paul ve arkadaşları, 5 algoritmik zamana özel hedefe uyumu acil serviste ileriye dönük olarak araştırdı; erken tanı, damar yolu, intravenöz sıvılar 60 mls/kg, sıvıya dirençli şokta vasopresörler ve antibiyotik uygulanması (111). Tüm algoritma için yalnızca %19’la

düşük uyum oranında, yeterli sıvı resusitasyonu ve zamanında vasopresör başlanmasını ise sırasıyla %37 ve %35 oranında buldular. Ayrıca, uyumsuz grupla karşılaştırıldığında uyumlu grupta hastane yatış sürelerinin anlamlı oranda kısa olduğunu gösterdiler (6.8'e karşı 10.9 gün; p=0.009) (111). Daha sonra ACCM-PALS algoritmasına daha fazla uyum için, özellikle 60 dk içinde 60 mls/kg kadar zamanlı sıvı resusitasyonuna odaklanarak kalite geliştirme girişimleri başlattılar (112). Acil servis ekibine yaptıkları yoğun müdahale ile sıvılara, vasoaktif ajanlara ve total demetin tümüne uyum düzeldi ve sonunda %100'e ulaştı ve sonrasında yaklaşık %100 kaldı (112). Long ve arkadaşları ileriye dönük olarak venöz kan gazı örnekleme, zamanında sıvı resusitasyonu ve antibiyotik uygulanmasına odaklanan, aynı nitelikte kalite geliştirme müdahale çalışmasını gerçekleştirdi (113). Damar yolu, antibiyotik verilmesi ve sıvı uygulanması sürelerinde belirgin azalma sağladılar ve daha önemlisi, hastane yatış süreleri önemli oranda kısaldı (müdahale öncesinde 96 saat, müdahale sonrasında 80 saat; hazard ratio 1.36, %95 GA 1.04-1.8) (113). Diğer geriye dönük kohort çalışmaların bir çiftinde akut böbrek hasarı (114) ve bazı organ işlev bozukluğu komplikasyon oranlarının azaltılmasında prokollerle belirlenmiş başlangıç yönetiminin yararlı etkileri gösterildi. Tüm bu çalışmaların tek merkezli, önce-sonra veya geriye dönük tasarımı olduğunu belirtmek gerekir, ancak "sepsis demetleri"ne uymak için sarfedilen her çabanın septik çocukların yönetiminde performansı düzeltme olasılığı yüksektir.

### **Yoğun bakım sonrası sekeller**

Yukarıda da belirtildiği gibi, pediatrik sepsis mortalitesi son 10 yılda kademeli olarak azalmaktadır. Diğer taraftan, pediatrik sepsiste sağ kalanlarda uzun dönem sekeller henüz iyi araştırılmamıştır.

RESOLVE çalışmasının post-hoc analizi (116) hem vasoaktif ajanlar hem de mekanik ventilasyon gerekmiş 28 günlük pediatrik sepsisten sağ kalımların (düzeltilmiş gebelik haftası 38-17 yaş) %34 kadarında, fonksiyonel durumda gerileme gösterdi ve %18'inin en azından orta dereceli engelli olduğunu bildirdi (117). Ayrıca kötü fonksiyonel sonuçlarla ilişkili risk faktörlerini de buldular; santral sinir sistemi ve intra-abdominal enfeksiyon kaynağı, yeni travma, başvuru öncesinde kardiyopulmoner resusitasyon uygulanması ve yüksek ağırlık indeksi (117). SPROUT çalışmasında ciddi sepsisli pediatrik sağ kalanların %17 kadarının en azından orta dereceli engellilikle komplike olurken, %28'inin en azından hafif engellilikle komplike olduğu gösterildi (20).

Aspesberro ve arkadaşları yakın zamanda pediatrik kritik bakım sağ kalanlarında (0-18 yaş) sağlıkla ilgili yaşam kalitesine (HRQoL) göre literatürün odaklanmış incelemesini yaptı (118). YBÜ'e kabülde sepsisin zayıf HRQoL'de anahtar belirleyicilerden biri olduğunu saptadılar. Ayrıca, meningokokkal septik şoktan sağ kalanlarda davranışsal ve emosyonel ölçüm skalalarını düşük skorlu ve meningoensefalit ve sepsisli çocuklarda nöropsikolojik fonksiyonları azalmış buldular (118). Açıkçası, sepsisten sağ kurtulan çocuklar hastalık öncesi performansları için mücadele etmektedirler.

