



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SEPSİS VE SEPTİK ŞOK TANILI HASTALARDA
CRP-ALBÜMİN-LENFOSİT İNDEKSİ
VE VAZOAKTİF İNOTROPİK
SKOR KARŞILAŞTIRMASI

Dr. Fatma Yazıcıoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SEPSİS VE SEPTİK ŞOK TANILI HASTALARDA
CRP-ALBÜMİN-LENFOSİT İNDEKSİ
VE VAZOAKTİF İNOTROPİK
SKOR KARŞILAŞTIRMASI

Dr. Fatma Yazıcıoğlu

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gürkan Atay

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında, her ayrıntısıyla canı gönülden ilgilenen, bütün işlerinin arasında her zaman bana vakit ayıran, her adımında büyük destek olan, tezimde çok büyük emek sahibi Doç.Dr. Gürkan Atay'a

Çocuk yoğun bakım ünitesi'nde ve tez sürecinde her daim incelikle, güzellikle ve bütün akademik birikimiyle yanımda olan Doç. Dr. Seher Erdoğan'a

Öğrencisi olmaktan her daim gurur duyduğum sadece bir hoca değil aynı zamanda sınırsız bilgi birikimi, klinik yönetimi, hekimlik öngörüsü, çalışma azmi ve akademik kariyeriyle büyük bir ilham ve güç kaynağı olan değerli hocam Prof. Dr. Betül Sözeri'ye

Muhteşem becerisi, bilgi birikimi, duruşu ve hekim kimliğiyle her zaman örnek aldığım,

her konuda eğitim almaktan ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum yenidoğan yönetimini sevdiren, her daim destekleyen, anlayan hocam Prof. Dr. İlke Mungan Akın'a

Hastalarını bütün kalbiyle ve tüm fedakarlığıyla destekleyen, yöneten, büyüten ve hekimlik sanatını 7/24 yorulmadan sanatkarca devam ettiren hocam Prof. Dr. Taliha Öner'e

Hasta spektrumunun en ucundaki, en umutsuz hastaları incelikle, ısrarla vazgeçmeden tedavi eden, hastamı kendi yakını gibi sahiplenen kocaman bir hematoonkoloji kliniğini fedakarlıkla devam ettiren hocam Prof. Dr. Suar Çakı Kılıç ve Uzm. Dr. Begüm Şirin Koç ve Uzm. Dr. Gizem Zengin Ersoy'a

Her daim bir abla gibi yanımda olan akıl veren, önemseyen ve doğruya yönlendiren Dr. Öğr. Üyesi Sevgi Akova'ya

Tanıdığım en güzel kalpli ve fedakar insanlardan olan Çocuk yoğun bakım ünitesi'nde ve her konuşmamızda azmi, bilgisi ve güzel kalbiyle destek Uzm. Dr. Ceren Tuğrul'a

Bu çok zorlu yolda yolumu kolaylaştıran ve güzelleştiren, asistanlığın tek ve en iyi yanı olan muhteşem becerikli, çocuk acil fatihi ve iyi kalpli eş kıdemlerim canım Dr. Halime Kurt başta olmak üzere, Dr. Gül Fidan Çekirge, Dr. Gamze Ünal, Dr. Ezgi Aslan Özbay ve Dr. Mahmut Seyfettin Öz'e

Tezimin en zor günlerinde ve asistanlık sürecinde bana çok yardımcı olan asistan arkadaşlarım Dr. Dilara Kurt, Dr. Merve Çelik ve Dr. Mücahit Bulut’a

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nin bütün fedakar hemşireleri, sekreterleri ve personellerine

Bana inanan ve bana öğrenmeyi sevdiren içimdeki ışığı söndürmeyip güçlendiren ilk öğretmenim Melahat Özdemir’e

Beni ve içindeki küçük kız çocuğunu asla büyütmeyen, hayatımın her adımında daima yanımda ve en büyük destekçim olan, bütün akademik başarılarımın bir numaralı sebebi ve sorumlusu dünyanın en fedakâr ve merhametli annesi Annem Münire Almalı’ya

Beni bir kız çocuğu olarak toplumun yargılarından uzak, kendi etik ve ahlak değerlerine sadık, dik başlı ve başı dik yetiştiren, iyi bir doktor olmam ve en iyi eğitimi almam için daima çabalayan Babam Erol Yazıcıoğlu’na

Beni belki uzaktan belki yakından ama en güçlü alkışlayan, bana inanan ve güç olan amcam Tarkan Yazıcıoğlu’na ve yengem Sevgi Yazıcıoğlu’na

Sahip olduğum en büyük zenginlik ve en büyük gücüm, kalbim olan kardeşlerim Zehra Doğan ve Saliha, Sevde Zülal, Muhammed Salih, Ömer Faruk Yazıcıoğlu’na

Beni bu yola kendiyle sürükleyen ve bütün zor süreçlerimde yanımda olan kader ortağım bütün çocukluğum ve dünyanın en merhametli, akıllı selim insanları olan kuzenlerim Dr. Esranur Kargın, Büşranur Kargın’a ve canım anneleri Yıldız Kargın’a

Hep en büyük destekçim ve dert ortaklarım olan beni anlayan, korumaya çalışan iyi günlerimle benim kadar mutlu olan amcalarım Yunus Emre Yazıcıoğlu ve Sezer Yazıcıoğlu’na

Beni en içten, en saf hislerle en başından sevip destekleyen canımın içi ve çocukluğumun en güzel anıları olan dayım İsmail Almalı yengem Zehra Almalı ve kuzenlerim Sena, Ebrar,

Ahsen Almalı’ya

Beni (bed)duasıyla doğunun en ücra köşelerinden birinde, köyümde zorunlu hizmete başlatan, hayatımın en güzel ve fantastik anılarının mimarı, öğrencilik hayatımdan itibaren hep yanımda ve destekçim olan, en zor günlerimin ve askeri operasyonlarımın ortağı dayım Mehmet Almalı’ya

Ben kenarda köşede duran bir öğrenciyken benim yanımda olan ve kimse sormazken nasıl olduğumu soran güzel kalpli Gülay Behramşadioğlu'na

0 noktasına ulaşmaya çalışırken eksi derinlerde yanımızda olan her daim iyi niyetli, anlayışlı ve büyük destekçi olan abim Fatih Doğan'a

Ömrümün bütün kışlarında ve en güzel yıllarında yanımda olan hayatıma sanat, dostluk, güzellik ve incelik katan Feyzanur Demir'e

İlk günden hep tanışır gibi hissettiğim ve hep çok sevdiğim dünyalar güzeli yol arkadaşım Ayşenur Kıratlı'ya

Dünyanın en güzel güncçekleri ve umudum, kitabımın en güzel sayfaları olan yeğenlerim Feride Rana Doğan ve Mustafa Cemil Doğan'a

Sonsuz Teşekkürlerimle...

Dr. Fatma Yazıcıoğlu
İstanbul - 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	vi
TABLolar.....	ix
ŞEKİLLER.....	x
GRAFİKLER	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TARİHÇE	2
2.2. SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ	4
2.3. SEPSİS ETİYOLOJİSİ	6
2.4. SEPSİS TANISI VE KRİTERLERİ	8
2.4.1. Sepsis 1 (1991) Tanımı ve Kriterleri.....	9
2.4.2. Sepsis 2 (2001) Tanımı ve Kriterleri.....	10
2.4.3. Sepsis 3 (2016) Tanımı ve Kriterleri.....	12
2.4.4. Phoenix Sepsis Kriterleri	16
2.5. SEPSİS PATOFİZYOLOJİSİ	18
2.6. SEPSİS İLİŞKİLİ ORGAN BOZUKLUKLARI	23
2.6.1. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)	23
2.6.2. Akut Böbrek Hasarı.....	24
2.6.3. Kardiyak Disfonksiyon	24
2.6.4. Sepsis ile İlişkili Nörolojik Bozukluklar.....	24
2.6.4.1. Sepsis İlişkili Ensefalopati.....	24
2.6.4.2. Kritik Hastalık Polinöropatisi ve Miyopati.....	25
2.6.4.3. Sepsis İlişkili Koagülopati	25
2.7. SEPSİSTE İMMUNGLOBULİNLERİN ROLÜ	27
2.8. PEDİATRİK SEPSİSTE KULLANILAN SKORLAMA SİSTEMLERİ ...	28
2.8.1. PRİSM-3 Skoru	28
2.8.2. PIM-3 Skoru	29

2.8.3. PELOD-2 Skoru	31
2.8.4. CRP-Albümin-Lenfosit İndeksi (CALLY).....	34
2.8.5. VAZOAKTİF İNOTROPİK SKOR (VİS)	38
2.8.5.1. Vazoaktif İlaç Tanımı ve Kullanım Amaçları.....	40
2.9. PEDİATRİK SEPSİS VE SEPTİK ŞOKTA YÖNETİM	45
2.10. SEPSİS VE BİYOBELİRTEÇLER	53
2.10.1. Prokalsitonin	54
2.10.2. C-Reaktif Protein (CRP).....	56
2.11. SEPSİSTE KULLANILAN DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ	62
2.12. SEPSİSTE YENİ YAKLAŞIMLAR	63
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	65
4. BULGULAR.....	68
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇLAR	96
7. KAYNAKÇA.....	98

