

Sepsis ve Septik Şok

Sepsis and Septic Shock

Erdal İnce

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Sepsis erken tanı konulup erken tedavi uygulanmadığında ölüm oranı yüksek bir hastalıktır. Altmışlı yıllarda sepsisten ölüm oranı yaklaşık % 100 iken günümüzde antibiyotik tedavisinde olan gelişmeler, erken tanı olanaklarının gelişmesi, yoğun bakım alanında olan gelişmeler ve sepsis patogenezinin daha iyi anlaşılması ile bu oran %10 düzeyine kadar inmiştir (1,2,3). Bu gelişmelere karşın sepsis çocuklarda ölüm nedenleri arasında ilk on içinde yer alır. Sepsise bağlı ölümlerde yaş, enfeksiyon etkeni, enfeksiyonun kazanıldığı yer ve altta yatan primer hastalık önemli olmakla birlikte bu faktörleri değiştirmek zordur. Erken tanı, erken ve etkin tedavi ölüm oranını önemli derecede azaltmaktadır, septik şok geliştikten sonra tedavideki her saat gecikme ölüm oranında iki kat artışa neden olmaktadır (4).

Epidemiyoloji

Sepsis görülme sıklığı ile yaş arasında ters bir ilişki vardır, yenidoğan dönemi ve özellikle 3 yaşından küçük bebekler sepsisin en sık görüldüğü yaş grubudur. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sepsis riski daha yüksektir. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde sepsis sık görüldüğü gibi bu yaş grubunda ölüm oranı da daha yüksektir. Ayrıca sepsis altta yatan bir hastalık zemininde geliştiğinde ölüm oranı artmaktadır. Yoğun bakım koşullarının gelişimine bağlı olarak ağır hastaların ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam süresinin uzaması ve immün süpressif tedavilerinin yoğunluğunun artmasına bağlı olarak sepsis sıklığı giderek artmıştır. Bunun yanında tedavide olan gelişmeler sonucu yıllar içinde sepsisten ölüm

oranı azalmıştır. (5). Yoğun bakımda yatış, invaziv girişim uygulamaları, nötropeni ve malnütrasyon sepsis oluşumunu kolaylaştıran durumlardır. Doğumsal veya kazanılmış immün yetmezliği olan hastalarda sepsis daha sık görülür.

Etiyoloji

Sepsise neden olan etkenler çocuğun yaşı, enfeksiyonun toplum veya hastanede kazanılmış olması, çocuğun immün durumu ve altta yatan hastalığa göre değişiklik gösterir. Yenidoğan bebeklerde gram negatif enterik basiller (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), B grubu streptokok ve *Listeria monocytogenes* en sık görülen etkenleri oluşturur. Yenidoğan döneminden sonra toplum kaynaklı sepsisin en sık görülen etkenleri *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip b, *Neisseria meningitidis*'dir. *Staphylococcus aureus*, A grubu streptokoklar ve salmonella türleri daha az görülen etkenlerdir. Bir üç ay arası dönem bir geçiş dönemidir, bu yaş grubunda hem yenidoğan döneminde hem de yenidoğan dönemi sonrasında görülen etkenler görülebilir (6,7,8).

Hastanede kazanılmış sepsislerde etkenler hastanın yattığı hastaneye ve hastane içinde bulunduğu üniteye, hastanın primer hastalığına ve yapılan girişimlere göre değişiklik gösterir. Bu nedenle her üniteye daha önce görülen enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıklarının izlenmesi olası etkenin düşünülmesinde ve ampirik antibiyotik tedavisinin seçiminde önem taşır. Hastane kaynaklı sepsiste en sık karşılaşılan etkenler koagülaz negatif stafilkokoklar, *S. aureus*, enterokok-

lar, *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae*, acinetobacter türleri ve kandida türleridir.

Sepsis etkenleri altta yatan hastalığa göre de değişiklik gösterir. Dalağı olmayan veya dalak fonksiyonunda bozukluk olan hastalarda *S. pneumoniae* ve salmonella türleri daha sık etkindir. Kompleman sisteminde eksikliği olan hastalarda meningokok enfeksiyonları ve meningokok sepsisi sıklığı artmıştır. Nefrotik sendromu olan hastalarda *S. pneumoniae* enfeksiyonlarına duyarlılık artmıştır. Nötropenik hastalarda gram negatif bakteri (*P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae*), gram pozitif bakteri (koagülaz negatif stafilokoklar, hemolitik streptokoklar) ve mantar (kandida) sepsisleri görülebilir.

Klinik Bulgular: Sepsisin erken dönem bulguları spesifik değildir ve erken dönemde tanı koymak deneyimli hekimler için bile zor olabilir. Erken dönem tanısı fazla şüpheli olmayı gerektirir. Sepsis açısından risk oluşturan durumların bilinmesi ve erken dönemde ortaya çıkan bulgularının tanınması erken tanı için önemlidir.

Ateş (rektal ısı: >38.5°C) veya hipotermi (rektal ısı, <36.0°C), mental durum/davranış değişikliği, taşikardi ve nabızın sıçrayıcı özellikte olması sepsisin erken dönem belirti ve bulgularını oluşturur. Ateş sepsis olan her hastada beklenen bir bulgudur, ancak yenidoğan bebeklerde ve ağır sepsis sırasında hipotermi görülebilir. Hipotermi prognozun iyi olmadığına işaret eder. Sepsisin erken döneminde oluşan mental durum/davranış değişikliği; çocuğun etrafa olan ilgisinde azalma, dalgalılık, letarji, teskin edilemeyen irritasyon, anne ve babaya karşı tepkisizlik biçimindedir. Hastanın fizik aktivitesinde ve tonusunda azalma görülebilir. Çocuğun keyfi kaçır. Hastada ortaya çıkan bu değişiklikleri anlamak kolay değildir, bu nedenle çocuğun çok dikkatli gözlenmesi gerekir. Hastada beslenmeye isteksizlik ortaya çıkar bebek beslenmeyi reddeder veya her zaman olduğundan daha az emer veya formula alır. Büyük çocuklarda belirgin iştahsızlık vardır. Bulantı ve kusma görülebilir. Hastaların çoğunda takipne bulunur. Takipne olması için akciğerde bir sorun olması gerekli değildir. Sepsiste erken dönemde cilt rengi değişir, cilt soluk veya kirlili gri soluk bir renk alır. Hastada zamanla dolaşım bozukluğu ilerledikçe cilt rengindeki değişiklik daha belirgin hale gelir. Ateşle birlikte peteşiyal deri döküntüsü sepsisin erken tanısında özellikle de meningokok sepsisinde önemlidir. Meningokok dışında diğer etkenlerle oluşan sepsislerde de seyrekte olsa peteşiyal deri döküntüsü görülebilir. Peteşiyal döküntü dışında eritamötöz döküntü, ektima gangrenoza olarak adlandırılan deri lezyonları görülebilir.