## **Sonuçlar**

SSCK öncesi dönemle karşılaştırıldığında, son 10 yılda pediatrik sepsiste daha fazla kanıt birikmiştir. En önemlisi, SPROUT çalışması küresel epidemiyolojik veriye dayanarak pediatrik sepsiste gelecekteki araştırmalar hakkında önemli etkiler sağlamıştır (20,119). SSCK'nun daha geniş çapta kabulü sayesinde, eğilim henüz kesin olarak doğrulanmamış olsa da, mortalitenin kademeli olarak azaldığı görülmektedir. Pediatrik yoğun bakımçıları, tüm sepsisten sağ kalanların hastalık öncesi performanslarını sağlayamayacağını akılda tutmalıdır (120). Pediatrik sepsis geçirenlerde multidisipliner longitudinal takibin koordine edilmesi arzu edilir. Ek olarak, sepsisli çocuklarda gelecekteki klinik çalışmaların sonuç ölçütleri olarak, yalnızca mortalite değil aynı zamanda sepsisin çocukların yaşamı üzerindeki etkisinde uzun dönem HRQoL de değerlendirilmelidir.



## Kaynaklar

1. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(5):695–701.
2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):17–60.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580–637.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: nternational guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486–552.
5. Committee M of the AC of CP of CCMCC. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864–74.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250–6.
7. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2–8.
8. Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, et al. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(8):958–64.
9. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1629–38.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10.
11. Weiss SL, Parker B, Bullock ME, et al. Defining pediatric sepsis by different criteria: discrepancies in populations and implications for clinical practice. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(4):e219–26.

12. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, et al. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care*. 2015;19:325.
13. Piva JP, Garcia PCR. Sepsis: from the stone age to nowadays without a precise definition. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(8):794–5.
14. Shime N, Kawasaki T, Nakagawa S. Proposal of a new pediatric sequential organ failure assessment score for possible validation. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(1):98–9.
15. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, et al. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7):686–93.
16. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, et al. Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(9):798–805.
17. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303–10.
18. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the pediatric health information systems database. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(9):828–38.
19. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, et al. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–13: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(1):46–54.
20. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1147–57.
21. Jr JSG, Markovitz BP, Brierley J, et al. Comparison of pediatric severe sepsis managed in U.S. and European ICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(6):522–30.
22. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(12):919–24.
23. Shime N, Kawasaki T, Saito O, et al. Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan. *Intensive Care Med*. 2012;38:1191–7.

24. Wolfler A, Silvani P, Musicco M, et al. Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian Pediatric Intensive Care Units: a prospective national survey. *Intensive Care Med.* 2008;34:1690–7.
25. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589–96.
26. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med.* 2014;42(11):2409–17.
27. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368–77.
28. Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med.* 2002;30(6):1365–78.
29. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2009;37(2):666–88.
30. de Oliveira CF, de Oliveira DSF, Gottschald AFC, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med.* 2008;34(34):1065–75.
31. Sankar J, Sankar MJ, Suresh CP, et al. Early goal-directed therapy in pediatric septic shock: comparison of outcomes “with” and “without” intermittent superior venacaval oxygen saturation monitoring: a prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(4):e157–67.
32. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683–93.
33. Bailey M, Bellomo R, Peter A, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496–506.
34. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301–11.
35. Angus DC, Barnato AE, Bell D, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1549–60.

36. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1637–42.
37. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy. *JAMA.* 2010;303(8):739–46.
38. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ, et al. Lactate clearance and normalization and prolonged organ dysfunction in pediatric sepsis. *J Pediatr.* 2016;170:149–155e4.
39. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med.* 2007;35(6):1599–608.
40. Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15(5):392–7.
41. Sankar J, Das RR, Jain A, et al. Prevalence and outcome of diastolic dysfunction in children with fluid refractory septic shock—a prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(9):e370–8.
42. Raj S, Killinger JS, Gonzalez JA, et al. Myocardial dysfunction in pediatric septic shock. *J Pediatr.* 2014;164(1):72–77.e2.
43. Abdel-Hady HE, Matter MK, El-Arman MM. Myocardial dysfunction in neonatal sepsis: a tissue Doppler imaging study. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(3):318–23.
44. Basu S, Frank LH, Fenton KE, et al. Two-dimensional speckle tracking imaging detects impaired myocardial performance in children with septic shock, not recognized by conventional echocardiography. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(3):259–64.
45. Ranjit S, Aram G, Kissoon N, et al. Multimodal monitoring for hemodynamic categorization and management of pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(1):e17–26.
46. Haileselassie B, Su E, Pozios I, et al. Strain echocardiography parameters correlate with disease severity in children and infants with sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(5):383–90.
47. Gan H, Cannesson M, Chandler JR, et al. Predicting fluid responsiveness in children: a systematic review. *Anesth Analg.* 2013;117(6):1380–92.
48. Desgranges FP, Desebbe O, Pereira de Souza Neto E, et al. Respiratory variation in aortic blood flow peak velocity to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth.* 2016;26(1):37–47.

49. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, et al. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA*. 2016;316(12):1298–309.
50. Cherpanath TGV, Hirsch A, Geerts BF, et al. Predicting fluid responsiveness by passive Leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Crit Care Med*. 2016;44(5):981–91.
51. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1935–47.
52. Lukito V, Djer MM, Pudjiadi AH, et al. The role of passive leg raising to predict fluid responsiveness in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(3):e155–60.
53. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2483–95.
54. Maitland K, Akech SO, Russell EC. Mortality after fluid bolus in African children with sepsis. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1348–53.
55. Maitland K, George EC, Evans JA, et al. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. *BMC Med*. 2013;11:68.
56. Duke T. What the African fluid-bolus trial means. *Lancet*. 2011;378(9804):1685–7.
57. Hilton AK, Bellomo R. Totem and taboo: fluids in sepsis. *Crit Care*. 2011;15:164.
58. Hilton AK, Bellomo R. A critique of fluid bolus resuscitation in severe sepsis. *Crit Care*. 2012;16:302.
59. Myburgh J, Finfer S. Causes of death after fluid bolus resuscitation: new insights from FEAST. *BMC Med*. 2013;11:67.
60. Ford N, Hargreaves S, Shanks L. Mortality after fluid bolus in children with shock due to sepsis or severe infection: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2012;7(8):e43953.
61. Gelbart B, Glassford NJ, Bellomo R. Fluid bolus therapy-based resuscitation for severe sepsis in hospitalized children. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:e297–307.
62. Dung NM, Day NP, Tam DT, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):787–94.
63. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis*. 2001;32(2):204–13.

64. Wills B, Dung N, Loan H. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353(9):877–89.
65. Jiang L, Jiang S, Zhang M, et al. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(12):1–21.
66. Delaney AP, Dan A, Mccaffrey J, et al. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011;39(2):386–91.
67. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901–11.
68. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer’s acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367(2):124–34.
69. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(7):678–88.
70. Boyd JH, Frcc C, Forbes J, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2011;39(2):259–65.
71. Abulebda K, Cvijanovich NZ, Thomas NJ, et al. Post-ICU admission fluid balance and pediatric septic shock outcomes: a risk-stratified analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):397–403.
72. Wong HR, Salisbury S, Xiao Q, et al. The pediatric sepsis biomarker risk model. *Crit Care*. 2012;16(5):R174.
73. Daniel De Backer M, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779–89.
74. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis\*. *Crit Care Med*. 2012;40(3):725–30.
75. Ventura AMC, Shieh HH, Bousso A, et al. Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock. *Crit Care Med*. 2015;43(11):2292–302.
76. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing dopamine and epinephrine in pediatric fluid-refractory hypotensive septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(11):e502–12.

