

Yenidoğan Sonrası Çocuklarda Sepsis Değerlendirme ve Tedavi

Metin Karaböcüoğlu

İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Acil Çocuk Bilim Dalı, Prof. Dr.

"To know sepsis is to know critical care medicine"
Jerry Zimmerman

İnfeksiyonlar ve sepsis, ağır hastalarla uğraşan doktorların çok sık karşılaştıkları sorunlardandır. Çocukluk çağı sepsisinin insidansı 0.56 / 1000 olarak bildirilmiştir ve en yüksek insidans süt çocukluğu çağında 56/1000 dir. Geliştirilen konjuge aşılarla rağmen sepsis sıklığı muhtemelen vakaların çoğu bağışıklık tamamlanmadan olduğu için azalmamıştır. Aslında sepsisin sıklığı artmaktadır. Sepsis sıklığı 1976'dan 1987'ye, yüzde 74'den 176'ya yükselmiştir. Bu artışın nedenleri arasında, çok küçük prematüre ve yaşlı hasta popülasyonunun artması, daha çok immün yetmezlikli hastanın yaşatılması, daha komplike cerrahi işlemlerin başarılması ve daha invazif tanı yöntemlerinin kullanılması sayılabilir. Watson ve arkadaşları tüm sepsis vakalarının %49'unun altında kronik hastalıklar olduğunu bildirmiştir.

Çocukluk çağı sepsisinde mortalite son 40 yılda %97'lerden (1966'da %97), %9'lara (1995'de %9) düşmesine rağmen hala önemli ölüm nedenleri arasındadır. Pittsburg'dan 2003 yılında bildirilen rakamlarda; önceden sağlıklı çocuklarda sepsise bağlı mortalite %2 iken, kronik hastalıklı çocuklarda %12 bulunmuştur. Kendi ünitemizde ise 1999-2000 yıllarında 16 ağır meningokoksik sepsiste mortalite 2 hasta (%12) olarak gerçekleşmiştir. Erişkinlerde ise bütün gelişmiş yoğun bakım olanaklarına ve geliştirilen güçlü antibiyotiklere karşın, septik şokta ölüm oranı %40 civarında kalmış ve son 30 yıldır bu oranda anlamlı bir düşüş sağlanamamıştır.

Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği 2002 yılında 20'nin üzerinde eğitim hastanesinden çocuk acil ve yoğun bakım ile uğraşan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanının katılımı ile ülkemizdeki ilk Çocukluk Çağı Sepsis tedavi kılavuzunu hazırlamıştır. Bu kılavuz toplumdan kazanılmış, yenidoğan dışı pediyatrik hastalarda uygulanmak üzere önerilmiştir. 2003 yılında ise infeksiyon hastalıkları ve yoğun bakım konularında dünyada önde gelen 11 bilimsel kuruluş "Surviving Sepsis" ismi ile klinik uygulamalara ait bir kılavuz yayınladılar.

Bu yazıda Çocukluk Çağında son 40 yılda elde edilen başarının bilinebilen nedenlerinden bahsedilecektir.

1- Sepsis tanısının konması

a- Sepsis tanısı klinik bulgularla konur, hemokültürde mikroorganizmanın üretilmesi gerekli değildir. Sepsis bulguları varken bir mikroorganizma veya ürünlerinin kanda bulunduğu durumlarda ".... mikroorganizmasının neden olduğu sepsis" tanımı kullanılabilir. İlk kez 1992 yılında yayınlanan ve daha sonra 2002 yılında çocuklara özgü olarak tarif edilen; Uluslararası Çocukluk Çağı Sepsis ve Organ Bozukluğu Tanımları (Tablo 1-3), daha çok bilimsel çalışmalarda standardizasyonu ve ilaç çalışmalarının karşılaştırılabilmesini amaçlayan tanımlar olduğu için, klinik uygulamalarda kullanımları kısıtlıdır.

Sepsis tanısı konulurken anamnez (riskli hastaların tanınması, hastane veya toplum kaynaklı sepsisi tanıyabilmek vb) ve ayrıntılı muayene önemlidir. Sepsis tanısını koyabilmek için şüphe eşliğinin düşük olması ve hastanın genel durumunun bozuk olduğu tablolarda, aksi ispat edilene kadar sepsis gibi kabul edilmesi gerekir. Sepsis riskinin arttığı hastalar ve sepsis tanısını düşündüren bulgular Tablo 4 ve 5'de gösterilmiştir.

Sepsis tablosu temelde infeksiyonların yol açtığı sistemik inflamasyon tablosudur. Bu nedenden dolayı sistemik inflamasyona yol açan pek çok hastalık sepsis ile karışabilir. Sepsis tanısı konulan her hastada karışabilecek hastalıklar daima akılda bulundurulmalıdır. Tablo 6'te sepsis ile karışabilecek hastalıklar bildirilmiştir.