Sepsis ilerleyip septik şok tablosu geliştiğinde mental durum/davranış değişikliği daha belirgin hale gelir. Taşikardi ve takipne artar. İdrar çıkışı hızı azalır (<1 cc/kg/saat). Septik şokun erken döneminde, sıcak şok fazında periferik nabızlar canlıdır, nabız aralığı genişlemiştir ve kapiller dolum zamanı kısadır (< 2sn). Şokun ilerlemesi ile soğuk şok fazı gelişir bu aşamada perifer ısı düşer ve parmak uçlarından başlayıp, şokun ilerlemesi ile proksimale doğru

giderek artan soğuma görülür. Tırnak yatakları ve uçlarda siyanoz ortaya çıkar, periferik nabızlar önce zayıflar ve sonra kaybolur. Periferik ve santral nabızlar arasında nabız vurusunun şiddeti bakımından belirgin fark ortaya çıkar. Kapiller dolum zamanı şokun şiddeti ile orantılı olarak giderek uzar (>2 sn). Hipotansiyon septik şokun geç bulgusudur, özellikle küçük bebeklerde ancak periferik nabızlar kaybolduktan sonra ortaya çıkar. Hipotansiyon şokun çok ilerlediğinin bir göstergesidir. Hipotansiyon ortaya çıktıktan sonra hastanın kliniği hızla kötüye doğru gider. Septik şokun ilerlemesi ile birlikte birçok organ ve sistemde fonksiyon bozukluğu (MODS) ve bunlara ait klinik bulgular ortaya çıkar. Akciğer etkilenimine bağlı olarak akut respiratuvar distress sendromu (ARDS), karaciğer etkilenimine bağlı olarak hepatomegali ve sarılık, santral sinir sisteminin etkilenmesine bağlı olarak bilincin giderek kapanması ve konvülsiyon, dissemine intravasküler koagülasyon gelişimine bağlı olarak kanamalar, purpura ve periferik gangrenler görülebilir. Böbrek yetmezliği sonucunda idrar çıkımı durabilir. Kapiller kaçak sonucunda ödem gelişebilir.

Sepsis eğer fokal bir enfeksiyona (ör: pnömoni, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu, gastroenterit, kemik eklem enfeksiyonu vs.) ikincil olarak ortaya çıkmış ise veya sepsis gidişinde fokal bir enfeksiyon oluşmuş ise buna ait semptom ve bulgular da klinik tabloya eklenecektir. Ayrıca sepsis oluşumunu kolaylaştıran ek bir hastalık varsa bu hastalığa ait klinik bulgularda sepsis kliniği ile bir arada bulunacaktır.

Laboratuvar İncelemeleri

Bakteriyolojik incelemeler

Sepsis tanısı kan kültüründe bakterinin üremesi ile konur, ancak hastaya ait bazı faktörlere, etkene ve teknik nedenlere bağlı olarak sepsisli hastaların tümünde kan kültüründe üreme olmaz. Sepsis düşünülen her hastadan kan kültürü alınmalıdır. Ayrıca sepsis düşünüldüğünde hem etkeni saptamak hem de fokal enfeksiyonla sepsis ilişkisini kurmak için idrar kültürü, boğaz kültürü, ishal olan olgularda dışkı kültürü, fokal enfeksiyon bölgesinden kültür (örneğin cilt lezyonları, plevral sıvı, periton sıvısı gibi) alınmalıdır. Ayrıca fokal enfeksiyon bölgesinden elde edilen materyalin gram incelenmesi yapılmalıdır. Sepsisi olan veya sepsis düşünülen hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve BOS kültürü yapılması hastanın yaşına, sepsis etkenine, klinik bulgulara ve hekimin deneyimine göre değişiklik gösterir. Santral sinir sistemi enfeksiyonuna işaret eden klinik bulguları olan her hastaya BOS incelemesi ve kültürü yapılması gerekir. Yenidoğan döneminde, süt çocuklarda ve küçük çocuklarda santral sinir sistemi enfeksiyonuna ait klinik bulgular her zaman belirgin olmadığı için bu yaş grubunda BOS incelemesi ve kültürü yapılmalıdır. Meningokoksemiti olan hastalarda menenjit klinik bulguları olmasa bile BOS incelemesi ve kültürü yapılmalıdır. Santral sinir sistemi enfeksiyonuna ait bulguları olmayan büyük çocuklarda BOS incelemesi yapılması gerekli değildir.

Bakteriyolojik olmayan incelemeler

Sepsis tanısını desteklemek, fokal enfeksiyon odağını belirlemek, sepsis sırasında oluşan metabolik bozuklukları saptamak, hastanın tedaviye yanıtını izlemek, sepsisin ağırlık derecesini belirlemek ve ortaya çıkan komplikasyonları değerlendirmek için çeşitli laboratuvar incelemelerin yapılması gerekir. Bu incelemelerden hangilerinin gerekli olduğu hastanın klinik durumuna göre belirlenmelidir.

Tam kan sayımı ve periferik yayma: Sepsis sırasında akut enfeksiyona bağlı olarak veya DIC nedeniyle gelişen hemolize bağlı olarak anemi gelişebilir veya hastada daha önceden her hangi bir nedene bağlı olarak anemi bulunabilir. Sepsiste lökositoz ve sola kayma beklenir. Nötrofillerin granüllerinde artış (toksik granülizasyon) ve daha seyrek olarak nötrofil sitoplazmasında vakuoller (toksik vaku-alizasyon) görülür. Sepiste lökositoz beklenmesine rağmen bazı hastalarda lökopeni olabilir ve lökopeni kötü prognoz işaretidir. Dissemine intravasküler koagülasyon olan hastalarda trombositopeni ve periferik yaymada fragmente olmuş eritrositler görülür.