77. Deep A, Goonasekera CD, Wang Y, et al. Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. *Intensive Care Med.* 2013;39(9):1602–9.
78. Belletti A, Musu M, Silvetti S, et al. Non-adrenergic vasopressors in patients with or at risk for vasodilatory shock. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 2015;10(11):1–13.
79. Yildizdas D, Yapicioglu H, Celik U, et al. Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):511–7.
80. Choong K, Bohn D, Fraser DD, et al. Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(7):632–9.
81. Masarwa R, Paret G, Perlman A, et al. Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Crit Care.* 2017;21(1):1.
82. Rios DR, Kaiser JR. Vasopressin versus dopamine for treatment of hypotension in extremely low birth weight infants: a randomized, blinded pilot study. *J Pediatr.* 2015;166(4):850–5.
83. Lee JH, Chan YH, Lai OF, et al. Vasopressin and copeptin levels in children with sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2013;39(4):747–53.
84. Rutledge C, Brown B, Benner K, et al. A novel use of methylene blue in the pediatric ICU. *Pediatrics.* 2015;136(4):e1030–4.
85. de Graaf H, Tebruegge M, Faust SN. Evidence base for the use of corticosteroids in septic shock in children. *Crit Care Med.* 2014;42(1):e83–4.
86. Carcillo JA. Evidence base for the use of corticosteroids in septic shock in children. *Crit Care Med.* 2014;42(1):e84–5. The author replies.
87. Menon K, McNally D, Choong K, et al. A systematic review and metaanalysis on the effect of steroids in pediatric shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(5):474–80.
88. Menon K, McNally JD, Choong K, et al. A survey of stated physician practices and beliefs on the use of steroids in pediatric fluid and/or vasoactive infusion-dependent shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(5):462–6.
89. Menon K, Wong HR. Corticosteroids in pediatric shock: a call to arms. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(8):e313–7.

90. Annane D. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288(7):862–71.
91. Sprung C, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111–24.
92. Annane D, Bellissant E, Bollaert P-E, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults. a systematic review. *JAMA*. 2009;301(22):2362–75.
93. Sligl WI, Milner DA, Sundar S, et al. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):93–101.
94. Patel GP, Balk RA. Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(2):133–9.
95. Zimmerman JJ, Williams MD. Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(1):2–8.
96. Maclaren G, Butt W, Best D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: one institution’s experience. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(5):447–51.
97. Maclaren G, Butt W, Best D, et al. Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Crit Care Med*. 2011;12(2):133–6.
98. Skinner SC, Iocono JA, Ballard HO, et al. Improved survival in venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *J Pediatr Surg*. 2012;47(1):63–7.
99. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, et al. Extracorporeal therapies in pediatric severe sepsis: findings from the pediatric health-care information system. *Crit Care*. 2015;19(1):397.
100. Smith S, Butt W, Best D, et al. Long-term survival after extracorporeal life support in children with neutropenic sepsis. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):942–3.
101. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1771–6.



102. Selewski DT, Cornell TT, Blatt NB, et al. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med*. 2012;40(9):2694–9.
103. Modem V, Thompson M, Gollhofer D, et al. Timing of continuous renal replacement therapy and mortality in critically ill children\*. *Crit Care Med*. 2014;42(4):943–53.
104. De Galasso L, Emma F, Picca S, et al. Continuous renal replacement therapy in children: fluid overload does not always predict mortality. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(4):651–9.
105. Kawai Y, Cornell TT, Cooley EG, et al. Therapeutic plasma exchange may improve hemodynamics and organ failure among children with sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome receiving extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(4):366–74.
106. Rimmer E, Houston BL, Kumar A, et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(6):699.
107. Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1620–8.
108. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003;112(4):793–9.
109. Oliveira C, Nogueirade Sá F, Oliveira D, et al. Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock. Barriers to the implementation of the American college of critical care medicine/pediatric advanced life support guidelines in a pediatric intensive care unit i. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24(12):810–5.
110. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, et al. Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child*. 2009;94(5):348–53.
111. Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, et al. Adherence to PALS sepsis guidelines and hospital length of stay. *Pediatrics*. 2012;130(2):e273–80.
112. Paul R, Melendez E, Stack A, et al. Improving adherence to PALS septic shock guidelines. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1358–66.

113. Long E, Babl FE, Angley E, et al. A prospective quality improvement study in the emergency department targeting paediatric sepsis. *Arch Dis Child*. 2016;101:945–50.
114. Akcan Arikan A, Williams EA, Graf JM, et al. Resuscitation bundle in pediatric shock decreases acute kidney injury and improves outcomes. *J Pediatr*. 2015;167(6):1301–5.
115. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, et al. Protocolized treatment is associated with decreased organ dysfunction in pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(9):817–22.
116. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9564):836–43.
117. Farris RWD, Weiss NS, Zimmerman JJ. Functional outcomes in pediatric severe sepsis: further analysis of the researching severe sepsis and organ dysfunction in children: a global perspective trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(9):835–42.
118. Aspesberro F, Mangione-Smith R, Zimmerman JJ. Health-related quality of life following pediatric critical illness. *Intensive Care Med*. 2015;41(7):1235–46.
119. Lin JC, Spinella PC, Fitzgerald JC, et al. New or progressive multiple organ dysfunction syndrome in pediatric severe sepsis: a sepsis phenotype with higher morbidity and mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(1):8–16.
120. Hartman M, Lin JC. Functional outcomes for children with severe sepsis: is a “good save” good enough? *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(9):893–4.