Tablo 1. SIRS, Sepsis, Ağır Sepsis ve Septik Şok Kriterleri

SIRS: Birisi ısı veya lökosit sayısı olmak üzere aşağıdaki dört kriterden en az ikisinin olması;	
– Vücut ısı >38.5 °C ya da <36 °C (ölçümler rektal, oral, mesane ya da santral kateter probu ile yapılmalıdır)	
– Taşikardi; eksternal uyarı, kronik ilaçlar veya ağırlı uyarı olmadan ortalama kalp hızının yaşa göre >2SD olması ya da 1/2 - 4 saat içinde açıklanamayan nabız artışı YA DA <1 yaş için Bradikardi; vagal uyarı, beta blokör kullanımı ya da konj kalp hast olmadan ortalama kalp hızının yaşa göre <10 P olması ya da 1/2 saatte açıklanamayan kalp hızında devamlı azalma	
– Solunum sayısının yaşa göre >2SD olması ya da nöromüsküler hast veya anestezi sonrası olmayan, akut gelişen mekanik ventilasyon gerekliliği	
– Lökosit sayısının yaşa göre düşük ya da yüksekliği (kemoterapi nedeniyle olmayan) veya >%10 immatür PNL	
Sepsis: SIRS ile birlikte kanıtlanmış (pozitif kültür) ya da SIRS'a neden olabilecek klinik olarak şüphelenilmiş enfeksiyon bulunması.	
Ağır sepsis: Sepsis ile birlikte aşağıdakilerden birinin bulunması: kardiyovasküler organ fonksiyon bozukluğu YA DA akut solunum sıkıntısı sendromu (PaO ₂ /FiO ₂ ≤200mmHg, bilateral infiltrasyonlar, akut gelişme, sol kalp yetmezliğinin olmaması) YA DA iki ya da daha fazla diğer organ fonksiyon bozukluğu (Tablo 3).	
Septik şok: Sepsis ve kardiyovasküler organ bozukluğu (ağır sepsis gibi, bazı kaynaklar yeterli sıvı tedavisine rağmen devam eden hipotansiyon veya perfüzyon bozukluğunu öneriyor)	

Tablo 2. Yaşa göre normal veriler

Yaş	Kalp atım Sayısı (vuru/dk)				Sistolik Kan Basıncı (mmHg)
	Taşikardi	Bradikardi	Solunum hızı (soluk/dk)	Lökosit Sayısı (x10 ³ /mm ³)	
1 ay – 1 yaş	> 180	< 90	> 34	> 17.5 ya da < 5	< 100
2 – 5 yaş	> 140	NA	> 22	> 15.5 ya da < 6	< 94
6 – 12 yaş	> 130	NA	> 18	> 13.5 ya da < 4.5	< 105
13 - < 18yaş	> 110	NA	> 14	> 11 ya da < 4.5	< 117

b- Laboratuvar bulguları tanı koydurucu değildir, sadece tanıyı destekler (10). Tam kan sayımı, lökosit formülü, band/nötrofil oranı, C-reaktif protein (CRP) ve plasma prokalsitonin düzeyi (PCT) inflamasyonu derecesini belirlemek ve takip etmek için kullanılmalıdır (Yüksek olması sepsis tanısını destekler ancak koydurtmaz. Normal olmaları sepsisi ekarte ettirmez). Sepsis takibi için eritrosit sedimentasyon hızı izlemi önerilmemektedir.

Antibiyotik tedavisi başlamadan önce hemokültür ve uygun kültürler alınmalıdır. Tedaviye başlamak için kültür sonuçları beklenmez. Sepsis düşünülen hastalarda, klinik bulguları yoksa, her hastada rutin olarak lomber ponksiyon yapmak önerilmez. Ufak süt çocuklarında (özellikle ilk 6 ayda) lomber ponksiyon yapılması daha kolay düşünülmelidir.

Şoktaki hastalarda kan almak zor olacağı ve kıymetli zaman kaybına neden olacağı için, kan incelemeleri hastanın yaşamsal bulguları güven altına alınıncaya kadar ertelenmelidir. Hasta başında çubukla kan şekeri, kan gazları ve kan laktat düzeyi ölçümleri özellikle şoktaki hastalarda kuvvetle önerilir.

2- Sepsis tedavisi:

a. Öncelik daima hastanın havayolu, solunumu ve dolaşımının değerlendirilmesi ve gerekiyorsa hastanın yaşamsal bulgularının güven altına alınmasıdır.

b. Yaşamsal bulguları güven altına alınan her hastaya (hiç bir solunum sıkıntısı olmasa bile) mutlaka yüksek konsantrasyonlu oksijen tedavisi uygulanmalıdır. Hastalara oksijen tedavisi nazal prong, nazofaringeal kanül veya farklı maskeler ile uygulanabilir. Nazogastrik sondayı hastanın burun ucuna tutturarak oksijen tedavisi uygulanmamalıdır.

Sepsis ve septik şokta solunum sıkıntısı olan hastalar, total enerji harcamalarının %15-30'unu solunum işi için harcarlar. Bu oranda büyük enerjiyi tasarruf etmek için, ayrıca sol ventrikül fonksiyonlarına destek sağlamak amacı ile solunum yetmezliği gelişmeden erken entübasyon ve mekanik ventilasyon başlanabilir. Özellikle belirgin dispnesi olan ya da iç çekme şeklinde solunumu olan şoktaki hastalarda, kan gazları normal olsa bile erken mekanik ventilasyon düşünülmelidir. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, bu gün standart olarak tidal volüm 6 ml/kg tutulmalıdır. PEEP'in biraz daha yüksek değerlere çıkmasına izin verilebilir ve pH 7.25'in üzerinde kalmak koşulu ile Pa CO₂'de 60-65 mmHg'ya kadar yükselmeye izin verilebilir.

c. Pediatrik septik şokun %60'ında kalp debisi düşük sistemik damar direnci yüksektir (soğuk şok). %20 vakada Kalp debisi yüksek sistemik damar direnci düşüken (sıcak şok) %20 olguda kalp debisinde sistemik damar direncide düşüktür. Septik şoktaki çocukların büyük bölümü hipovolemiktir. Tedavide kalp indeksinin 3.3-6 L/m² yükseltilmesi hastanın prognozunu olumlu etkiler. Oksijen tüketim miktarının 200 ml/dk/m² üzerine çıkarılmasının da prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenlerle hızlı sıvı tedavisi çocukluk çağı septik şokta çok önemlidir. Damar yolu açmak her zaman kolay olmadığı için, şoktaki hastalarda ilk 1.5 dakikada ya da ilk üç girişimde açılmazsa kemik içi yol mutlaka kullanılmalıdır. Eğer damar yolu açılmama olasılığı kuvvetli ise hiç beklemeden kemik içi yol kullanılabilir.