Kan şekeri: Hipoglisemi özellikle küçük bebeklerde sepsis sırasında görülebilir, santral sinir sistemi hasarına engel olmak için hipogliseminin hızla düzeltilmesi gerekir. Bu nedenle sepsis düşünülen veya tanısı konulan her hastada kan şekerinin hızla değerlendirilmesi gerekir. Bazı hastalarda ise sepsis sırasında hiperglisemi görülür ve tedavi ile düzeltilmesi gerekli olabilir.

Arter kan gazları: Kan gazında oluşan değişim sepsisin evresine göre değişiklik gösterir. Sepsisin başlangıç aşamasında respiratuvar alkaloz görülür. İlerlemiş sepsiste metabolik asidoz gelişir ve asidozun ağırlığı sepsisin ağırlığı ile uyumludur. Terminal dönemde metabolik ve respiratuvar asidoz birlikte görülür.

Kan laktik asit düzeyi: Kan laktik asit düzeyi dolaşım bozukluğunun ağırlığını gösteren ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesine yardımcı olan bir incelemedir. Laktik asit düzeyi yaşla değiştiği için ölçülen değer hastanın yaşına göre değerlendirilmesi gerekir.

Akut faz yanıtının değerlendirilmesi: Sepsis erken dönem belirtileri çok spesifik değildir ve bir çok hastalıkla karışabilir. Akut faz yanıtının değerlendirilmesi hastada ciddi bir enfeksiyonun olup olmadığı ile ilgili bilgi verdiğinden hem sepsisin erken tanısında hem de tedaviye yanıtının izlenmesi açısından önemlidir (9). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin en sık kullanılan akut faz belirteçleridir. Akut faz belirteçleri spesifik olmamakla birlikte sepsiste yüksek çıkmaları beklenir. CRP ve prokalsitonin sepsisin başlangıcından 10-12 saat sonra yükselmeye başlar, ancak ESH yükselmesi daha geç dönemde ortaya çıkar. Bu nedenle akut faz yanıtı klinik bulguların zamanlaması ile birlikte değerlendirilmelidir. Sepsisin erken aşamasında yapılan tek bir ölçümde yüksek bulunmayabilir, ancak seri ölçümlerde yükselme tespit edilebilir. CRP ve prokalsitonin yüksekliğinin özgüllüğü ve duyarlılığı ESH göre daha yüksektir.

BOS incelemesi: Hangi hastalarda BOS incelemesi yapılması ve BOS kültürü alınması ile ilgili bilgiler yukarıda verilmiştir.

Akciğer grafisi: Sepsis düşünülen veya sepsis tanısı konan hastalara akciğer grafisi çekilmelidir. Akciğer grafisi birkaç açıdan önem taşır. Akciğer grafisi klinik muayenede fark edilmemiş bir enfeksiyon odağını gösterebilir. Septik şok tedavisinde sıvı desteği çok önemlidir, hastaya verilen sıvı miktarının izlenmesinde özellikle sıvı yüklenmesi olasılığı olduğunda kalbin boyutu ve akciğer damarlanması başlangıç akciğer grafisine göre değerlendirilir. Ayrıca septik şokta önemli bir komplikasyon olan ARDS'nin erken tanısında ve izlenmesinde başlangıç akciğer grafisi ile yapılan kıyaslama önemlidir.

İdrar incelemesi: İdrar incelemesi sepsis kaynağının üriner sistem olup olmadığının belirlenmesi için önemlidir. Ayrıca sepsis tanısı konan hastalarda saatlik idrar miktarının izlenmesi gerekir.

Biyokimyasal incelemeler: Sepsis sırasında fonksiyon bozukluğu gelişen organ/sistemlerin saptanması ve tedaviye yanıtın izlenmesi için biyokimyasal incelemelerin yapılması gerekir. Bu amaçla karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri, kan proteinleri ve kalsiyum düzeyine bakılması gerekir.

Kanama testleri: Dissemine intravasküler koagülasyon gelişip gelişmediğinin değerlendirilmesi için protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel trombin zamanı (aPTT), fibrinojen ve D-Dimer düzeylerinin ölçülmesi gerekir.

Kan grubu saptanması: Tedavide kan ürünleri desteği gerekebileceği için kan grubunun önceden belirlenmesi fayda sağlar.

EKG: Ritim bozukluğunu saptamak ve varsa tedavi etmek için EKG çekilmelidir. Sepsis tanısı konulan hastaların tümü yoğun bakım ünitesinde monitörize edilerek izlenmelidir.

Ekokardiyografi: Olanaklar uygunsa hasta başında yapılan seri ekokardiyografi incelemesi sıvı ve kardiyovasküler destek tedavisinin izlenmesi için yararlıdır (10).

Tedavi: Sepsis ve septik şok daha öncede belirtildiği gibi ölüm oranı yüksek olan bir durumdur. Ölüm oranını azaltan en önemli ve değişmez faktör erken tanı konulması ve erken dönem tedavisinin çok etkin bir şekilde yapılmasıdır (4). Antibiyotik ve destek tedavisi olmak üzere sepsis ve septik şok tedavisinin iki bölümü vardır (11). Antibiyotik tedavisi hastanın yaşı ve klinik özelliklerine göre ampirik olarak başlanır ve kültür sonuçlarına göre yeniden düzenlenir. Destek tedavisi temel yaşam desteğinde olduğu gibi hava yolu bakımı, solunum desteği, dolaşım desteği, metabolik bozuklukların tedavisi ve ortaya çıkan organ/sistem bozukluklarının düzeltilmesinden oluşur.

Monitörizasyon

Sepsis ve septik şok tedavisinde hastanın izlenmesi ve tedavinin yönlendirilmesinde monitörizasyon çok önemlidir. Septik şokta olan çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. Kalp hızı, EKG, solunum sayısı, noninvaziv olarak

kan basıncı ve oksijen satürasyonu monitörize edilmelidir. Başlangıç sıvı tedavisine yanıt veren hastada daha ileri monitörizasyona gerek yoktur. Sıvı ve inotrop-vazopressör ilaç tedavisine rağmen halen şok durumu süren hastalarda intraarteriyel kateter ve santral venöz kateter konarak invaziv arter kan basıncı, santral venöz basınç monitörize edilmeli ve santral venöz oksijen satürasyonu izlemi yapılmalıdır. Tedavi bu izlemelerin sonuçlarına göre yönlendirilmelidir. Bu izlemelerin sonucuna göre yönlendirilen tedaviye rağmen şok durumu düzelmeyen hastalarda hemodinamik parametreleri izlemek ve bunların sonucuna göre tedaviyi yönlendirmek için pulmoner arter kateterizasyonu düşünülmelidir.