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACCP	: American College of Chest Physicians (Amerikan Göğüs astalıkları Koleji)
AKI	: Acute Kidney Injury, Akut Böbrek Hasarı
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Kan Üre Azotu
CIM	: Critical Illness Myopathy Kritik Hastalık Miyopatisi
CIP	: Critical Illness Polyneuropathy, Kritik Hastalık Polinöropatisi
CRP	: C Reaktif Protein
CALLY	: CRP-Albumin Lenfosit
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECMO	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
ER	: Endoplazmik Retikulum
FiO2	: Fraction of Inspired Oxygen, Solunan Oksijen Fraksiyonu
GKS	: Glasgow Koma Skalası
HB	: Hemoglobin
HIV	: Human Immunodeficiency Virus, İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HCT	: Hematokrit
HFNC	: High Flow Nasal Cannula
HMGB1	: High Mobility Group Box 1
IFN-γ	: Interferon-gamma
IG	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1β	: İnterlökin-1 beta

IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8 (diğer adıyla CXCL8)
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
IPSCC	: Uluslararası Pediatrik Sepsis Konsensüs Konferansı
IS	: İnotrop Skor
IVIG	: İntravenöz İmmunglobulin
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LYM	: Lenfosit
MAP	: Ortalama arter basıncı
MRSA	: Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus, Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus
MS	: Milattan Sonra
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MV	: Mekanik Ventilasyon
miRNA	: MikroRNA
Mmol	: Milimol
Mm³	: Milimetreküp
MÖ	: Milattan Önce
NEU	:Nötrofil
NET	: Neutrophil Extracellular Traps
NIMV	: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
NK	: Doğal Katil Hücre
NO	: Nitrik Oksit
NLR	: Nod-benzeri Reseptörler
PAI-1	: Plazminojen Aktivitör İnhibitörü-1
PAMP	: Pathogen-Derived Molecular Patterns, Patojenle İlişkili Moleküler Desenler
PCT	: Prokalsitonin
PELOD	: Pediatrik Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru
PIM-3	: Pediatric Index of Mortality 3 Skoru
PLT	: Trombosit
PRISM	: Pediatrik Mortalite Risk Skoru

PRR	: Model Tanıma Reseptörleri
PT	: Protrombin Zamanı
PTX3	: Pentraxin 3
ProADM	: Proadrenomedullin
SARS-CoV-2	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2
SBÜ	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SCCM	: Society of Critical Care Medicine (Kritik Bakım Tıbbı Derneği)
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SIC	: Sepsis-Induced Coagulopathy, Sepsise Bağlı Koagülopati
SOFA Skoru	: Sequential Organ Failure Assessment, Sekansiyel (Sıralı) Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru
SSC	: Surviving Sepsis Campaign, Sepsisten Sağkalım Kampanyası
SVK	: Santral Venöz Katater
TCR	: T cell receptor
TF	: Tissue Factor, Doku Faktörü
TLR	: Toll-benzeri Reseptörler
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü-alfa
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
TREM-1	: Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
qSOFA	: Quick SOFA, hızlı SOFA
suPAR	: Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor
ÇYBÜ	: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
İViG	: İntravenöz İmmünglobulin
ViS	: Vazoaktif İnotrop Skor
ViS max	: ViS maksimum
WBC	: White Blood Cell, Beyaz Kan Hücresi
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR

Tablo 1: PRISM-III Skoru ve Tahmini Mortalite	29
Tablo 2: PIM-3 Skoru Parametreleri	30
Tablo 3: PIM-3 Skoru ve Tahmini Mortalite	31
Tablo 4: PELOD-2 Skoru Parametreleri ve Puanlaması	32
Tablo 5: Pelod-2, PIM-3, PRISM-3 Skoru Karşılaştırması	33
Tablo 6: Reseptör Etkileri Tablosu	41
Tablo 7: Vazoaktif İlaç Dozları Tablosu	44
Tablo 8: Vazoaktif İlaç Etkileri ve Doz Aralığı Tablosu	44
Tablo 9: Prokalsitonin Seviyesi Değerlendirme	55
Tablo 10: Hastaların Cinsiyet ve Komorbidite Dağılımı	68
Tablo 11: Hastaların Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Yeri Dağılımı.....	69
Tablo 12: Hastaların Uygulanan Solunum Desteklerine Göre Dağılımı.....	69
Tablo 13: Yoğun Bakım Kalış Süresi ve Skorlar Tablosu.....	70
Tablo 14: Laboratuvar Bulguları ve Vücut Ağırlığı Dağılımı	71
Tablo 15: Enfeksiyon Bulgularına İlişkin Özellikler	72
Tablo 16: Yaş, Mekanik Ventilator Gün Sayısı ve YBÜ Yatış Süresi ile Laboratuvar Parametreleri ve CALLY İndeksi Korelasyonu.....	74
Tablo 17: Skorlar ile Laboratuvar Parametreleri ve CALLY İndeksi Korelasyonu .75	
Tablo 18: Cinsiyete Göre Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	76
Tablo 19: Altta Yatan Hastalığa Göre Değerlendirmeler	77
Tablo 20: Solunum Desteği Uygulamaları ile Laboratuvar Parametreleri Karşılaştırılması	78
Tablo 21: Sepsis, Septik Şok Gruplarının Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	79
Tablo 22: Hastaların Prognoza Göre Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	79
Tablo 23: Mortaliteye Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi.....	80
Tablo 24: Albümin, Laktat ve VİS max, CALLY İçin ROC Analizi Sonuçları.....	82

ŞEKİLLER

Şekil 1:Hastalara Uygulanan Antimikrobiyal Tedavilerin Dağılımı 73



GRAFİKLER

Grafik 1: Ekstrakorporeal Tedavi Grafiği.....	70
Grafik 2: Enfeksiyon Etmenleri Dağılımı	72
Grafik 3: Destek Tedaviler ve Dağılımları	73
Grafik 4: Albümin için ROC Eğrisi.....	80
Grafik 5: Laktat Düzeyi İçin ROC Eğrisi	81
Grafik 6: Vis max için ROC Eğrisi	81
Grafik 7: CALLY İndeksi İçin ROC Eğrisi	82



ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, çocuk yoğun bakım ünitesinde sepsis ve septik şok nedeniyle izlenen hastalarda C-reaktif protein (CRP), albümin ve lenfosit düzeylerinden hesaplanan CRP-Albümin-Lenfosit İndeksi'nin (CALLY) mortalite üzerindeki prognostik değerini incelemek ve bu indeksi Vazoaktif İnotropik Skor (VIS) değeri ile karşılaştırılarak mortalite öngörüsündeki etkinliğini değerlendirmektir. Çalışma, pediatrik sepsis ve septik şok hastalarında prognostik biyobelirteçlerin klinik kullanımına yönelik yeni bir yaklaşım sunmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmada, pediatrik yoğun bakımda sepsis ve septik şok tanısıyla izlenen hastalarda CRP-Albümin-Lenfosit İndeksi (CALLY indeksi) ile Vazoaktif İnotrop Skorun (VIS) mortalite öngörüsündeki etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2023 - 15 Eylül 2024 tarihleri arasında yürütülmüş ve hasta dosyalarından demografik, klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak toplanmıştır. Sepsis ve septik şok tanıları Surviving Sepsis Campaign 2021 kriterlerine göre yapılmış, PRISM, PELOD ve pSOFA skorları hesaplanmıştır. İstatistiksel analizlerde parametrik olmayan testler, ROC eğrisi analizi ve lojistik regresyon kullanılmış, anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Bu retrospektif çalışmada, sepsis ve septik şok tanısıyla izlenen 140 pediatrik hastada mortalite oranı %37.9 olarak saptandı. Anlamlı bulunan sonuçlara göre, laktat düzeyi (>2.26 mmol/L; AUC: 0.730; $p<0.001$), albümin düzeyi (≤ 3 g/dL; AUC: 0.613; $p=0.025$) ve CALLY indeksi (≤ 0.07 ; AUC: 0.638; $p=0.005$) mortalite öngörüsünde anlamlı parametrelerdi. VIS skoru ise mortalite riskini artırıcı en güçlü belirteçlerden biri olarak belirlendi (OR: 1.051; $p=0.010$). Kaybedilen hastalarda SOFA, PELOD, PIM3, VIS skorları ve laktat düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek, albümin ve GKS skorları ise daha düşük bulundu ($p<0.05$). Şok görülen hastalarda laktat düzeyi anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p<0.001$). CALLY indeksi ve VIS skoru mortalite tahmininde anlamlı bulunurken aralarında doğrudan bir ilişki saptanmadı.