Septik şokta hipovolemi siktir. Volüm eksikliğinin nedenleri venöz kapasitenin artması (venöz göllenme ve venöz dönüşün azalması), oral alımın azalması, kanamaya bağlı kaybin olması, terleme, kusma, taşipne, ve kapiller sızıntıdır. Dolaşımın yeterliliği klinik olarak bilinç durumu, idrar miktarı, kan basıncı, ve deri perfüzyonu (kapiller dolun zamanı < 3 sn olmalı) ile değerlendirilir. Hipovolemi kristaloid (% 0.9 NaCl veya ringer laktat) veya kolloid ile düzeltilebilir fakat hipotansiyonu düzeltmek için veya kolloid olarak taze donmuş plazma verilmemelidir çünkü vasoaktif kininlerden dolayı hipotansif etkisi vardır.

Tablo 3. Organ Fonksiyon Bozuklukları Kriterleri
Kardiyovasküler Sistem: Bir saat içinde ≥40 cc/kg izotonik sıvı verilmesine rağmen <ul style="list-style-type: none">Yaşa göre kan basıncının 5. porsentilinin altında olması ya da sistolik kan basıncının yaşa göre 2SD'in altında olması YA DANormal kan basıncını sağlamak için vazoaaktif ilaç gerekliliği (dopamin > 5mcg/kg/dk ya da herhangi bir dozda dobutamin, epinefrin ya da norepinefrin) YA DAAşağıdakilerden ikisinin olması<ul style="list-style-type: none">Açıklanamayan metabolik asidoz: baz açığı > 5mEq/LArteriyel laktat düzeyinin normalin üst limitinin 2 katından fazla artmasıOligüri: idrar çıkışının <0.5 cc/kg/hKapiller geri dolun zamanı > 5 snMerkez-perifer ısı farkı > 30 °C
Solunum Sistemi: <ul style="list-style-type: none">Önceden varolan akciğer hastalığı ya da siyanotik kalp hastalığı olmadan PaO₂/FiO₂ <300 YA DAPaCO₂>65 ya da başlangıç PaCO₂ nin 20 mmHg yükselmesi YA DA%92 ve üzerinde SatO₂ sağlamak için gerekli FiO₂>%50 olmak YA DAElektif olmayan invaziv ya da noninvaziv mekanik ventilasyon gerekliliği
Nörolojik <ul style="list-style-type: none">GKS nin 11 ya da altında olması YA DAGKS da 3 ve üzeri puan düşüşle birlikte mental durumda akut değişiklik
Hematolojik <ul style="list-style-type: none">Trombosit sayısı <80.000/mm³ ya da kronik hematolojik/onkolojik hastalar için, geçmiş 3 gün içerisinde kaydedilen en yüksek trombosit sayısının %50 düşmesi YA DAINR >2
Renal Sistem: <ul style="list-style-type: none">Serum kreatininin yaşa göre normal üst değerlerinin 2 kat ve üzerine çıkması ya da başlangıç kreatinin değerinin 2 kat artışı
Hepatik Sistem: <ul style="list-style-type: none">Total bilirübinin 4 gr ve üzerinde (YD dışı) YA DAALT nin yaşa göre üst sınırının 2 katı artması

Kristalloidler kolay temin edilebilmesi ve ucuz olması ile en sık tercih edilen sıvılardır.

Sıvı tedavisinde 20 ml/kg kristalloid hızlı bir şekilde verilir. Sıvı miktarına klinik bulgular gözlenerek devam edilir; kan basıncının artması, kalp tepe atımının azalması, idrar miktarının artması ve bilinç durumunun düzelmesi olumlu gelişmelerdir. Bu parametrelerde düzelme olmaması durumunda ilk bir saatte 20 ml/kg sıvı tedavisi 3 kez tekrarlanabilir ve ilk saat içinde 60-80 ml/kg'a kadar, ilk 6 saat uygulanan sıvı miktarı 200 ml/kg'a kadar artırılabilir. Uygun tedavi ile akciğer ödemi gelişmeden optimal kalp debisi sağlanmaya çalışılır. Aşırı sıvı yükü juguler venöz basıncının artması, akciğer oskültasyonda rallerin duyulması, S3 duyulması, hepatomegalide artış ve/veya pulse oksimetrede satürasyon düşmesi ile saptanır.

Hipovolemik şok gelişmiş pediatrik sepsis olgularında iki veya üç kez bolus tarzı kristalloid solusyon verilmesine (yaklaşık 40-60 ml/kg) rağmen şok tablosu düzelmemişse, kolloid verilebilir.

Çocukların hipotermiye meyilli olmasının yanı sıra, soğuk sıvıların hızlıca verilmesi sonucu hipotermi gelişmesi tedavinin komplike hale gelmesine neden olabilmektedir. Ayrıca hipotermi metabolik fonksiyonların bozulmasına neden olmaktadır. Hem hipotermi hem de iyonize hipokalsemi miyokard fonksiyonlarının belirgin bozulmasına neden olmaktadır. Hipotermi gerekirse dışarıdan ısıtılarak önlenmelidir.

d. Damar yatağı doldurulduktan sonra eğer hastanın dolaşımı hala düzelmemişse katekolaminler başlanabilir. Sepsis ve septik şokta ilk

tercih edilecek katekolamin olarak Dopamin 7.5-10 ugr/kg/dakika infüzyon şeklinde başlanmalıdır. Genel durumu çok düşük olan hastalarda Dopamin başlamadan Adrenalin 0.05 – 0.1 ug/kg/dakika veya Noradrenalin 0.05-0.1 ugr/kg/ dakika başlanabilir. Katekolamin dozları hastanın yanıtına bakılarak 3-5 dakikalık aralarla artırılabilir veya azaltılabilir. Hemodinamik destek tedavilerinde kullanılan ilaç dozları Tablo 7'de ve önerilen akış şeması Tablo 8'de verilmiştir.