Antibiyotik Tedavisi

Sepsiste antibiyotik seçimi çoğu kez ampirik olarak yapılır. Hastanın yaşı, enfeksiyonun kazanıldığı yer ve klinik bulgular bu seçimi etkiler. Kültür sonucu ve antibiyotik duyarlılık testi sonucuna göre antibiyotik tedavisi düzenlenir. Yenidoğan döneminde toplum kaynaklı sepsis tedavisinde ampisilin + aminoglikozid, sefotaksim(veya seftriakson) + ampisilin veya sefotaksim(veya seftriakson) + aminoglikozid başlangıç tedavisinde kullanılır. Yenidoğan döneminden sonra toplum kaynaklı sepsisin ampirik tedavisinde sefotaksim veya seftriakson tek başına yeterlidir. Eğer sepsise gram pozitif bir mikroorganizma ile oluşan veya etiyolojisi belli olmayan menenjit eşlik ediyorsa, bu durumda etkenin penisiline dirençli *S. pneumoniae* olma olasılığı nedeniyle tedaviye vankomisin eklenmesi gerekir. Hastane kaynaklı sepsiste veya altta sepsis oluşumuna yatkınlık yaratacak bir hastalığın varlığında antibiyotik seçimi hastanın yatığı ünitelerde görülen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve altta yatan hastalığın cinsine göre belirlenmelidir.

Destek Tedavisi

1. Hava yolu açıklığının sağlanması

Kritik tüm hastalıklarda olduğu gibi sepsis ve septik şokta ilk yapılacak işlemlerden birisi hava yolu açıklığının sağlanmasıdır. Hastanın bilinci açık ise hava yolu açıklığının sağlanması için ek bir işlem yapmaya çoğu kez gerek yoktur. Eğer gerekiyorsa solunum yolunda biriken sekresyonlar aspire edilir, hava yolu açıklığının daha rahat sağlanabilmesi için hastanın başına pozisyon verilir, bilinci bozuk ancak yeterli solunum aktivitesi bulunan hastalarda dilin geri kaçıp hava yolunu kapatmasını önlemek için "airway" konarak hava yolu açıklığı sağlanabilir. Bilinci bozuk ve kendi refleks mekanizmaları ile hava yolu açıklığını sağlayamayan veya kısa süre sonra böyle bir durumun gelişmesi beklenen hastalarda entübasyon ile hava yolu açıklığının sağlanması gerekir.

2. Solunum destek tedavisi

Septik şokta olan hastalarda kan gazları normal bile olsa doku düzeyinde oksijen eksikliği vardır. Bu nedenle sep-

tik şok tanısı konan hastaların tümüne mutlaka oksijen desteği verilmelidir. Ayrıca septik şokta solunum iş yükü artar, solunum kasları kardiyak atım hacminin önemli bir kısmını kullanır ve solunum kaslarının artmış oksijen tüketimi nedeniyle toplam oksijen tüketimindeki payı yükselir. Solunum kasları artmış iş yükü ve oksijen tüketimi nedeniyle önemli ölçüde laktik asit üretimine neden olur. Septik şoklu hastada hava yolu açıklığının sağlanmasına ve yeterli oksijen verilmesine rağmen solunum sıkıntısı varsa, hipoksemi ortaya çıkarsa, hipoventilasyon gelişirse, bilinç bozulması ortaya çıkarsa veya dolaşım destek tedavilerine rağmen dolaşım bozukluğu düzeltilemez ise solunum mekanik destekle sürdürülmelidir.