Sonuçlar: Sepsis çocuklarda yüksek morbidite, mortalite ve sağlık hizmeti yüküne neden olmaktadır. Çalışmamızda, mortalite oranı %37.9 olarak saptanmış, yüksek VIS skoru ($p=0.010$) ve düşük CALLY indeksi (cut-off ≤ 0.07 , $p=0.005$) mortaliteyle anlamlı ilişki göstermiştir. Laktat (>2.26 mmol/L, $p=0.001$) ve albümin düzeyleri (≤ 3 g/dL, $p=0.025$) de mortalite için belirleyici bulunmuştur. Altta yatan hematoonkolojik ve nörolojik komorbiditelerin mortalite riskini artırdığı gözlenmiş, enfeksiyon bölgeleri arasında en sık solunum sistemi kaynaklı enfeksiyonlar tespit edilmiştir. CALLY indeksi ve VIS skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte, her iki parametre de bağımsız olarak mortalite öngörmede etkili bulunmuştur. Çalışmamız, CALLY indeksinin pediatrik sepsis yönetiminde potansiyel bir prognostik belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: CALLY, VIS, Sepsis, Septik Şok

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the prognostic value of CRP-Albumin-Lymphocyte Index (CALLY) calculated from C-reactive protein (CRP), albumin and lymphocyte levels on mortality in patients monitored for sepsis and septic shock in the pediatric intensive care unit and to evaluate the effectiveness of this index in predicting mortality by comparing it with the Vasoactive Inotropic Score (VIS) value. The study aims to present a new approach to the clinical use of prognostic biomarkers in pediatric sepsis and septic shock patients.

Materials and Methods: Laboratuvar Bulguları ve Vücut Ağırlığı DağılımıBULGU In this retrospective study, the mortality prediction efficiencies of CRP-Albumin-Lymphocyte Index (CALLY index) and Vasoactive Inotrop Score (VIS) in patients followed up with the diagnosis of sepsis and septic shock in pediatric intensive care were compared. The study was conducted at Health Sciences University Umraniye Training and Research Hospital between January 1, 2023 and September 15, 2024, and demographic, clinical, and laboratory data were collected retrospectively from patient files. Sepsis and septic shock diagnoses were made according to Surviving Sepsis Campaign 2021 criteria, and PRISM, PELOD, and pSOFA scores were calculated. Non-parametric tests, ROC curve analysis, and logistic regression were used in statistical analyses, and the significance level was accepted as $p<0.05$.

Results: In this retrospective study, the mortality rate was found to be 37.9% in 140 pediatric patients followed up with the diagnosis of sepsis and septic shock. According to the significant results, lactate level (>2.26 mmol/L; AUC: 0.730; $p<0.001$), albumin level (≤ 3 g/dL; AUC: 0.613; $p=0.025$) and CALLY index (≤ 0.07 ; AUC: 0.638; $p=0.005$) were significant parameters in predicting mortality. VIS score was determined as one of the strongest markers increasing the risk of mortality (OR: 1.051; $p=0.010$). SOFA, PELOD, PIM3, VIS scores and lactate levels were significantly higher, while albumin and GKS scores were lower in patients who died ($p<0.05$). Lactate levels were significantly higher in patients with shock ($p<0.001$).

While CALLY index and VIS score were found to be significant in predicting mortality, no direct relationship was found between them.

Conclusion: Sepsis is a significant cause of morbidity, mortality, and healthcare burden in children. In this study, the mortality rate was found to be 37.9%, with high VIS scores ($p=0.010$) and low CALLY index values (cut-off ≤ 0.07 , $p=0.005$) showing significant associations with mortality. Elevated lactate levels (>2.26 mmol/L, $p=0.001$) and low albumin levels (≤ 3 g/dL, $p=0.025$) were also found to be critical predictors. Hemato-oncological and neurological comorbidities were observed to increase mortality risk, with respiratory infections identified as the most common source of infection. While no significant relationship was found between the CALLY index and VIS, both parameters were independently effective in predicting mortality. This study suggests that the CALLY index could serve as a potential prognostic marker in pediatric sepsis management.

Keywords: CALLY, VIS, Sepsis, Septic Shock

1. GİRİŞ

Sepsis, bir enfeksiyon durumuna karşı konak organizmanın olağandışı, düzensiz ve hayati tehdit oluşturan bir immün cevap geliştirmesi ile kendini gösteren, kritik organ fonksiyonlarının bozulduğu karmaşık bir klinik sendrom ve durumdur.(1,2,3)

Sepsis; bir bulaş sonucu konağın ileri derecede morbiditesine ve mortalitesine neden olabilen, çoklu sistemi ilgilendiren immünolojik aşırı bir tepki sonucu oluşan tıbbi bir acildir. Sepsisle mücadelede sepsisin patofizyolojisini, kolaylaştırıcı etmenlerini anlamak, erken teşhis, hızlı ve etkili tedavi ve enfeksiyon koruyucu önlemler ölüm riskini azaltmada en önemli stratejiyi oluşturmaktadır. Sepsis temelde bir enfeksiyon etmenine karşı bir immünolojik yanıt aktive olması sonucu vücudun aşırı bir enflamasyon yanıtı geliştirmesi ve bu yanıtın kontrolsüz hale gelmesi ile meydana gelir bu da hücrelere oksijen sunumunda azalma, hücre hasarı ve sonuçta akciğer, kalp ve böbrek gibi organlarda fonksiyon bozukluğuna sebep olur. İlk yanıt olarak gelişen aşırı enflamasyon sonrası süreç içinde bir immün paralizi gelişebilir ikincil enfeksiyon durumu gelişmesinde bu durum kolaylaştırıcı bir faktör olarak görev alır. (4,5,6,7)

Sepsis, çocuklarda dünya genelinde önemli bir morbidite, mortalite ve sağlık hizmeti yükü nedenidir. Yıllık tahminlere göre, dünya çapında çocuklarda 100.000 kişi-yılında 22 vaka ve yenidoğanlarda 100.000 canlı doğumda 2.202 vakada sepsis görülmektedir. Bu oranlar yılda yaklaşık 1,2 milyon çocukluk çağı sepsisi vakasına denk gelmektedir. Sepsisli çocuklarda mortalite oranı, hastalığın şiddeti, altta yatan risk faktörleri ve coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermekte olup %4 ile %50 arasında değişmektedir. (120,121,122)

Pediyatrik sepsis tanısı, spesifik biyobelirteçlerin olmaması ve semptomların belirsizliği nedeniyle genellikle klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. Bu nedenle, erken tanı ve tedavi ile mortalite ve morbidite oranlarının azaltılması için çocuklarda sepsis farkındalığı kritik öneme sahip görülmektedir. (8)

Sepsis-3, 2016 yılında "Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock" başlığıyla yayınlanan, sepsis ve septik şokun tanımlarını ve yönetimini güncelleyen bir uzlaşma raporu olup bu yeni tanım, sepsisin daha iyi

anlaşılmasını, tanısal doğruluğun artırılmasını ve klinik uygulamalardaki tutarlılığı sağlamayı amaçlamaktadır bizim kliniğimizde da sepsis-3 kriterleri kullanılarak sepsis tanımına uyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. (1)

Surviving Sepsis Campaign (Sepsisten Kurtulma Kampanyası) düzenli olarak kılavuzlar yayınlayarak sepsis ve septik şok yönetiminde en iyi uygulamaları tanımlamaktadır.

Kılavuzlar, klinik araştırmalar ve kanıt derecelendirme sistemine dayalı olarak geliştirilmiş olup çalışmamızda hasta yönetimi ve tedavi planında bu kılavuzlardan faydalanıldı. (9,10)

Çalışmamızda sepsis ve septik şok tanılı hastalar değerlendirildi. CALLY (CRP-albümin-lenfosit) indeksini oluşturan C-reaktif protein, albümin ve lenfosit değerleri başta olmak üzere laboratuvar değerleri incelendi, septik şok tanılı hastaların aldığı vazoaktif ve inotropik ilaç dozları hesaplanarak vazoaktif inotropik skor hesaplandı. Sepsis ve septik şok tanılı hastaların mortalite ve demografik verileri değerlendirildi. CALLY indeksi ve Vazoaktif İnotropik Skor değerleri birbiri ile karşılaştırılarak öngörü değerleri, etkinlikleri karşılaştırıldı ve sonuçlarla pediatrik sepsis ve septik şok literatürüne ve dünya genelinde bu tanı ile hasta takip eden klinisyenlere yardımcı olmayı amaçladık (14,15).

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Sepsis tanımı, eski Yunanca [σηψις] kelimesinden türetilmiş ve kelime olarak hayvan veya bitki kökenli organik maddelerin bakteriler ile parçalanması manasına gelmektedir. Yunan kökenli bu kelimenin karşılığı "çürüme" veya "bozulma"dır (16,17).

Sepsis' kelimesi Homeros'un şiirlerinde 'çürüdüm' manasına gelmekte olan 'sepo' [σηπω] olarak kullanılmıştır. Antik dönemde sepsis terimini ilk kez kullananlardan biri Hipokrat (MÖ 460-370) olup sepsisi vücudun enfekte olmuş yaralara karşı kötü bir yanıt vermesi olarak tanımlamış ve 'bir ağ yapısının bozulması, çözülmesi' manasına gelen 'sepidon' kelimesiyle ilişkilendirmiştir. Galen (MS 129-216) sepsisi enfekte olmuş yaraların çevresel etkileriyle bağlantılandırmış ve sepsisi enfeksiyon ile oluşan sistemik bir durum olarak tanımlamıştır ve 2700 yılı aşkın süre boyunca neredeyse hiçbir anlam farklılığı olmadan bu tabir güncelliğini ve işlevselliğini korumaktadır (18-20).