e. Antibiyotik tedavisi ancak hastanın yaşamsal bulguları güven altına alındıktan sonra başlanmalıdır. Her ne kadar ilk 1 saat içinde başlanan doğru antibiyotiğin mortaliteyi düşürdüğünü bildiren çalışmalar varsa da, aksini bildiren yazılarda vardır. Antibiyotik tedavisine başlamadan önce hastanın gereken tüm kültürleri alınmış olmalıdır. Hastada merkezi sinir sistemi infeksiyonu düşünüldüğü halde, hastanın yaşamsal bulguları güven altında değilse ya da lomber ponksiyon için kontrendikasyon varsa, ponksiyon yapmadan antibiyotik tedavisi başlanabilir. Toplumdan kazanılmış sepsislerde immün yetmezliği olmayan hastalar için ampirik antibiyotik tedavisi için 3. Kuşak sefalosporinlerden biri (tercihen Seftriakson veya Sefotaksim 100 mg/kg/gün) tek başına başlanabilir. İmmün yetersizlikli hastalarda ya da hastane kaynaklı sepsislerde bir aminoglikozid ile kombinasyon yapılmalıdır. Sellülit veya kutanöz apseye bağlı sepsiste MRSA olasılığı yoksa sefazolin veya nafsilin, MRSA veya koagülaz negatif stafilokok düşünülyorsa vankomisin veya teikoplanin kullanılmalıdır.

f. Sepsis tedavisinde metabolik asidoz ve elektrolit dengesizliği sıklıkla karşılaşılabılır. Septik şokta asidemi genellikle artmış anyon açığı ile birlikte ve bozulmuş perfüzyondan kaynaklanan laktik asit artışındandır. Metabolik asidozun düzeltilmesi,

a- hücrel fonksiyonların ve miyokard performansının daha iyi olmasını,

b- sistemik ve pulmoner damar direncinin düşmesini,

c- metabolik asidozun solunumsal kompensasyonunun önlenmesini sağlayacağından, sepsiste sodyum bikarbonat tedavisi standart bir tedavi yöntemi olarak görülmüştür.

Tablo 4. Sepsis ve septik şok riski yüksek hastalar

Yenidoğanlar ve küçük prematürel.
Kanserli ve kemoterapi gören hastalar.
Transplantasyon yapılan hastalar.
İmmün yetmezlikli hastalar.
Yanık ve travma geçiren hastalar.
Malnütrisyonlu hastalar.
Kateter uygulanan hastalar.
Kronik hastalar (kalp, akciğer, böbrek vs)
Aspleni (fonksiyonel veya anatomik)

Tablo 5. Sepsis düşündürülen klinik bulgular

Ateş, hipotermi,
açıklanamayan taşikardi, taşipne,
titreme, halsizlik, spontan motor aktivitede azalma,
yenidoğan reflekslerinde baskılanma,
periferik dolaşım bozukluğu, hipotansiyon
peteşi, purpura

Tablo 6. Sepsis ile karışan hastalıklar

Doğumsal metabolik hastalıklar,
İntoksikasyonlar,
PDA' nın kapandığı PDA bağımlı doğumsal kalp hastalıkları ,
Pankreatit,
Diabet mellitus vb asidoza yol açan durumlar,
İnvazyon vb cerrahi karın sendromları,
Yanık,
İskemi ve reperfüzyon hasarı,
Hematolojik maliniteler,
Kollajen doku hastalıklarının bazıları,

Tablo 7. Hemodinamik tedavide kullanılacak ilaçların dozları

İnotropikler	
Dobutamin	5-20 mug/kg/dak
Dopamin	3-10 mug/kg/dak
Epinefrin	0.05-0.3 mug/kg/dak
Amrinon	Yenidoğan 3-5 mug/kg/dak; çocuk 5-10 mug/kg/dak; yükleme dozu sonra 0.375-0.75 mug/kg/dak; Trombosit sayısı ve karaciğer fonksiyonlarına dikkat
Milrinon	0.1-0.5 mug/kg/dak; Trombosit sayısı ve böbrek fonksiyonlarına dikkat
Vasopressörler	
Dopamin	8-20 mug/kg/dak
Fenilefrin	>1 mug/kg/dak
Norepinefrin	>0.01 mug/kg/dak
Epinefrin	>0.3 mug/kg/dak
Vasodilatörler	
Fentolamin	>1 mug/kg/dak.
Nitrogliserin	>3 mug/kg/dak; Methemoglobin düzeyini izle
Nitroprussid	>0.5 mug/kg/dak

Günümüzde kabul edilen pH'nın 7.1'in altında olduğu hastalarda ya da HCO₃ 10 mEq/l'nin altında olduğu hastalarda, yeterli ventilasyon sağlanması koşulu ile bikarbonat tedavisi yapılabileceğidir. Ancak bu değerlere ulaşıldığı halde hastanın genel durumu iyi ise başlanmış olan diğer tedavilerin etkisi görülene kadar bikarbonat tedavisi geciktirilebilir.

g. Aşırı bikarbonat tedavisi sırasında iyonize kalsiyumun düşeceğini, dahası renal kalsiyum kaybının artacağını ve paratiroid hipoperfüzyonu gibi diğer mekanizmalarla da ağır hipokalsemi gelişeceğini akılda tutmak gerekir. Düşük serum iyonize kalsiyum düzeyi; şuur değişikliklerine, tremor, konvulziyon, tetani, hipotansiyon, taşikardi, depresyon ve asidoza yol açar. İyonize kalsiyum 0.90 mmol/l altında mutlaka düzeltilmelidir. Kalsiyum glukonat 100 mg/kg veya kalsiyum klorür 20 mg/kg yavaş bolus yapılmalıdır.