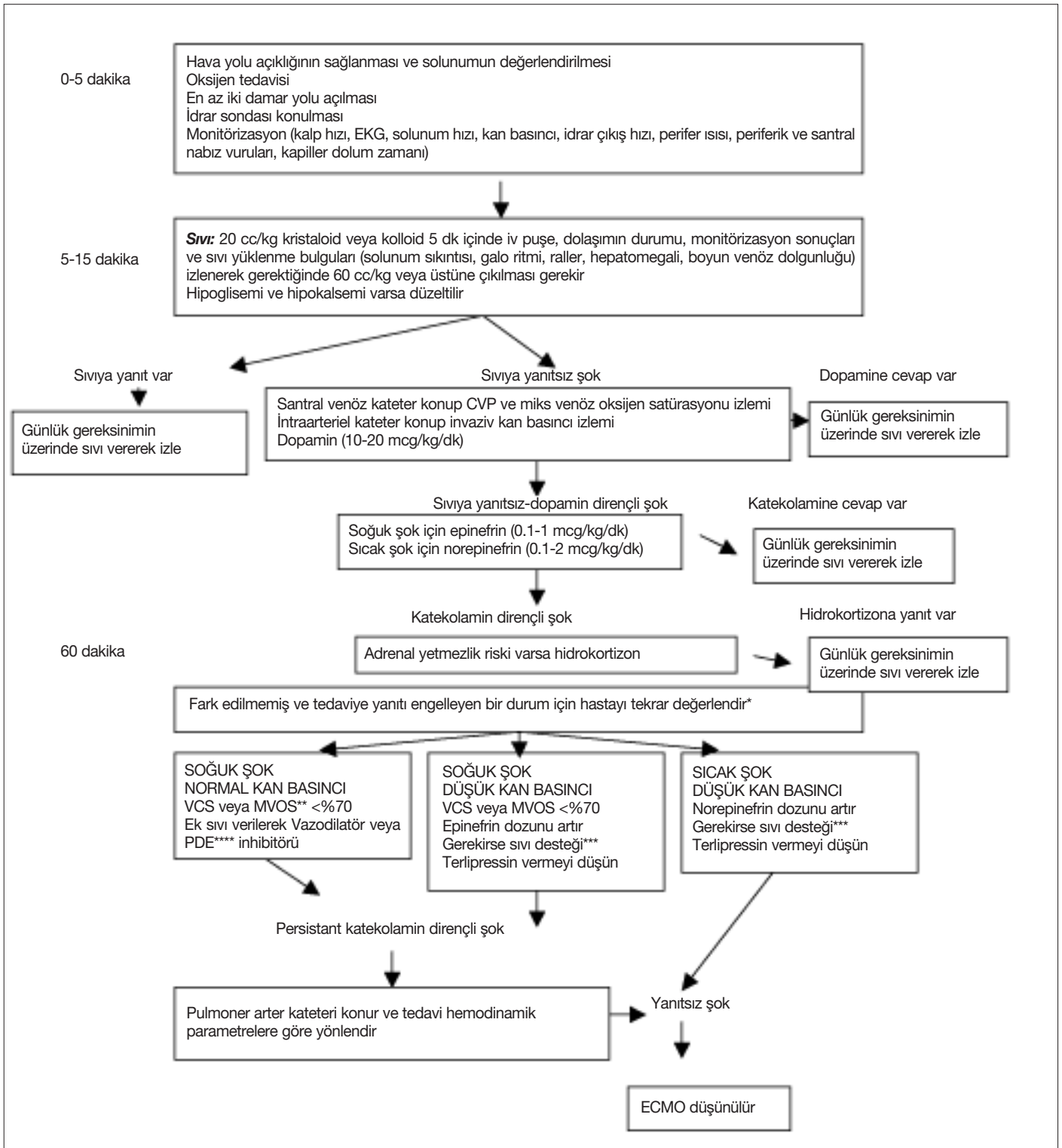
3. Dolaşım destek tedavisi

Septik şokta periferik vazodilatasyon sonucu kanın periferde göllenmesi ve endotel geçirgenliğinin artmasına bağlı damar içindeki sıvının doku aralığına kaçması sonucu dolaşan kan hacmi azalır. Aynı zamanda kalbin pompa gücü azalır bu da dolaşımın daha da bozulmasına yol açar. Septik şokta dolaşımın normale döndürülmesi intravasküler volümün ve kalbin pompa gücünün artırılması ile sağlanabilir. Dolaşımın normale döndürülmesinin gecikmesi ölüm oranında çok belirgin bir artışa yol açar, bu nedenle septik şokta dolaşım destek tedavisinin mümkün olduğunca acil ve yoğun verilmesi prognoz açısından çok önemlidir. Damar içi sıvı hacmini yerine koymak ve kısa sürede etkin bir dolaşım başlatmak için tedavinin ilk aşamasında yoğun ve oldukça önemli bir miktarda sıvı desteği gerekir. Dolaşım normale döndürüldükten sonra damar içi hacminin normal olarak kalmasını sağlamak için sıvı desteğini sürdürmek gerekir.

a- Sıvı tedavisi

Başlangıç sıvı tedavisi (Şekil 1)

Periferik dolaşımı bozuk ve/veya hipotansiyonu olan sepsisli hastalar yoğun bakım ünitelerinde izlenmelidir. Hastaların ateşi, vital bulguları ve periferik dolaşımaları yakından izlenmelidir. Kalp hızı, EKG, solunum hızı, kan basıncı ve oksijen satürasyonu izlemi için monitörize edilmelidir. En az iki damar yolu açılmalı ve idrar sondası konularak idrar çıkış hızı takip edilmelidir. Damar yolu açılmasında zorluk olduğunda, ilk 5 dakika içinde veya üç deneme sonucunda damar yolu açılmaz ise veya başlangıç değerlendirilmesinde hastanın durumundan dolayı damar yolu açılmayacağına karar verilse hemen intraosseöz yol açılmalıdır. İntravasküler sıvı hacminin artırılması için öncelikle kristaloidler, tercihen serum fizyolojik, kullanılır. Çocuklarda kolloid kullanımı ile başarılı sonuçlar alınmıştır, ancak kolloid kullanımının ARDS'ye yol açabileceği ile ilgili var olan teorik risk nedeniyle çocuklarda başlangıç sıvı tedavisinde kullanımı daha azdır. Kristaloidlerin kolloidlere veya kolloidlerin kristaloidlere göre daha üstün olduğu ile ilgili kesin bilgiler yoktur (12,13,14). Taze donmuş plazmanın hızlı verilmesi hipotansiyona neden olduğu için sıvı tedavisinde kesinlikle kullanılmamalıdır. Başlangıç sıvısı 20 mL/kg olacak şekilde 5-10 dakika içinde intravenöz olarak



Şekil 1. Septik şoklu hastada dolaşım destek tedavisi (yenidoğan dönemi sonrası) (11).

*Pnömotoraks, perikardial effüzyon, devam eden kanama, intraabdominal bir hastalık (peritonit, organ perforasyonu, perforate apandisit, ileus vs), fokal enfeksiyon, adrenal yetmezlik, hipotiroidi.

**Vena cava süperior veya Miks venöz oksijen saturasyonu

***Sıvı desteği dolaşımın durumu ve monitörizasyon sonuçları (kalp hızı, EKG, solunum hızı, kan basıncı, oksijen satürasyonu, idrar çıkış hızı, perifer ısı, periferik ve santral nabız vuruları, kapiller dolun zamanı, CVP, ortalama arter basıncı (MAP), MAP-CVP, miks venöz oksijen satürasyonu) ve sıvı yüklenme bulguları (solunum sıkıntısı, galo ritmi, raller, hepatomegali, boyun venöz dolgunluğu) izlenerek ayarlanır, Hb >10 g/dL ise kristaloid veya Hb <10 g/dL ise eritrosit süspansiyonu verilir.