Orta Çağ'da sepsis yaralanma ve enfeksiyon sonucu gelişen komplikasyonlarla ilintilendirilmiş olup hastalığın mekanizmasının tam olarak anlaşılamamasında mikrobiyolojik sebeplerin bilinmemesi en önemli faktörü oluşturmuştur. Bu dönemde sepsisten korunmada ve tedavisinde daha çok temizlik, bitkisel tedaviler ve kan alma gibi geleneksel uygulamalar kullanılmıştır.

1679 yılında Thomas Willis sepsisin çoklu sistem üzerine etkilerini tanımlatan ilk doktorlardan biri olmuştur. 19.yüzyılda Ignaz Semmelweis el yıkamanın önemini ve enfeksiyon önlemede etkinliğini keşfederek puerperal sepsisin azalmasında çok önemli bir rol oynamıştır. Louis Pasteur ve Robert Koch'un geliştirdiği mikrop teorisi sepsise neden olan enfeksiyöz etmenleri anlamada kolaylık sağlamıştır. Yine Joseph Lister'in 1867 yılında antisepsi yöntemlerini tanıtması özellikle cerrahi sürecinde gelişen enfeksiyonları önlemede büyük bir ilerlemeye yol açmıştır (21-26).

İlk modern tanım, 1914 yılında "patojenik bakterilerin sürekli veya periyodik olarak kan dolaşımına girerek öznel ve nesnel semptomlara neden olduğu bir odak noktasının gelişmesi durumunda sepsisin mevcut olduğunu" bildiren Hugo Schottmüller tarafından yapılmıştır (27).

20.yüzyılın ilk döneminde antibiyotiklerin keşfedilmesi ile enfeksiyonlarla savaşta tedavi seçenekleri genişlemiş olup 1970'lere gelindiğinde sepsisin patofizyolojisi ve immünolojik etkilerinin neler olduğu incelenmeye araştırılmaya çalışılmıştır.1980'lerde sepsisin tanımında ilk uluslararası kriterler geliştirilmiş ve septik şok kavramı gündeme gelmiştir (28-32).

1991 yılına gelindiğinde SCCM-ACCP konferansında Roger Bone ve meslektaşları sepsis için ortak bir tanım geliştirmek amacıyla Sepsis 1 kriterlerini oluşturmuş, 2001 yılında bu kriterler Sepsis 2 kriterlerleri ile yenilenmiş ve son olarak 2016 yılında Sepsis 3 kriterleri ile sepsis tanımı "hayati organ fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan disfonksiyonel bir immün yanıt" olarak güncellenmiştir (6).

- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2017 yılına gelindiğinde sepsisi küresel bir sağlık önceliği olarak ilan etmiş ve sepsis farkındalığını artırma çağrısında bulunmuştur (33,34).

2.2.SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ

Sepsis, dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Her yıl dünya geneline bakıldığında yaklaşık olarak 50 milyon sepsis vakası görüldüğü ve bu vakaların yarısını bebek, çocuk ve ergenlerin oluşturduğu tahmin edilmektedir (34).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, her yıl 1,7 milyondan fazla erişkin hastada sepsis görülmekte ve ilişkili mortalite oranı yaklaşık olarak %20 olarak bildirilmektedir, pediatrik sepsis üzerine yapılan çalışmalar ise %8 ile %10 arasında bir mortalite oranı ile ilişkilendirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde şiddetli sepsis ve septik şokun yıllık insidansı 100.000 kişide 300 vaka olarak saptanmış olup bununla birlikte ülkedeki en pahalı sağlık hizmeti sorununu oluşturmakta yalnızca 2011 yılında 20 milyon dolardan fazla (toplam hastane maliyetlerinin yaklaşık olarak %5,2'sini oluşturan) bir maddi yüke sebebiyet vermiştir. Sepsis, ABD'de 11. önde gelen mortalite sebebidir ve tüm çocukluk çağı ölümlerinin %7'sine karşılık gelmekte yıllık olarak yaklaşık 4.500 çocuk sepsis sebebiyle kaybedilmektedir (183).

Güncel durum yapılan çalışmalar ile değerlendirildiğinde sepsis her yıl on bir milyon insanın ölümüne neden olmakta ve bebekleri, gebeleri, yaşlı nüfusu, kronik hastalığı olan, immun sistemi baskılı ya da efektif olmayan bireyleri ve sosyoekonomik seviyesi düşük ülkelerdeki insanları diğerlerine kıyasla orantısız olarak etkilemektedir (36,37).

Son yapılan çalışmalara bakıldığında, dünya çapında her beş ölümden birinde sebep olarak sepsisin gösterildiği ve bu oranın geçmişe nazaran bu hastalık tanımı ile kaydedilen ölüm sayısının iki katı olduğu görülmektedir. Sepsis tekil bir durum olmayıp, çoğul faktör, enfeksiyon etmeni, konağın immünitesi, inflamasyon yanıtı ve komorbiditeleri ilişkili heterojen, zorlu bir klinik olup yönetilmesi karmaşıktır. Bu sebeple sepsis söz konusu olduğunda güncel eğitim süreçleri geliştirilmesi, yeni ve ileri seviye tanı ve tedavi yöntemleri ile sürecin yönetimi, tanı ve tedavi sürecinde hızlı ve efektif yöntemlerin uygulanması ve bilinmesi sürecin en az oranda mortalite, morbidite ve maddi yük oluşturacak şekilde yönetilmesi açısından önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmakta ve uluslararası ciddi öneme haiz bir konu olmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde yeni gelişen tanı ve tedavi gereçleri ile sepsis insidansı artmakla beraber ölüm oranları azalmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise tanıdaki gecikme ve sağlık hizmetlerindeki yetersizlik ve hijyen koşullarındaki zorluklar nedeniyle hem sepsis insidansı hem sepsisin mortalite oranı yüksek olarak görülmektedir. Yine gelişmekte olan ülkelere toplum kaynaklı enfeksiyonlar sonrası görülen sepsis oranı gelişmiş ülkelere kıyasla daha yüksektir (38,39).

Türkiye’de sepsis oranı hakkında net istatistik verileri elimizde olmamakla birlikte özellikle yoğun bakım ünitelerinde önemli bir mortalite nedeni olmakta ve sık görülmektedir. Ülkemizde 2016 yılında 94 hastaneden 132 yoğun bakım ünitesinin katılımıyla gerçekleştirilmiş olan ulusal bir nokta prevalans çalışmasında 1.499 hastanın %17,3’ünde ciddi sepsis ve %13,5’inde septik şok saptanmıştır. Çalışma grubunda takip edilen hastalarda mortalite oranları sırasıyla %55,7 ve %70,4 olarak bulunmuştur (40).

Çocukluk çağında sepsis dünya genelinde ölüm oranı %5 ile %35 arası ülkeler ve sosyoekonomik seviyedeki farklılıklar nedeniyle değişmektedir. Türkiye’de de dünya genelinde olduğu gibi sepsis, pediatrik yaş grubunda özellikle yenidoğan ve küçük çocuklarda, prematürelere ve uzun süre hastane yatış ihtiyacı olan çocuklarda

önemli bir mortalite ve sağ kalan çocuklarda ciddi sekeller bırakma riski taşımaktadır. Fakat, bu alanda epidemiyolojik bulgular belirli merkezler özelinde sınırlı olduğundan elimizde net istatistiki sonuçlar bulunmamaktadır (41-44).

2.3. SEPSİS ETİYOLOJİSİ

Sepsis etiyolojisine bakıldığında; enfeksiyon oluşturan kaynak, enfeksiyona etmen olan patojen ve enfeksiyonun oluştuğu konakla ilişkili faktörlere bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Sepsis etiyolojisinde birincil etmen olarak bakteriyel enfeksiyonlar görülmekle birlikte mantar, parazit ve virüsler de sepsis kaynağı olabilmektedir.

Sepsise sebep olabilen mikroorganizmalar değerlendirilirken enfeksiyon oluşturan bölgeye göre incelendiğinde en sık solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı sepsis (38) görülürken (%40-50) özellikle toplumdan edinilen akciğer enfeksiyonlarında *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella* gibi bakteriler sık saptanmakta olup hastane kaynaklı akciğer enfeksiyonlarında sıklığı artan bakteriler olarak özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* alt tipleri görülmektedir. Gastrointestinal sistem kaynaklı enfeksiyonlar (periton iltihabı, apandisit, safra yolları kaynaklı enfeksiyonlar gibi) %10-15 oranında görülmekle birlikte etken olarak *Escherichia coli*, *Enterococcus* alt tipleri daha çok görülmektedir. Üriner sistem kaynaklı sepsislerde ise (%10-15) en sık saptanan bakteriler *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* olarak görülmüştür. Santral sinir sistemini etkileyen menenjit ve ensefalit gibi enfeksiyon durumlarında ise en sık olarak *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* gibi bakteriyel etkenler ile viral etkenler saptanmaktadır. (45-48)

- Mikroorganizmalar sepsis açısından genel olarak incelendiğinde en sık görülen etkenleri bakteriyel patojenler oluşturmakta; bakteriler içinde gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, koagülaz-negatif stafilokoklar, enterokok alt tipleri gibi) ve gram negatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* gibi) bakterilere bağlı enfeksiyonlar ciddi mortalite ve morbidite oluşturan sepsis nedenleri arasında yer almaktadır. (49,50)