Anemi nedenleri farklı olabilir. Bunlar arasında iatrojenik veya kanamalar nedeniyle kan kaybı, toksik nedenli veya Coombs (+) hemolitik anemi, ve kemik iliğinin supresyonu sayılabilir. Oksijen taşıma kapasitesinin düzeltilmesi için aneminin önlenmesi gerekir. Surviving sepsis önerilerine göre Hb 7-9 g/dl pek çok kritik hastada yeterlidir ve yapılan çalışmalarda Hb için 7g/dl sınır kabul edilmesi mortaliteyi artırmamıştır. Ancak çocuklar için bir sınır belirtmeye yetecek yeterince güçlü çalışmalar yoktur ve halen hazırda Hb için 10 g/dl sınırı kabul edilebilir.

h. Hastanın Hb düzeyini 10 gr/dl üzerinde tutacak şekilde eritrosit süspansiyonu veya hastanın klinik bulgularına göre taze tam kan transfüzyonu yapmak gerekir.

i. Trombositopeni gram negatif sepsislerde ve DIC tablosu ile beraber görülebilir. 10.000/mm³ altındaki değerlerde trombosit transfüzyonu gerekir. Kanama varsa veya herhangi bir invazif girişim yapılacaksa bu rakam 50.000/mm³'ün üzerine çıkarılmalıdır.

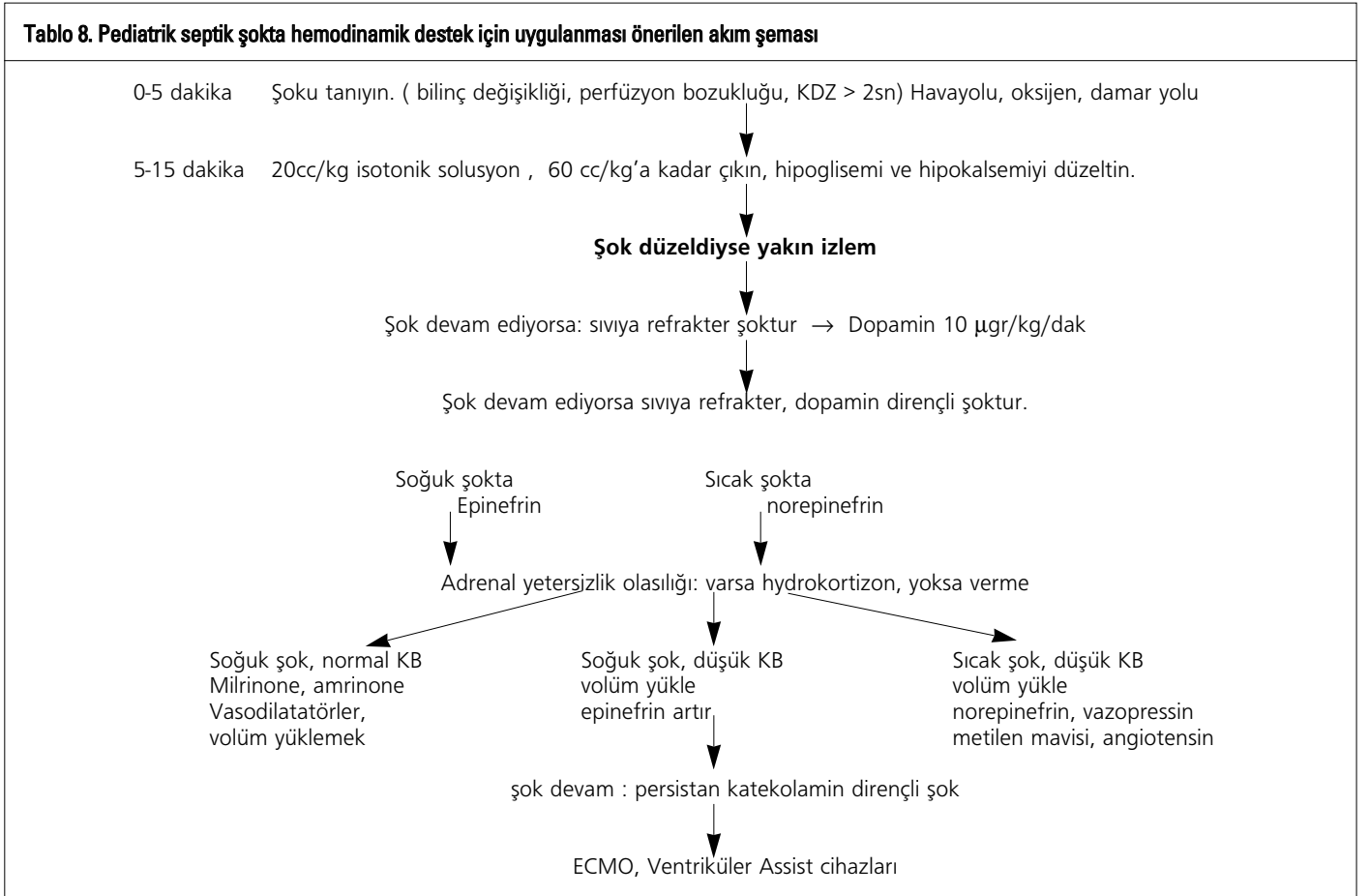
j. Nötropeni: Nötrofil sayısının 1000/mm³ altına düşmesi ciddi infeksiyonlar açısından önemli bir risk faktörüdür. Nötrofil sayısının 100'ün altına inmesi ise hayatı tehdit eden infeksiyonlar için risktir. Bu durumda büyüme faktörleri olan G-CSF ve GM-CSF nötrofil sayısı 1000'in üzerine çıkana kadar uygulanır.