**** Fosfodiesteraz inhibitörü

verilir, gerekirse verilen sıvı miktarı 60 mL/kg ve gerektiğinde bu değer de üzerine çıkarılır. Dolaşımın normale döndürmek için çoğu kez 40-60 mL/kg sıvı gerekir. Ancak bazı hastalarda verilen bu sıvı miktarı yeterli olmayabilir bu durumda ilk saat içinde 200 mL/kg gibi çok yüksek düzeylere çıkmak gerekli olabilir (11,15). Verilen sıvı miktarı oldukça yüksek olduğundan ve septik şokta miyokard fonksiyonu da bozulabildiğinden sıvı yüklenmesi açısından çok dikkatli olunması; galo ritmi, akciğerde krepitan raller, hepatomegali, boyun venöz dolgunluğu, solunum zorluğu ve ani öksürük ortaya çıkışı yönünden hasta yakından takip edilmelidir. Sıvı yüklenme bulgularının klinik olarak izlenmesinin yanında akciğer grafisi ile kalp boyutu ve akciğer kanlanmasının değerlendirilmesi, EKO ile kalp boşluklarının boyutu ve ventrikül fonksiyonlarının ölçümü sıvı tedavisini yönlendirmede yardımcı olacaktır. Septik şokta erken dönemde yüksek hacimde sıvı verilmesi ARDS ve beyin ödemi sıklığında artışa yol açmaz.

Başlangıç sıvı ve katekolamin tedavisi ile dolaşım bozukluğu düzelmemiş ise intraarteriel ve santral venöz kateter konulmalı bundan sonra verilecek sıvı hastanın klinik durumuna ve hemodinamik münitörizasyon izlemine [klinik olarak dolaşımın durumu, mental durum, sıvı yüklenme bulgularının olup olmaması, idrar çıkışı hızı (istenen değer: >1 mL/kg/saat), CVP, intraarteriel basınç, ortalama arter basıncı, vena kava süperior veya miks venöz oksijen saturasyonu (istenen değer: >%70), EKO değerlendirmesi, pulmoner arter kateterizasyonu] göre düzenlenir (11,15). Bu aşamada hastanın hemoglobin değeri 10 mg/dL ve üzerinde ise sıvı tedavisi için kristaloidler tercih edilir. Hastanın hemoglobin değeri 10 mg/dL altında ise eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılır.

Başlangıç sıvı tedavisinde amaç hastanın damar içi hacmini arttırmak ve dolaşımı hızla normale döndürmektir. Başlangıç sıvı tedavisi ile dolaşım normale döndükten sonra kapiller geçirgenliğindeki artışına bağlı olarak damar içindeki sıvının doku aralığına kaçışı sürer. Bundan dolayı

birkaç gün boyunca hastanın sıvı ihtiyacı devam eder. Başlangıç tedavisinden sonra eğer dolaşım normale dönmüş ise normal günlük gereksinimin 2 katı miktarında sıvıya (%10 dekstroz ile sulandırılmış %0.45 NaCl) başlanması kalp hızı, kan basıncı, periferik dolaşım ve idrar miktarı izlenerek verilen sıvı hacminin yeniden ayarlanması gerekir. Hastanın dolaşımı stabil hale gelince verilen sıvı miktarı azaltılmalıdır.

Sepsis olan fakat dolaşım bozukluğu bulunmayan hastalar dolaşım yetmezliği riskine sahip olduklarından başlangıçta günlük gereksinimin 1.5-2 katı sıvı (%10 dekstroz ile sulandırılmış %0.45 NaCl) verilmesi ve hastanın dolaşımının yakından izlenmesi gerekir. Hastanın klinik durumunda düzelme olduğunda verilen sıvı miktarı azaltılmalıdır.

b- Farmakolojik dolaşım destek tedavisi (Şekil 1)

Vazopressör etkili ilaçlar

Septik şokta kullanılan vazopressör ilaçlar dopamin, epinefrin, norepinefrin, vazopressin veya vazopressin analogları ve anjiotensindir (16). Vazopressör olarak sıklıkla ilk tercih dopamindir. Periferik vasküler direncin düşük olduğu hiperdinamik sıcak şokta ilk seçenek olarak norepinefrin de kullanılmaktadır. Hipodinamik soğuk şokta ise ilk seçenek olarak düşük doz epinefrin kullanılabilir. Dopamine yanıt alınmayan soğuk şokta epinefrin sıcak şokta norepinefrin dopamine ek olarak verilir. Dopamin ve epinefrin/norepinefrin cevapsız şokta yeni olarak uzun etkili vazopressin analogu olan terlipressin kullanılmaktadır (17-19). Terlipressinin pediatrik kullanımı azdır, optimal pediatrik dozu tam belli değildir. Hem bolus hem de infüzyon biçiminde kullanılmaktadır. Tablo 1'de literatürde kullanılan terlipressin doz aralığı verilmiştir. Terlipressin, katekolamin ile dolaşım bozukluğu düzeltilemeyen hipotansif hastalarda (katekolamin dirençli şok) kurtarma tedavisi olarak ve aritmi veya iskemi gibi katekolamin yan etkisi görüldüğü durumlarda kullanılmaktadır. Terlipressine bağlı vazokonstriksiyon distal iskemiye yol açabildiğinden dikkatli olunmalıdır (20). Distal iskemi, dolaşım bozukluğu için yüksek doz ka-

Tablo 1. Dolaşım destek tedavisinde kullanılan ilaçlar (16,19,25,26)

İlaç	Etki yeri	Etki mekanizması	Kullanım dozu
Dopamin	Dopamin, β, α (yüksek dozda)	Kronotrop, İnotrop, Vazokonstriksiyon	5-10 mcg/kg/dk (inotrop) 10-20 mcg/kg/dk (vazopressör)
Dobutamin	β	Kronotrop, İnotrop, Vazodilatasyon	5-20 mcg/kg/dk
Epinefrin	β, α (yüksek dozda)	Kronotrop, İnotrop, Vazokonstriksiyon	0,1-0,3 mcg/kg/dk (inotrop) 0,3-2,0 mcg/kg/dk (vazopressör)
Norepinefrin	α, β	Vazokonstriksiyon, Kronotrop, İnotrop	0,05-2 mcg/kg/dk
Milrinon	Fosfodiesteraz inhibitörü	Kronotrop, İnotrop, Vazodilatasyon	Yükleme: 50-75 mcg/kg (10-60 dk) İnfüzyon 0,25-1 mcg/kg/dk
Vazopressin	V_1 damar reseptörü	Vazokonstriksiyon	0,0002-0,002 U/kg/dk
Terlipressin	V_1 damar reseptörü	Vazokonstriksiyon	7-20 mcg/kg/doz 4-12 saatte bir bolus veya 2.6-10-20 mcg/kg/saat sürekli infüzyon
Nitroprussid	Nitrik oksit, düz kas gevşemesi	Vazodilatasyon	0,05-8 mcg/kg/dk

tekolamin kullanan hastalarda dolaşım bozukluğunu düzeltmek için katekolamin tedavisine terlipressin eklenmesi ile veya meningokoksemi gibi distal iskemi oluşturan hastalıklarda terlipressin kullanılması durumunda daha belirgin olabilir. İdrar miktarında azalma, rabdomiyoliz, hiperpotasemi ve hiperbilirubinemi terlipressin kullanımı ile ilişkilendirilmiş diğer yan etkilerdir. Başlangıç dozunun düşük tutulması ve hasta yakından gözlenerek doz artımına gidilmesi daha güvenli bir yaklaşımdır. Vazopressör ilaç tedavisine yanıt kalp hızı, kan basıncı, periferik dolaşım ve idrar miktarı ile izlenir.