- Mantar kaynaklı sepsisler incelendiğinde özellikle immun sistemi yetersiz ya da baskılanmış hastalarda candida türleri (candida albicans vb.), aspergillus alt tipleri etken olarak görülmektedir. (51)

Viral enfeksiyon kaynaklı sepsisler (koronavirüs, influenza gibi) daha az sıklıkla görülmekle birlikte yakın zamanda covid-19 pandemisi esnasında görüldüğü gibi ağır mortal seyredebilmekte ve geniş hasta popülasyonlarında etkin bir sepsis faktörü olabilmektedir. (52)

- Sepsis kaynağı olarak çok daha az sıklıkla olmakla birlikte özellikle endemik bölgelerde parazitlere bağlı sepsis görülebilmektedir. Plasmodium falciparum (malarya) ve Leishmania türlerine bağlı sepsis özellikle gelişmekte olan ülkelerde sepsis etiolojisinde görülmektedir. (53)

Sepsiste konağa bağlı faktörlere bakıldığında yenidoğanlar ve ileri yaştaki hastalar yaş grubu olarak daha riskli grubu oluşturmaktadır. Primer bağışıklık yetmezliğine neden olan ciddi kombine immün yetmezlik, agammaglobulinemi gibi ve ikincil bağışıklık yetmezliğine neden olan insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, kemoterapi alma öyküsü, steroid kullanma, organ nakli, yeterli beslenememe, diyabet durumlarında sepsis sıklığı ve ciddiyeti artmaktadır (54).

Uzun süreli hastane yatışları da mekanik ventilasyon ihtiyacı sık invaziv girişimleri, katater kullanımı gibi kolaylaştırıcı faktörlerin de etkisiyle hastane nedenli sepsislerin görülme sıklığını artırmaktadır. Yine sepsis etiolojisine bakıldığında hastane kökenli enfeksiyonlarda antibiyotik direnci yüksek mikroorganizmalarla bulaş sıklığı artmış olması sebebiyle mortalite ve morbiditesi yüksek sepsis gelişme olasılığı artmaktadır (55).

Bazı karın içi enfeksiyonlar gibi çoklu bakteri ile bulaş riskinin fazla olduğu durumlarda tekli etmen yerine çok sayıda mikroorganizma ile sepsis geliştirme riskinde artış görülmektedir.

Çocukluk çağı sepsis etiyojisi değerlendirilirken çocuğun yaşının etiolojide çok belirleyici bir etmen olduğu bilinmelidir. Yenidoğan dönemindeki sepsisler; erken başlangıçlı (doğum sonrası ilk 72 saat içinde olan) sepsis ve geç başlangıçlı sepsis (72 saatten sonra olan) olarak ayrılmaktadır. Erken başlangıçlı sepsislerde daha çok grup b streptokok (Streptococcus agalactiae) özellikle prematüre bebeklerde Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Klebsiella türleri enfeksiyon etkeni olarak saptanmakta,

geç başlangıçlı sepsislerde koagülaz-negatif stafilocoklar (Staphylococcus epidermidis gibi), Staphylococcus aureus (MRSA dahil), gram-negatif bakteriler (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa) ve Candida türleri ile mantar enfeksiyonları (özellikle immun sistem yetersizliği ve uzun süreli hastane yatışı gerektiren durumlarda) görülebilmektedir (56,57).

Pediyatrik sepsiste daha çok toplum kaynaklı enfeksiyonlardan kaynaklanmakta ve etken mikroorganizmalar olarak bebek ve çocuklarda gram pozitif streptococcus pneumoniae (akciğer ve santral sinir sistemi enfeksiyonu sık bir sebebi), staphylococcus aureus, grup A streptokok (Streptococcus pyogenes) ve gram negatif Escherichia coli (özellikle ürosepsiste), klebsiella pneumoniae, pseudomonas aeruginosa (özellikle çocuk yoğun bakım hastalarında) bakteriler ile immun sistemi baskılı çocuklarda viral etkenler; RSV (Respiratory Syncytial Virus), influenza ve SARS-CoV-2 (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2) kaynaklı sepsis görülebilmektedir. Hastane kökenli sepsiste Candida mantarı ve alt tipleri önemli bir bulaş etkeni olarak yerini almaktadır.

- Katater kullanımı gibi yabancı cihaz kullanımına bağlı gelişen çocukluk çağı sepsislerinde koagülaz-negatif stafilocoklar ve gram-negatif bakterilerin (Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae gibi) sıklığı artış göstermektedir (58,59).

Sonuç olarak sepsis etiyolojisinin bilinmesi özellikle ilgili alanda sık görülen mikroorganizmaların ve antibiyotik direncinin tespiti sepsis gibi zamana karşı mücadelenin hayatı olduğu bir klinik durumda etkin bir mücadele vermek için ciddi önem arz etmekte ve dünya genelinde sepsis ve septik şoka bağlı ölümleri azaltmada önemli bir durum olarak klinisyenlerin karşısında çıkmaktadır.

2.4. SEPSİS TANISI VE KRİTERLERİ

Sepsis, enfeksiyon sonucu gelişen ve organ disfonksiyonu ile karakterize edilen, yüksek mortalite oranı ile ilişkilendirilen ciddi bir klinik durumdur. Tanı süreci, erken dönemde sepsisle ilişkili klinik semptomların tespiti ve enfeksiyona bağlı organ disfonksiyonunun objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla klinik bulgular ile laboratuvar parametrelerinin entegre bir şekilde kullanılmasını gerektirir. Bu bağlamda, sepsis tanısı, enfeksiyonun varlığı ile organ hasarını ortaya koyan

biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklerin dikkatli bir şekilde analiz edilmesiyle konur.

2.4.1.Sepsis 1 (1991) Tanımı ve Kriterleri (60)

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS): SIRS, çeşitli ciddi klinik durumlara (enfeksiyon, travma, yanık vb.) karşı oluşan vücudun sistemik cevabını ifade etmektedir.

Aşağıdaki tanı kriterlerinden iki ve daha fazlasının bulunması gerekmektedir.

- Vücut Sıcaklığı: $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$.
- Kalp hızı: >90 atım/dakika.
- Solunum hızı: >20 nefes/dakika veya $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg.
- Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı:
 - $12.000/\text{mm}^3$
 - $<4000/\text{mm}^3$
 - %10 immatür (bant) hücre

Sepsis:

- Tanım: Enfeksiyona karşı gelişen sistemik inflamatuvar yanıt.
- Kriter: Enfeksiyon ile iki veya daha fazla SIRS kriterinin bulunması sepsis tanısı için gereklidir.

Şiddetli Sepsis:

- Tanım: Organ disfonksiyonu, kanlanmada azalma veya hipotansiyon ile ilişkili sepsis olarak tanımlanmaktadır.
- Belirtiler:
 - Laktik asidoz
 - Oligüri (idrar üretiminde azalma)
 - Erişkinlerde genellikle 24 saatte 400 mL'nin altında idrar çıkışı
 - Çocuklarda ise 0.5 mL/kg/saat'ten az idrar çıkışı oligüri olarak kabul edilir.
 - Mental durum değişikliği

- Diğer perfüzyon anormallikleri

Septik Şok:

- Tanım: Sepsis kaynaklı hipotansiyon ve perfüzyon bozukluklarının varlığı.
- Kriterler:
 - Yeterli sıvı resüsitasyonuna dirençli olan hipotansiyon.
 - Laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler olması
 - İnotropik veya vazopressör ajanlar kullanan hastalar hipotansif olmasa bile perfüzyon bozukluğu ölçülebilir.

Sepsis 1 (1991) kriterleri ile sepsis tanısını daha erken ve etkili hale getirmek amaçlanmış olup SIRS kriterlerinin enfeksiyon dışı durumlarda da sağlanabilmesi Sepsis 1 kriterlerinde güncellemeyi zorunlu hale getirmiştir.

2.4.2.Sepsis 2 (2001) Tanımı ve Kriterleri (61)

2001 yılında, Sepsis 1 tanımlarındaki eksiklik olan faktörleri gidermek ve klinikte sepsis tanısını daha kolay hale getirmek için Sepsis 2 kriterleri geliştirildi. Bu yeni tanımlamada sepsis tanımları genişletilerek daha kapsayıcı olması sağlandı. Sepsis 2'nin ana kriterleri ve tanımları aşağıdaki gibidir:

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS):

- SIRS tanımı Sepsis 1'den alınmış bir tanımdır ve enfeksiyona özgü olmayan sistemik inflamatuvar yanıt bu tanımda da altı çizili olmaya devam edilmiştir.
- SIRS kriterleri, enfeksiyon dışı durumlarda da (ör. pankreatit, travma) sağlanabileceği için enfeksiyon tanısını doğrulamak için ek parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Sepsis:

- Tanım: Enfeksiyona bağlı gelişen ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ile kendini gösteren klinik durum olarak tanımlanmaktadır.
- Enfeksiyonun varlığı ve en az iki SIRS kriterinin bulunması sepsisi tanımlar.