Ağır stres ve şok durumlarında hiperglisemi sıklıkla karşımıza çıkar ve aşırı osmotik yükü ile osmotik diüretik gibi davranır. Daha önceki çalışmalarda septik şoklu hastalarda beta hücre disfonksiyonu ve düşük insulin düzeyleri gösterilmiştir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda kan şekerinin 80-110 mg/dl arasında tutulmasının sepsise bağlı mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar septik şokta hipergliseminin her zaman adaptif olmadığını ve tedavi edilmesi gerektiği görüşüne yol açmış ve surviving sepsis önerileri arasına "sıkı kan şekeri kontrolü" önerisi eklenmiştir. Her ne kadar bu sonuçlar etkileyici gözüksede bu hastaların büyük çoğunluğu erişkin hastalar olup, çocuk hastalarda yeterince güçlü veri yoktur. Hipoglisemi özellikle süt çocuklarında glikojen depoları tükendiğinde ve kortizol, büyüme hormonu, katekolaminler, glukagon, somatostatin gibi kontrregülatuar hormonal mekanizmalar yetersiz kaldığında görülür, sıkı kontrolü gerekir. Ayrıca özellikle ufak süt çocuğunda görüldüğünde konjenital adrenal hiperplazileri ve sürrenal yetersizliğini de düşünmek gerekir.

k. Ağır stres ve perfüzyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen akut gastrit veya peptik ülserden kaynaklanan kan kayıpları H₂ resöptör blokerleri (Simetidine 20-40 mg/kg/gün, Ranitidine 1-2 mg/kg/gün) veya sukralfat kullanılarak önlenir.

Hepatobilyer destek tedavileri ise multifaktoriyeldir. Glukozun desteklenmesi, koagülasyon faktörlerinin replasmanı, kandan amonyağın uzaklaştırılması, enteral veya parenteral beslenmenin düzenlenmesi, karaciğer fonksiyonlarının yakın takibi ile kullanılan ilaçların modifiye edilmesi gerekir.

Tablo 8. Pediatrik septik şokta hemodinamik destek için uygulanması önerilen akım şeması



l. Hipoperfüzyon durumlarında uzamış renal yetersizliği önlemek için, renal destek çok önemlidir. Renal destek tedavileri (RDT) ile bozulmuş renal fonksiyonların düzeltilmesi, total vücut sıvısının kontrolü, sitokinlerin uzaklaştırılması, metabolik asidoz düzeltilmesi, malnütrüsyonun düzeltilmesi ve solut yükünün uzaklaştırılması amaçlanır.

Renal destek tedavisi (RDT) uygulamasında önemli nokta amacı belirlemektir: renal replasman veya renal destek. Tedaviyi planlarken birçok noktayı göz önünde bulundurmak gerekir, uygulama zamanlaması, RDT sıklığı ve miktarı, tedavi süresi gibi. Pratikte bunlar kişisel tercihlere ve deneyime dayanır, belirlenmiş kurallar yoktur. Yoğun bakım hastalarında renal destek renal replasmandan daha öncelikli olmalıdır.

Tedavi modeli seçiminde akılda bulundurulması gereken önemli nokta hemodinamik olarak stabil olmayan, katabolik ve sıvı yükü olan hastalarda devamlı renal destek tedavisi (DRDT)'nin uygun olduğu, aralıklı renal destek tedavisinin (ARDT)'nin ise erken mobilizasyonu gereken ve daha stabil hastalarda tercih edilmesi gerekliliğidir.

m. Koagülasyon bozuklukları: Sepsiste inflamatuvar olayların başlamasından sonraki en kritik gelişme koagülasyon sisteminin aktive olması ve trombinin yapılmasıdır. Trombini aktive eden endotoksinin etkisiyle oluşan doku faktörüdür (TF). Her ne kadar TF'yi inhibe eden doku faktör yolu inhibitörü (tissue factor pathway inhibitor = TFPI) ortaya çıkarsa da, bunların rölatif eksikliği söz konusudur. Ayrıca trombin inhibisyonu yapan AT-III ile, faktör Va ve VIII a'yı inhibe eden protein C de' de azalma vardır. Pıhtılaşma sisteminin yeniden düzene sokulması ve damar içindeki pıhtıların oluşmasının önlenmesi ya da oluşmuş olanların eritilmesi sepsiste en yoğun araştırılan konulardan tekidir.

Bu konuda son yıllardaki en önemli gelişme Bernard ve arkadaşlarının multisentrik Faz III çalışması (PROWESS çalışması) olmuştur. Bu çalışmada rhAPC 24 ugr/kg/saat 4 gün süreyle verilmiş ve 28. Gün mortalitesi placebo grubunda %30.8 iken tedavi grubunda %24.7 bulunmuştur. Bu mortalitenin mutlak olarak % 6.1, rölatif olarak % 19.4 düşmesi demektir ve istatistik olarak anlamlıdır. Tedavi grubundaki tek yan etki artmış kanama eğilimi olup anlamlı değildir. Bu çalışmanın 2280 hasta ile tamamlanmasından ve sonuçlarının açıklanmasından sonra 21 Kasım 2001 de FDA XIĞRIS adı ilke erişkin septik şokta rhAPC'nin kullanılmasına onay vermiştir. Ancak daha sonra yapılan pediatrik çalışma mortaliteyi düşürmediği ve ciddi kanama riskini artırdığı için durduruldu. Bugün pediatrik sepsiste önerilmemektedir.

n. Ülkemizde ağır hasta çocuğun tedavisinde en çok ihmal edilen hastanın beslenmesidir. Sepsiste bir yandan metabolizma hızı artarken, diğer yandan doku yıkımında artış, insuline dirençli hiperglisemi ve yağ mobilizasyonunda artış olur. Aşağıdaki kriterleri içeren hastalar nutrisyonel bakımdan yüksek riskli grubu oluştururlar.