İnotrop etkili ilaçlar

Dobutamin, orta doz dopamin, epinefrin ve fosfodiesteraz inhibitörleri (milrinon ve amrinon) septik şokta kullanılan inotrop ilaçlardır. Bir yaşından küçük çocukların dobutamine yanıtı azdır. Dopamin ve dobutamine yanıt vermeyen şokta inotrop olarak epinefrin tedaviye eklenir. Dopamin-dobutamin ve epinefrine yanıt vermeyen soğuk şokta kan basıncı normal olan hastalarda milrinon (böbrek fonksiyonları bozuk olanda kullanılmaz) veya amrinon (karaciğer fonksiyonları bozuk ise kullanılmaz) tedaviye eklenir. Fosfodiesteraz inhibitörlerinin kalpte inotrop ve kronotrop etkileri yanında periferik vazodilatasyon yapıcı etkileri vardır. Bu ilaçlar yükleme dozunun ardından sürekli infüzyon şeklinde kullanılırlar. Yükleme dozunun takiben kan basıncını düşürebilirler. Kan basıncındaki bu düşüşü engellemek için ek sıvı verilmesi gerekir. Sempatomimetik etkili ilaçların kullanım süreleri uzadıkça reseptörlerde olan azalma (down-regulation) nedeniyle etkinlikleri azalır. Fosfodiesteraz inhibitörlerinin kullanılması sempatomimetik ilaçların etkilerindeki bu azalmayı önler.

Vazodilatör etkili ilaçlar

Septik şok tedavisinde kullanılan vazodilatör etkili ilaçlar fosfodiesteraz inhibitörleri, nitroprussid ve nitrogliserindir. Nitroprussid ve nitrogliserinin yarı ömrü çok kısadır ve infüzyon durulunca etkileri hemen kaybolur. Vazodilatör ilaçlar dopamin ve epinefrin kullanımına rağmen şok durumu devam eden kan basıncı normal hastalarda kullanılırlar. Aynı amaçla fosfodiesteraz inhibitörleri de kullanılabilir.

4. Steroid tedavisi

Septik şokta rölatif adrenal yetmezlik geliştiği ve bunun da sıvı ve katekolamin tedavisine yanıtı şok durumuna neden olduğu ile ilgili bilgiler vardır (21). Bu nedenle sıvı ve katekolamin tedavisine yanıt vermeyen hipotansif, hipodinamik soğuk şokta hidrokortizon kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle daha önceden uzun süreli steroid kullanmakta olan, purpura fulminans tablosu bulunan, hipofiz veya adrenal bezi ile ilgili hastalığı bulunan sıvı ve katekolamin tedavisine yanıtı şokta hipotansif, hipodinamik soğuk şokta stres dozunda (1-2 mg/kg intravenöz puşe ardından 2 mg/kg/gün infüzyon) veya şok dozunda (50 mg/kg intravenöz puşe ardından 50 mg/kg/gün infüzyon) hidrokortizon verilmelidir.

5. Hemoglobin konsantrasyonu

Hemoglobin konsantrasyonu oksijen taşıma kapasitesini belirleyen en önemli faktördür. Septik şokta hemoglobin

değerinin ideal düzeyinin ne olduğu ile ilgili veri yoktur. Çocuğun kendi yaş grubuna göre ideal olan hemoglobin düzeyinin sağlanması mantıklı bir yaklaşımdır. Hemoglobin değerinin 10 mg/dL altına düşmesine izin verilmemeli ve gerekirse eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmalıdır (22).

6. Metabolik bozuklukların tedavisi

Hipoglisemi ve hiperglisemi

Sepsis ve septik şokta özellikle yenidoğanlar ve küçük bebeklerde hipoglisemi sık görülmektedir. Hipoglisemi kalıcı santral sinir hasarına neden olabileceği için septik şokta olan hastalarda kan glukoz düzeyine hemen bakılmalı ve hipoglisemi saptanırsa hızla düzeltilmelidir. Ayrıca sepsis ve septik şok tedavisi sırasında kan glukoz seviyesi izlenmelidir. Hiperglisemi septik şokta istenmeyen bir durumdur, idrarda glukoz atılımına neden olan hiperglisemi saptanırsa sıvı içeriğinin düzenlenmesi ve gerekirse insülin kullanılarak düzeltilmelidir (23).

Hipokalsemi

Hipokalsemi kalp fonksiyonlarını negatif olarak etkilediği için hipokalsemi saptandığında intravenöz kalsiyum tedavisi ile düzeltilmelidir.

Metabolik asidoz

Septik şokta laktik asit artışına bağlı olarak metabolik asidoz ortaya çıkar. Asidoz ancak etkin bir dolaşım sağlanarak düzeltilebilir. Asidozun bikarbonat verilerek düzeltilmesi ile ilgili fikir birliği yoktur. Bikarbonat verilmesi yararlı olabileceği gibi laktik asit düzeyini daha da artırarak zararlı olabilir (24). Ayrıca sepsisli hastalara ciddi metabolik asidoz varlığında bile sodyum bikarbonat verilmesinin düşünlmesi önerilmekle beraber, sodyum bikarbonat ile asidozun düzeltilmesinin hemodinami üzerinde olumlu bir etkisi gösterilememiştir (25). Dolaşım bozukluğu ile birlikte ciddi metabolik asidoz varlığında (<pH:7,1) bikarbonat kullanılacak ise 1-2 meq/kg/doz yarım-bir saat içinde bir kez veya birkaç saat aryla iki kez infüzyonla verilmeli, infüzyon bitiminde alınan kan gazında asidozda düzelmeye gözlenmez veya kötüleşme olursa devam edilmemelidir.

7. Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)

Septik şoklu hastalarda DIC sık görülen bir durumdur. DIC tanısı PT, PTT, fibrinojen ve D-dimer ölçümü ile konur. DIC tedavisi ve tedavinin yoğunluğu hastanın dolaşım bozukluğu durumuna göre ayarlanır. Dolaşımı bozuk hastalarda PT ve PTT düzeyleri normal olsa bile D-dimer düzeyi yüksek ise DIC tedavi edilmelidir. DIC taze donmuş plazma infüzyonu ve trombosit süspansiyonu transfüzyonu ile tedavi edilir. Arter trombozu olan hastalarda ek olarak heparin veya düşük doz heparin kullanılır. Durumu iyiye giden, dolaşım bozukluğu düzelmiş, kanaması olmayan hastalarda tek başına PT ve PTT ölçümünün uzun olması durumunda DIC tedavisini sürdürmeye gerek yoktur.

III. Organ yetmezliklerinin tedavisi

Akut respiratuvar distres sendromu, böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği septik şokta görülen komplikasyonlardır. Bu durumda her bir komplikasyonun uygun olarak tedavisi gerekir.

VI. Deneysel ve diğer tedaviler

Aktive protein C erişkin septik şoklu hastalarda mortaliteyi azalttığı ile ilgili ilk çalışma sonuçlarından sonra kullanılmaya başlanmıştır ancak etkinliği konusunda henüz kesin bilgiler oluşmamıştır. Çocukluk yaş grubunda septik şokta aktive protein C kullanımının yararlı olup olmadığı konusunda çalışmalar sürmektedir, henüz rutin olarak kullanımı için yeterli veri yoktur (27,28).

TNF inhibitörleri, IL-1 inhibitörleri, bakterisidal permeabilite artırıcı faktör, antitrombin III ve endotoksin inhibitörü (HA-1A) kullanımının yararlı olduğunu gösteren veri yoktur (29). İntravenöz immün globulin kullanımının yararı olmadığı gösterilmiştir (30). Nitrik oksit inhibitörleri deneme aşamasındadır. Vücut dışında kanın bir membrandan geçirilerek oksijenizasyonu ve vücut dışına alınan kanın bir pompa aracılığı ile dolaşıma geri verilmesi esasına dayanan bir tedavi biçimi olan ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) sıvı ve katekolamin tedavisine yanıt vermeyen hastalarda bazı merkezler tarafından kullanılmaktadır.

Kaynaklar

1. DuPont HL, Spink WW. Infections due to Gram-negative organisms: An analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958-1966. *Medicine* 1969; 48: 307-32.
2. Stoll BJ, Holman RC, Schuchat A. Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994. *Pediatrics* 1998; 102:e18.
3. 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: 695-701.
4. 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; 112:793-9.
5. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: S3-S5.
6. Kaplan S. Bacteremia and septic shock. In: Long SL, Pickering LK, Prober GC eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease* 2nd ed., New York, Churchill Livingstone, 2003: 810-25.
7. Munford RS. Sepsis, severe sepsis and septic shock. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Disease*, 6th ed. Philadelphia, Curcill Livingstone, 2005: 906-26.
8. Stormorken A, Powell KR. Sepsis and septic shock. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds., *Nelson Text Book of Pediatrics* 17th ed. Philadelphia, Saunders, 2004; 46-850.
9. Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Neiteo M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: A comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:190-5.
10. Pershad J, Myners S, Ploumant C, Rosson C, Elam K, Wan J, Chin T. Bedside limited echocardiography the emergency physician is accurate during evaluation of critically ill patient. *Pediatrics* 2004; 114: e667-e71.
11. Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30: 1365-78.
12. 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: 204-13.
13. Sparrow A, Hedderley, Nadel S. Choice of fluid resuscitation of septic shock. *Emerg Med J* 2002; 19: 114-6.
14. Wills B, Dung NM, Loan HaT, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Eng J Med* 2005; 353: 877-89.
15. Geneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory septic shock. *Pediatrics* 1998; 102:e19, (<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/e19>)
16. Tabbutt S. Heart failure in pediatric septic shock: Utilizing inotropic support. *Crit Care Med* 2001; 29: S231-S6.
17. Matok I, Vard A, Efrati O, Rubinshtein M, Vishne T, Leibovitch L, Adam M, Barzliay Z, Paret G. Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension due to septic shock in children. *Shock* 2005; 23: 305-10.
18. Holmes CL, Walley KR. Vasopressin in the ICU. *Curr Opin Critical Care* 2004; 10:442-8.
19. Michel F, Thomachot L, David M, et al. Continuous low-dose infusion of terlipressin as a rescue therapy in meningococcal septic shock. *Am J Emerg Med*. 2007; 25: 863.e1-2.
20. Berg RA. Along-acting vasopressin analog for septic shock: Brilliant idea or dangerous folly? *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:188-9.
21. Pizarro CF, Eduardo JT, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33: 855-9.
22. Maar SP. Emergency care in pediatric septic shock. *Pediatric Emergency Care* 2004; 20: 617-24.
23. Branco RG, Celiny P, Piva Jp, et al. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 470-2.
24. Cariou A, Vinsonneau C, Dhainaut JF. Adjunctive therapies in sepsis: An evidence based review. *Crit Care Med* 2004; 32: S562-S70.
25. American Academy of Pediatrics, American Heart Association. *Fluid therapy and medications for shock and cardiac arrest. PALS provider manual* 2002:127-53.
26. Vasudevan A, Lodha R, Kabra SK. Vasopressin infusion in children with catecholamine-resistant septic shock. *Acta Paediatr*. 2005; 94: 380-3.
27. Mart-Carvajal A, Salanti G, Cardona AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18: CD004388.
28. Kylat RI, Ohlsson A. Recombinant human activated protein C for severe sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: CD005385.
29. Kirch EA, Giroir BP. Improving the outcome of septic shock in children. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 253-8.
30. Parker MM, Hazelzet JA, Carcillo JA. Pediatric considerations. *Crit Care Med* 2004; 32: S591-S4.