Şiddetli Sepsis:

- Tanım: **Organ disfonksiyonu**, kanlanmada azalma veya hipotansiyonla ilişkili sepsis durumuna şiddetli sepsis denmektedir.
- Belirtiler:
 - Hipoperfüzyon: Laktik asidoz, oligüri (azalmış idrar çıkışı), hipotansiyon
 - **Organ disfonksiyonu:** Akciğer (hipoksemi), böbrek (oligüri), karaciğer (bilirubin artışı), kardiyovasküler sistem bulguları (hipotansiyon)
 - Mental durum değişikliği: Akut deliryum veya bilinç bulanıklığı

Septik Şok:

- Tanım: Sepsisin ağır bir versiyonu olarak, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden hipotansiyon ve doku hipoperfüzyon durumu septik şok olarak tanımlanmaktadır.
- Septik şok kriterleri aşağıdaki gibidir:
 - Hipotansiyon: Sistolik kan basıncı (SKB) <90 mmHg veya ortalama arter basıncı (MAP) <70 mmHg veya hastanın normal bazal sistolik kan basıncından 40 mmHg'den fazla bir düşüş olması.
 - Hipoperfüzyon belirtileri: Laktat seviyesindeki artış, oligüri veya mental durum değişikliği.
 - Vazopressör ihtiyacı: Yaşa uygun kan basıncını korumak için inotropik tedavi veya vazopressör ilaç kullanımına ihtiyaç duyulması

Yeni Unsurlar: Sepsis 2 ile birlikte tanı ve sepsis değerlendirilmesinde aşağıdaki faktörler ön planda vurgulanmıştır:

- Organ disfonksiyonu: Organ fonksiyon bozuklukları tanımı için gerekli klinik ve laboratuvar ölçütleri daha net bir şekilde belirlenmiştir (ör. kan laktat seviyesi, kreatinin artışı, bilirubin seviyesi).
- Risk sınıflandırması: Şiddetli sepsis ve septik şok tanımı hakkında daha çeşitli ve ayrıntılı bilgiler verilmiştir.

- Enfeksiyon doğrulama: Enfeksiyonun varlığının hem laboratuvar hem de görüntüleme yöntemleri ile daha dayanaklı hale getirilmesi sağlanmalıdır.

Sepsis 2 Kriterleri Sınırlamaları:

Sepsis 2 kriterleri, sepsis tanısını daha kolay ve güvenilir hale getirmeye çalışmakla beraber kendi içinde belirli sınırlamaları bulunmaktaydı. SIRS kriterlerinin enfeksiyona özgül kriterler olmayışı ve enfeksiyon dışı travma, yanık durumlarda da sağlanması tanıyı zorlaştırıyor ve güvenilirliği azaltıp kriterlerin özgüllüğünü bozuyordu. Yine organ fonksiyon bozukluğu tanısında daha iyi bir tanımlama ve değerlendirme kriterlerine ihtiyaç bulunmaktaydı.

Sepsis 2 kriterleri, tanı ve yönetimde bir daha iyi bir standardizasyon sağlamak amacıyla Sepsis 1'in üzerine inşa edilmiş, ancak tanıda sahip olduğu belirsizlikler ve SIRS faktörleri kaynaklı karışıklıklar gibi sorunlar nedeniyle 2016 yılında Sepsis 3 kriterleriyle güncellenmiştir.

2.4.3. Sepsis 3 (2016) Tanımı ve Kriterleri (1)

SSC kampanyası (Surviving Sepsis Campaign, Sepsisten Sağkalım Kampanyası) 2012 yılına gelindiğinde sepsis kılavuzlarını güncellemiş (9) ve belli yeniliklere imza atmıştır. Güncelleme, acil servis şartlarında şiddetli sepsis ve septik şokun tedavisi için önemli olan önerilere birkaç önemli yenilik eklemiştir.

Kılavuz, benzer unsurları içeren “3 saatlik paket” ve “6 saatlik paket” olarak güncellenmiş bununla birlikte yapılacak müdahalelerin daha kısa sürede yapılmasını önermekteydi.

❖ 3 saatlik paket şunları gerektirir:

- serum laktatlarının ölçülmesi,
- antibiyotik uygulamasından önce kan kültürü örneklerinin alınması
- geniş spektrumlu antibiyotik uygulanması
- hipotansiyon veya serum laktatı > 4 mmol/L olan hastalarda 3 saat içinde 30 cc/kg kristaloid replasmanı

- ❖ 6 saatlik paket, başlangıçtaki sıvı resüsitasyonuna yanıt vermeyen veya laktat > 4 mmol/L olan hastalarda hipotansiyon için vazopresör desteğinin kullanılması ihtiyacı olduğunu belirtmektedir.

Kılavuzlar, santral venöz basıncın ve venöz kanda oksijen satürasyonunun ölçülmesini önermektedir. Bununla birlikte başlangıç laktat düzeyleri > 4 mmol/L ise laktat miktarının yeniden ölçülmesini gerektirmektedir.

- ❖ 24 saatlik paket artık önerilmemektedir.

2016 yılında tanımlanan Sepsis-3 kriterleri, sepsis tanı kriterleri güncellenmiştir. Sepsis-2 kriterlerinin klinik tanı ve hasta sonuçları açısından sahip olduğu yetersizlik ve özgüllüğü azaltan faktörlere sahip olması nedeniyle, bu yeni tanımlamalar, sepsis ve septik şoku daha net ve işlevi yüksek bir şekilde tanımlamayı amaçlamaktadır. Sepsis-3, organ disfonksiyonuna ve mortalite riskini ön planda tutmakta, SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu) kriterlerini tanım dışı bırakmaktadır.

Sepsis-3'e Göre Tanımlar

Sepsis

Tanım: Enfeksiyona karşı gelişen, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu ile karakterize bir durumdur.

Tanı:

- Organ disfonksiyonu, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skorunda ≥ 2 puanlık bir artış ile belirlenir.
- SOFA skoru, solunum, kardiyovasküler sistem, karaciğer, koagülasyon sistemi, santral sinir sistemi ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirir

Septik Şok

Tanım: Sepsis ile dolaşım, hücresel ve metabolik bozuklukların eşlik ettiği, sıvı resüsitasyonuna cevapsız hipotansiyon ile karakterize, ciddiyeti daha yüksek bir durumdur.

Tanı:

- Vazopressör gereksinimi: Ortalama arter basıncı (MAP) ≥ 65 mmHg'yi korumak için ihtiyaç gerektirmesidir.
- Laktat seviyelerinde artış: Serum laktat > 2 mmol/L olarak ölçülmesidir.
- Sıvı tedavisine rağmen devam eden hipotansiyon durumudur.

SOFA Skoru (Sequential Organ Failure Assessment)

Sepsis-3 kriterlerinde, organ fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için SOFA skoru kullanılmaktadır. Her organ sistemi değerlendirilirken 0-4 arası puan verilmektedir.

Toplamda ≥ 2 puanlık bir artış durumu, organ disfonksiyonunu ve dolayısıyla sepsisi desteklemektedir.

SEPSİS-3 Organ Bozukluğu Kriterleri (SOFA Skoruna Göre)

1. **Solunum Sistemi:** $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg
2. **Koagülasyon:** Trombosit $< 150,000/\text{mm}^3$
3. **Karaciğer:** Bilirubin > 1.2 mg/dL
4. **Kardiyovasküler Sistem:**
 - Ortalama arter basıncı (MAP) < 70 mmHg
 - Vazopressör ihtiyacı (dopamin ≥ 5 $\mu\text{g/kg/dk}$ gibi)
5. **Santral Sinir Sistemi:** GKS ≤ 14
6. **Böbrek Fonksiyonu:**
 - Serum kreatinin > 1.2 mg/dL
 - İdrar çıkışı < 500 mL/gün

qSOFA (Quick SOFA, hızlı SOFA) :

Hastane dışında, acil servislerde veya kaynakların daha yeteriz olduğu alanlarda, hızlı değerlendirme için geliştirilmiş basit hale getirilmiş bir skor sistemidir.

qSOFA Kriterleri:

Aşağıdaki üç kriterden en az 2 tanesinin sağlanması,sepsis riski açısından alarm oluşturmaktadır.

1. Solunum sayısı ≥ 22 /dakika (taşipne).
2. Mental durumda değişiklik (konfüzyon veya bilinç değişikliği).
3. Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg.

qSOFA, hızlı ve kolay bir değerlendirme aracıdır, ancak tanıyı doğrulamak için daha kapsamlı bir değerlendirmeye (örneğin, SOFA) ihtiyaç duyulmaktadır.

Sepsis 3 kriterleri kısıtlamaları:

- SOFA'nın Karmaşıklığı: Tam bir SOFA skorlaması için birçok laboratuvar parametresine ihtiyaç duyulması sepsis-3 tanısını zorlaştırmaktadır.
- qSOFA'nın Duyarlılığı: qSOFA, düşük kaynaklı alanlar için pratik olsa da bazı hastalarda duyarlılık açısından yeterli olmayabilmektedir.
- Pediatrik Uygulama Eksikliği: Sepsis-3 kriterleri, çoğunlukla erişkin hastalar için geliştirilmiş olup pediatrik sepsis tanısı ile takip edilen hastalar farklı yaklaşımlara ihtiyaç duymaktadır.