1. 5-7 günden fazla beslenemeyenler,
2. uzun süredir günlük protein enerji ihtiyacından daha az beslenme öyküsü olanlar,
3. olağan vücut ağırlığının %5-10unu kaybedenler,
4. yaşa uyan 50. Persantilin altında olanlar ve büyüme hızı düşük olanlar,
5. Albumin düzeyi 2.5 mg/dl'nin (1yaşından büyüklerde 3gr/dl'nin) altında olanlar,
6. Kronik hastalık öyküsü olanlar.

Yapılan bir değerlendirmede yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların 48 saat içinde %16'sında protein enerji malnutrisyonu gelişmiş, %20 sinde somatik proteinlerde yetersizlik, %16 sında yağ depolarında önemli bir azalmanın olduğu, %60'ının serum albumin düzeylerinin düştüğü saptanmıştır. Bu nedenle sepsisli hastalarda ilk 1-2 gün içerisinde bir beslenme planı mutlaka yapılmalıdır. İlk nutrisyonel destekte amaç gıda eksikliğini ve bunun yol açtığı organ fonksiyonlarındaki bozukluğu önlemeye yönelik olmalıdır.

Çocuğu besleme yoluna hastanın hastalığı ve bulunduğu durum dikkate alınarak karar verilmelidir. Hastada enteral, total parenteral veya kısmi parenteral beslenme şekillerinden teki seçilebilir. Enteral beslenme daha ekonomik olması, kateter komplikasyonlarının olmaması, daha fizyolojik olması, gastrointestinal sistem mukoza yapısını koruması, biliyer ve pankreatik enzimlerin salgılanmasını sağlaması, intestinal immün sistemin normal fonksiyonunu koruması gibi üstünlüklerinden ötürü tercih edilmelidir. Gastrik rezidü, kusma, ishal ve karın ağrısı enteral beslenmeye tahammülsüzlüğü gösterir. İki saat önce verilen mikterdan daha fazla bir rezidü hacim olması, beslenmeye bir süre ara verilmesi ve bir süre sonra daha yavaş hızla başlanması gerektiğini gösterir. Parenteral beslenme uygulanan hastalarda da ilk uygun zamanda enteral beslenmeye geçilmelidir.

o. Yakın zamanlara kadar yapılan çalışmalar ve metaanalizler sepsiste steroidlerin etkisiz olduğunu hatta bazı alt grup hastalarda mortaliteyi artırabileceklerini göstermişken, son yıllarda yapılan çalışmalarda ağır septik şoktaki hastalarda, özellikle kortikotropin testi negatif kalanlarda, steroidlerin mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Bu durum ağır sepsisli hastalarda fonksiyonel ya da rölatif adrenal yetersizlik bulunduğunun gösterilmesi ile daha da önem kazanmıştır. Tüm bunlara karşın halen steroidlerin etkisi farklı gruplar tarafından kanıtlanmadığı için rutin olarak her hastaya steroid başlanması önerilmemektedir.

Ancak hastada yeterli sıvı tedavisine ve katekolaminlere rağmen perfüzyon düzelmemişse ya da hastada hipoglisemi- hiponatremi gibi sirenal yetersizliği bulguları varsa Hidrokortizon 1-2 mg/kg İV bolus sonra 25-150 mg/gün 4 dozda veya eşdeğeri prednizolon kullanılabilir.

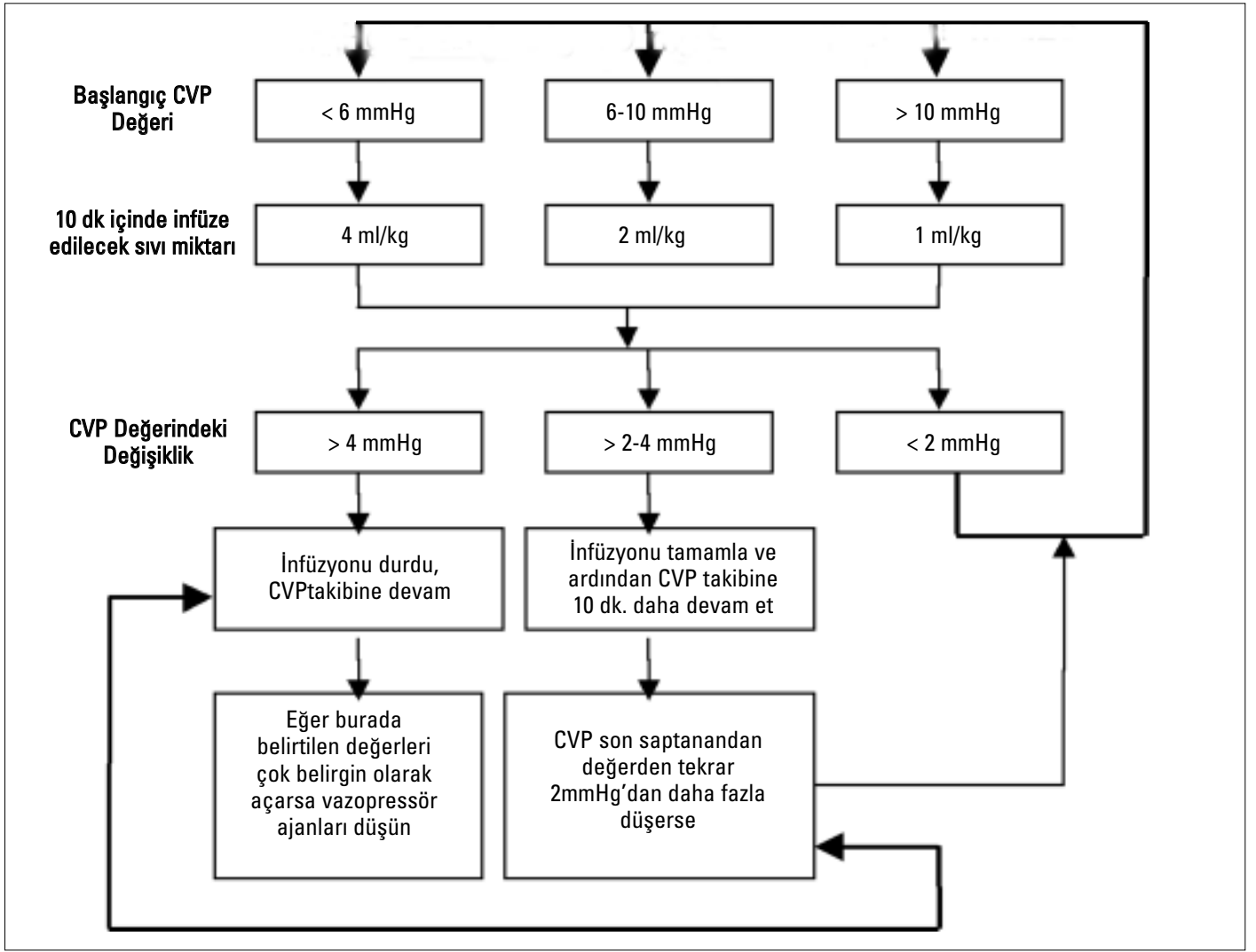
p. İmmunglobulin tedavileri halen rutin olarak önerilmemektedir