**Table 1** Epidemiology of pediatric sepsis in multicenter studies in developed countries since 2003

Authors, year	Country	Design Data source	Settings	Age	Incidence/ prevalence	Mortality
Watson et al. 2003 [1]	USA 7 states	Retrospective Hospital discharge database	ICD-9 <sup>a</sup> coding & modified Angus criteria 1995	≤19 years	Incidence 0.56 per 1000 population (1995)	Hospital 10.3%
Hartman et al. 2013 [14]	USA 7 states	Retrospective Hospital discharge database	ICD-9 <sup>a</sup> coding & modified Angus criteria 1995, 2000, 2005	≤19 years	Incidence 0.89 per 1000 population (2005)	Hospital 8.9% (2005)
Ruth et al. 2014 [17]	USA 43 PICUs	Retrospective PHIS <sup>b</sup> database	ICD-9 <sup>a</sup> coding & modified Angus criteria 2004–2012	≤18 years	Prevalence 6.2% (2004) to 7.7% (2012)	Hospital 14.4%; 18.9% (2004) to 12.0% (2012)
Wolfler et al. 2008 [23]	Italia 15 PICUs	Prospective	Proulx's criteria <sup>c</sup> 2004–2005	≤16 years	Incidence Severe sepsis 1.6% Septic shock 2.1%	ICU Severe sepsis 17.7% Septic shock <sup>d</sup> 50.8%
Shime et al. 2011 [22]	Japan 9 PICUs	Prospective	Severe sepsis	≤15 years	Prevalence 1.4%	28-day 18.9%
Schlapbach et al. 2015 [18]	Australia/ New Zealand 9 PICUs & 22 mixed ICUs	Retrospective <sup>d</sup> ANZPIC registry	Invasive infection, sepsis, septic shock 2002–2013	<16 years	Prevalence Invasive infection 6.9% Sepsis 2.9% Septic shock 2.1%	ICU Invasive infection 3.9% Sepsis 5.6% Septic shock 17.0%
Weiss et al. 2015 (SPROUT) [19]	26 countries worldwide 128 PICUs	Point prevalence	Severe sepsis 5 days, 2013–2014	<18 years	Prevalence 8.2%	<sup>e</sup> ICU 23% <sup>f</sup> Hospital 24%

<sup>a</sup>ICD-9 International Classification of Diseases, 9th Revision

<sup>b</sup>PHIS Pediatric Health Information Systems

<sup>c</sup>Proulx's definition of septic shock was different from Goldstein's definition, now common in the world. Briefly, Proulx's septic shock necessitated hypotension despite 20 ml/kg of fluid administration, while Goldstein's septic shock is defined as inadequate perfusion, regardless of blood pressure, after 40 ml/kg of fluid resuscitation

<sup>d</sup>ANZPIC Australian and New Zealand Paediatric Intensive Care

<sup>e</sup>These mortality rates were only for the sites in the developed world

<b>Tablo 2. Pediatrik sepsis yönetiminde yeni eklenen bulguların özeti</b>
# Tanıdan sonra ilk 3 saat içinde uygun antibiyotiği uygulamak
# Laktat klirensi, laktat yüksekliği olan çocuklarda umut verici olabilir.
# Transtorasik ekokardiyografinin hemodinamikler ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanımı teşvik edilmelidir.
# Dinamik parametreler sıvıya cevabın değerlendirilmesinde statik değişkenlerden daha çok tercih edilir, ancak tek güvenilir parametre şimdiye kadar ekokardiyografi ile ölçülen aortik kan akımı tepe hızı ( $\Delta V_{peak}$ ) solunum varyasyonudur.
# Adrenalin, sıvıya dirençli septik şokta çocuklarda ilk seçenek katekolamin olarak dopamine tercih edilir.
# Hemodinamiklerin seri olarak titizlikle değerlendirilmesi ve yönetimin ayarlanması çok önemlidir.
# Sıvıya dirençli septik şoklu çocuklarda vasopresin/terlipresin kullanımı konusunda daha dikkatli olun.
# Kortikosteroidlerin kullanımı hakkında her zamankinden daha tutucu olun.