Sepsis-3 kriterleri sepsis tanısında ortaya çıkardığı yenilikler ve tanıda özgüllüğü azaltan faktörleri tanım dışı bırakması ve organ fonksiyonu değerlendirmede daha geniş bir skor sistemi oluşturması ile değerlendirmeyi kolaylaştırmakla beraber yeni gelişen tanı yöntemleri ile sepsis tanısı her zaman güncelleme ve yeniliklere ihtiyaç duymaya devam edecektir.

- **SEPSİS-1** enfeksiyon ve inflamatuvar yanıtı geniş ölçekte tanımlarken, düşük özgüllük nedeniyle eleştirildi.
- **SEPSİS-2**, organ disfonksiyonu ve enfeksiyonu daha fazla vurguladı, ancak SIRS kriterlerinin enfeksiyona özgü olmayışı sorgulandı.
- **SEPSİS-3**, organ disfonksiyonu ve mortalite tahminine odaklanarak klinik kullanımda önemli bir adım attı.

2.4.4. Phoenix Sepsis Kriterleri (62)

Pediyatrik hastalarda sepsis ve septik şokun tanısında kullanılan yeni bir değerlendirme sistemi olarak gündeme gelmiştir. Bu kriterler, enfeksiyon şüphesi olan çocuklarda organ fonksiyon bozukluğunu belirlemek amacıyla geliştirilmiştir.

Phoenix Sepsis Skoru, dört ana organ sisteminin fonksiyonlarını değerlendirir:

1. Solunum Sistemi: Hipoksemi varlığı ve solunum desteği gereksinimi açısından değerlendirme yapılmaktadır.

Kriterler:

- I. Hipoksemi varlığı ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ oranı < 300 veya oksijen saturasyonu %90'ın altında) olması
- II. Solunum desteği gereksinimi (invaziv veya non-invaziv ventilasyon ihtiyacı).

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) veya solunum yetmezliği gelişimini tespit etmek amaçlanmaktadır.

2. Kardiyovasküler Sistem: Yaşa göre düşük ortalama arter basıncı (MAP) ve vazopressör ilaç ihtiyacı ön planda tutulmaktadır.
 - a) Yaşa göre düşük ortalama arter basıncı (MAP) ($< \%5$ 'lik persentil).
 - b) Vazopressör ilaç kullanımı (noradrenalin, adrenalin, dopamin gibi).
 - c) Sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden hipotansiyon.

Kardiyovasküler disfonksiyonun tanınması, özellikle septik şok belirtilerinin erken tanımlanması amaçlanmaktadır.

3. Koagülasyon Sistemi: Trombosit sayısı ve koagülasyon parametreleri incelenmektedir.

- I. Trombosit sayısında düşüş ($< 100.000/\text{mm}^3$ veya önceki değere göre %50 düşüş yaşanması)
- II. Artmış INR (International Normalized Ratio, protrombin zamanı (PT) testinin standartlaştırılmış bir formudur) veya aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı)
- III. Sepsise bağlı koagülasyon bozuklukları veya yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) riskinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

4. Nörolojik Sistem: Glasgow Koma Skalası (GKS) ile bilinç değerlendirmesi yapılmaktadır.
- Bilinç düzeyinde değişiklik (Glasgow Koma Skalası [GKS] puanında düşüş olması)
- Enfeksiyonun etkisiyle gelişen nörolojik disfonksiyon olması (örneğin, letarji veya bilinç kaybı gibi).

Skorlama:

Her bir sistemi değerlendirirken belirli kriterlere göre puanlama yapılmakta ve toplam skor hesabı yapılmaktadır.

- ❖ Toplam skorun 2 veya daha fazla olması, sepsis varlığını düşündürmektedir.
- ❖ Eğer kardiyovasküler sistemden en az 1 puan alınmışsa ve toplam skor 2 veya üzerinde ise, bu durum septik şok tanısını düşündürmektedir.

Bu kriterler, pediatrik sepsisin erken tanısında ve gerekli tedavi stratejileri belirlenmesi hususunda klinisyenlere kolaylık sağlamayı amaçlamaktadır. Fakat, Phoenix Sepsis Kriterleri'nin etkinliği ve güvenilirliği konusunda henüz yeterince araştırma yapılmamış olup daha fazla değerlendirme yapılması gereklidir.

Phoenix Kriterlerinin Avantajları

1. **Pediyatrik Odaklı Yaklaşım:** Çocukların fizyolojik farklılıklarını ve yaş gruplarına göre normal değerlerini göz önüne alarak daha çocuk odaklı bir değerlendirme sunmaktadır.
2. **Organ Disfonksiyonunun Erken Tanısı:** Farklı organ sistemlerini değerlendirerek sepsisin organlara yaptığı etkilere tanılamada etkin olmaktadır.
3. **Basitlik ve Kullanılabilirlik:** Klinik pratikte kolay uygulanabilir ve sonuç odaklı bir skorlama sistemidir.

Phoenix Kriterlerinin Kısıtlamaları

1. **Ek Araştırmaya İhtiyaç:** Phoenix Kriterlerinin güvenilirliği ve duyarlılığı üzerine daha fazla bilimsel çalışma gereklidir.

2. **Farklı Hasta Gruplarında Uyarlanabilirlik:** Kriterlerin, prematüre bebekler veya ciddi kronik hastalıklara sahip olan çocuklar gibi özel gruplarda geçerli olup olmadığı sorgulanmaktadır.
3. **Klinik Kararların Desteklenmesi:** Kriterler, sepsisin kesin tanısı için diğer klinik ve laboratuvar verileriyle birlikte kullanımını gerektirmektedir.

2.5. SEPSİS PATOFİZYOLOJİSİ

Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen kontrolsüz bir sistemik inflamatuvar yanıtın sonucu olarak ortaya çıkar ve sıklıkla çoklu organ disfonksiyonu ile karakterizedir. Patofizyolojik süreçler, enfeksiyonun tetiklenmesi, inflamatuvar yanıtın sistemik hale gelmesi, endotelial disfonksiyon ve organ yetmezliği gibi bir dizi karmaşık mekanizmayı içermektedir.

Enfeksiyonun Tetiklenmesi

Sepsis genellikle bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkilendirilse de mantar, virüs veya parazitler de bu duruma neden olabilmektedir. Enfeksiyona yol açan mikroorganizmaların yüzeyinde bulunan patojenle ilişkili moleküler desenler (PAMP'ler), bağışıklık sistemi tarafından tanınır. Örneğin, Gram-negatif bakterilerin lipopolisakkariti (LPS) ve Gram-pozitif bakterilerin lipoteikoik asidi, konak hücrelerin yüzeyinde yer alan Toll-benzeri reseptörler (TLR) veya NOD-benzeri reseptörler (NLR) gibi model tanıma reseptörleri (PRR) aracılığıyla algılanmaktadır.

Bu tanıma süreci, bağışıklık sisteminin enfeksiyona karşı proinflamatuvar ve antienflamatuvar yanıtlar başlatmasına yol açmakta bu da inflamatuvar kaskadın aktivasyonunda ilk adımı oluşturup bağışıklık hücrelerinin, özellikle makrofaj ve nötrofillerin etkinleşmesini sağlamaktadır (4,184).

Sitokin Fırtınası ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt

Enfeksiyonun varlığı, bağışıklık hücrelerinden çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salınımını tetiklemektedir. Bunlar arasında TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinler öne çıkar. Bu sitokinler, makrofaj ve nötrofillerin aktivasyonunu artırarak enfeksiyonun kontrol altına alınmasını hedeflemektedir. (184)

Bununla birlikte:

- Endotel hücrelerinin aktivasyonu, damar geçirgenliğinin artırmakta ve sistemik vazodilatasyona yol açmaktadır.
- Trombosit aktivasyonu ve mikrotromboz oluşumu, pıhtılaşma mekanizmalarının devreye girmesine neden olmaktadır.

Ancak bu inflamatuvar yanıt, enfeksiyonun lokal sınırlarını aşarak sistemik hale geldiğinde kontrolsüz bir inflamasyon durumu ortaya çıktığı görülmektedir. Sistemik inflamasyon, yaygın vazodilatasyon, artmış damar geçirgenliği ve organ perfüzyonunda azalmaya yol açarak dolaşım sistemini üzerine etkiler oluşturmaktadır (184).

Endotel Disfonksiyonu

Sepsiste endotel disfonksiyonu, inflamatuvar mediyatörlerin etkisiyle damarların genişlemesine (vazodilatasyon) ve damar geçirgenliğinin artmasına neden olur.

Bu süreç:

- Plazma sızıntısı ve interstisyel ödem gelişimini tetikleyerek hipovolemi ve hipotansiyon ile sonuçlanmaktadır.
- Endotelyal aktivasyon, doku faktörü (TF) salınımını artırır ve pıhtılaşma kaskadını başlatarak küçük damarlarda mikrotromboz oluşumuna sebep olur.

Pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu sonucunda, trombosit tüketimi ve fibrinolitik sistemin baskılanması, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) gelişimine neden olabilmektedir. Bununla birlikte, mikrosirkülasyonda meydana gelen bozukluklar, dokulara oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına yol açarak organ hipoksisi ile sonuçlanmaktadır. (64,182,184)

Organ Disfonksiyonu

Sepsis sürecinde dolaşım yetersizliği ve oksijen taşınımındaki azalma, organ fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Hipoksi ve metabolik değişiklikler bu süreçte belirgin rol oynar:

- Hücrelerde oksijen yetersizliği nedeniyle anaerobik metabolizma artışına yol açar.