3 - Sepsiste monitorizasyon

Sıvı tedavisine cevaplı septik şoklu hastalarda minimal invazif monitorizasyon yeterlidir. Pulse oksimetre, devamlı EKG izlemi, kan basıncı, ısı, idrar miktarı, glukoz, kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeyinin izlenmesi yeterlidir. Sıvı tedavisine cevapsız septik şokta ise santral venöz ve arteriyel basınç monitorizasyonu da gerekir. Perfüzyon basıncının sağlanması organ perfüzyonu için gerekir. Ekokardiyografi ile perikardiyal effüzyon ekarte edilmelidir.

Agresif sıvı tedavisi uygulamak zorunda kalınan hastalarda sistemik perfüzyon bulgularının yanısıra aşırı sıvı yüklenmesi sonucu kalp yetmezliği ve akciğer ödemi gelişme riskine karşı solunum sayısı-derinliği ve solunum sıkıntısı yönünden de yakın takip altına alınması son derece önemlidir. Sıvı tedavisi sırasında verilen sıvının yeterli olup olmadığının veya aşırı yüklenmeye neden olup olmadığını kontrolünün sistemik perfüzyon bulguları ve solunum takibi ile yapılmasının yanısıra eğer santral venöz basınç (CVP) takibi için uygun şartlar varsa CVP takibinin de yapılması çok daha güvenli bir monitorizasyon sağlayacaktır. CVP takibi sırasında "4-2 kuralı"na uyarak karar vermek sıvı tedavisinde hataya daha az neden olacaktır (Şekil 1).

Bu bilgiler bugün için kabul edilen doğruları içermekte olup, yeni bilgiler eklendikçe değiştirilebilir. Sepsiste, patogeneze göre pek çok aşamaya yönelik (özellikle koagülasyon sistemi üzerine) çok yoğun çalışmalar yapılmakta ve mortaliteyi düşürmenin antibiyotikleri geliştirmekten çok, destek tedavilerinde sağlanacak ilerlemelerle mümkün olacağına inanılmaktadır.



Şekil 1. Sıvı tedavisi takibinde “4-2 kuralı”. (Bell LM. Shock In: Fleisher GR, Ludwig S (eds). Textbook of Pediatric Emergency Medicine, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 54’ten modifiye edilerek hazırlanmıştır)

Kaynaklar

- Salvo I, de Cian W, Mussico M, et al. The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 1995; 21: 244-9.
- Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee.: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-74.
- Dellinger RP. Current Therapy for sepsis. Inf. Dis. Clin North Am. 1999;13: 495-509.
- Young LS. Sepsis Syndrome. In: Principle and Practice of Infectious Disease, eds Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. 5th. Ed. Chorchill Livingston, Philadelphia. 2000: 806-19.
- Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 2001;27(suppl 1):S1-S134.
- Carcillo JA, Davis AI, Zaritsky A: Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. JAMA 1991; 226 : 1242- .
- Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al: Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. Ann Intern Med 1990, 112:492-8.
- Jindal N, Hollenberg SM, Dellinger RP Pharmacologic issues in the management of septic shock Crit Care Clin. 2000; 16: 233-49.
- Mink RB, Pollack MM: Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric septic shock. Crit Care Med 1990; 18: 1087-1091.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre P-F et al. Efficacy and safety of recombinant human activated Protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344: 699-709.
- Warren BL, Eid A, Singer P et al. High-dose anti-thrombin III (AT-III) in severe sepsis: A randomized controlled trial. JAMA 2001; 286: 1869-78.
- Tobin JR, Wetzel CR: Shock and multi-organ system failure. “Rogers MC (ed) Textbook of Pediatric Intensive Care.” 2. baskı kitabında s.272, Williams & Wilkin-son, London (1996).
- Norris MK, Steinhorn DM: Nutritional management during critical illness in infants and children. AACN Clin Issues in Crit Care Nurs 1994; 4: 485-92.
- Andersan MR, Blumer JR: Advances in the therapy for sepsis in children. Pediatr Clin North Am 1997; 44: 179 -205.
- Lamberts SWJ, Bruning HA, Jong FH: Corticosteroid therapy in severe illness. N Eng J Med. 1997; 337: 1285 -92.
- Annane D et al. Effects of combination of hydrocortisone and fluorocortisone on mortality in septic shock. Crit Care Med 2000; 28: a46 (abstract 63).
- Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirbe, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. Am J respir Crit Care Med 2003 167: 695-701.
- Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. Crit Care Med 2003 ; 19: 413-440
- Goldenstain B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005; 6: 2-8.