- Anaerobik metabolizmanın bir sonucu olarak laktat birikimi meydana gelir ve bu metabolik asidoz gelişimine sebep olmaktadır.

Bu durum, organların enerji ihtiyaçlarının karşılanamamasına ve çoklu organ disfonksiyonu ile sonuçlanan klinik tabloyu oluşturmaktadır.

Sepsisin bu karmaşık patofizyolojik süreçleri, erken tanı ve müdahalenin önemini vurgulamakta ve etkin tedavi stratejilerinin geliştirilmesini gerektirmektedir.

Sepsis Oluşturan Mekanizmalar ve Hedefe Yönelik Tedaviler:

Sepsis, enfeksiyonların lokalize inflamasyonunun ötesine geçerek pro- ve anti-inflamatuar süreçlerin karmaşık bir şekilde bozulduğu sistemik bir sendromdur. Bu durum, sitokinler, kompleman ve pıhtılaşma yollarının aktivasyonu ile sonuçlanır ve bu süreçler organ disfonksiyonuna yol açan immünolojik ve metabolik dengesizlikler oluşturmaktadır (182,184,185)

1. İnflamatuar Dengesizlik

İnflamatuar dengesizlik, sepsis patogenezinin temel taşlarından biridir ve enfeksiyon etkenine karşı gelişen anormal bağışıklık yanıtıyla tetiklenir.

- PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns) ve DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns), Toll-like reseptörler (TLR) ve diğer model tanıma reseptörleri (PRR) aracılığıyla algılanır.
- Proinflammatuar Sitokinler: Bu süreç, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflammatuar sitokinlerin aşırı salınımına yol açar. Bu "sitokin fırtınası" sistemik inflamasyona ve organ hasarına neden olur.
- Hücresel Mekanizmalar: TLR'lerin aktive edilmesi, NF- κ B gibi sinyal yollarının aktive edilmesine ve inflammatuar genlerin ekspresyonunun artmasına neden olur. Aynı zamanda inflammatuar yanıt, inflammatuar kaspazlar ve inflammatuvarozomlar aracılığıyla kontrol edilir.
- Klinik Sonuçlar: Aşırı inflamasyon, endotelial disfonksiyona, mikrovasküler tromboza ve doku hipoperfüzyonuna neden olur.

2. Bağışıklık Disfonksiyonu

Sepsis sırasında hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sistemi etkilenir. Bu durum, bağışıklık sisteminin işlevselliğinin bozulmasına ve enfeksiyonun kontrol edilememesine yol açar.

- Doğuştan Gelen Bağışıklık: Nötrofiller ve monositler enfeksiyon bölgesine göç eder, patojenleri fagosite eder ve serbest radikaller ile enzimler salarak hasarı artırır. Ancak uzun süreli aktivasyon doku hasarına neden olur.
- Adaptif Bağışıklık: Lenfositlerin (özellikle T hücreleri) apoptozu ve dendritik hücrelerin yetersiz aktivasyonu adaptif bağışıklık yanıtını baskılar.
- Kompansatuar Anti-İnflamatuar Yanıt Sendromu (CARS): Sitokin fırtınasını takiben gelişen bu durum, bağışıklık sisteminin aşırı baskılanması, sekonder enfeksiyonlar ve reaktif viral enfeksiyonlarla sonuçlanır.

3. Mitokondriyal Hasar

Mitokondri, sepsis sırasında enerji üretimi, oksidatif fosforilasyon ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) kontrolünde kritik bir rol oynar.

- Oksidatif Stres: Enfeksiyon sırasında ROS ve reaktif azot türleri (RNS) üretimi artar, bu da mitokondriyal DNA'ya, membran bütünlüğüne ve elektron taşıma zincirine zarar verir.
- Enerji Eksikliği: ATP üretimindeki azalma, hücresel metabolizmanın bozulmasına ve enerji yetersizliğine yol açar.
- Apoptoz: Mitokondriyal hasar, hücresel apoptozu tetikler ve organ hücrelerinin yanı sıra bağışıklık hücrelerinin ölümüne neden olur. Bu süreç, sepsise bağlı organ disfonksiyonunun önemli bir nedeni olarak kabul edilir.

4. Koagülopati

Koagülasyon ve inflamasyon arasındaki çift yönlü etkileşim, sepsisin patogenezinde kritik bir rol oynar.

- Antikoagülan Sistemlerin Bozulması: Protein C, antitrombin ve doku faktörü yolu inhibitörü gibi doğal antikoagülan mekanizmalar işlevselliğini yitirir.

- Fibrinolitik Sistem Disfonksiyonu: Fibrin yıkımını düzenleyen mekanizmalar baskılanır ve mikrovasküler tromboz ile yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) gelişir.
- Klinik Sonuçlar: Koagülopati, organların kan akışını bozar, hipoksi ve nekroza yol açar.

5. Nöroendokrin-İmmün Ağ Bozuklukları

Sepsis, merkezi sinir sistemi (CNS), bağışıklık sistemi ve endokrin sistem arasındaki karmaşık etkileşimleri bozar.

- Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) Eksen: Kortizol salınımının azalması, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesini zorlaştırır.
- Kolinerjik Anti-İnflamatuvar Yol: Vagus siniri aracılığıyla inflamasyon modüle edilir. Bu yolun aktivasyonu inflamasyonu azaltabilir ve potansiyel tedavi hedefi olarak değerlendirilir.

6. Endoplazmik Retikulum (ER) Stresi

Sepsis sırasında ER'de yanlış katlanmış proteinler birikir ve oksidatif stresin artmasına neden olur.

- Apoptozun Tetiklenmesi: ER stresi, hücrel apoptozu tetikleyerek organ disfonksiyonuna katkıda bulunur.
- Klinik İlişkiler: ER stresi, çoklu organ yetmezliğinin başlıca nedenlerinden biri olarak görülmektedir.

7. Otofaji

Otofaji, hücrel bileşenlerin ve patojenlerin temizlenmesinde kritik bir rol oynar.

- Koruyucu Rol: Otofaji, hasarlı hücrel yapıların temizlenmesi, inflamasyonun düzenlenmesi ve hücrel bütünlüğün korunmasını sağlar.
- Sepsiste Bozulma: Sepsis sırasında otofajinin yetersiz aktivasyonu, hücrel disfonksiyon ve organ hasarına neden olur.

Yeni Farmakolojik Hedefler

Sepsis tedavisinde, geleneksel destekleyici tedavilere ek olarak, hastalığın altında yatan mekanizmaları hedef alan yeni farmakolojik ajanlar ve stratejiler geliştirilmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerin (ör. IL-1, IL-6, TNF- α) aşırı üretimini inhibe eden ilaçlar ve inflamasyonu dengeleyen anti-inflamatuvar ajanlar kullanılmaktadır. İmmün supresyonu azaltarak bağışıklık sistemini destekleyen immün modülatörler ve T hücrelerinin apoptozunu önleyen tedaviler geliştirilmiştir.

Koagülasyonu düzenlemek için Protein C aktivatörleri ve antitrombin gibi antikoagülanlar ile fibrinolitik tedaviler kullanılmakta, böylece mikrotrombozların önlenmesi ve organların kanlanması artırılması hedeflenmektedir.

Mitokondriyal biyogenezi destekleyen, oksidatif stresi azaltan antioksidanlar, hücrel enerji üretimini artırarak mitokondriye bağlı organ disfonksiyonunu önlemektedir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen işlev bozukluklarını düzeltmek için kortikosteroidler ve kortizol replasmanı kullanılarak inflamasyonun düzenlenmesine katkı sağlanmaktadır. Otofaji süreçlerini artıran ajanlar hücrel yenilenmeyi desteklerken, endoplazmik retikulum stresini azaltan ilaçlar apoptozu ve organ disfonksiyonunu önlemektedir. Ayrıca, endotoksinlerin etkisini azaltan ve inflamatuvar sinyal yollarını hedefleyen moleküler tedaviler, sepsis tedavisinde umut vaat eden seçenekler arasında yer almaktadır. (185)

2.6. SEPSİS İLİŞKİLİ ORGAN BOZUKLUKLARI

2.6.1. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS):

Sepsis ile ilişkili ARDS, inflamatuvar sitokinlerin ve hücrel mediatörlerin alveolokapiller birime zarar verdiği karmaşık bir süreçtir. ARDS, Berlin kriterlerine göre tanımlanır ve eksüdatif (ödem ve alveolar kanama), proliferatif (onarım ve organizasyon), ve fibrotik (kollajen fibrozisi) olmak üzere üç aşamada ilerlediği görülmüştür. Yüzey aktif madde (sürfaktan) eksikliği, mikroatelektazi ve alveolar hasara neden olurken, nötrofil ve makrofajlar inflamasyonu artırır. Geri dönüşü olmayan pulmoner fibrozis gelişirse, bu durum yaygın solunum yetmezliği ve kalıcı morfolojik değişikliklerle sonuçlanmasına neden olur. (68)

2.6.2. Akut Böbrek Hasarı (sa-AKI):

Sepsis ile ilişkili akut böbrek hasarı, hipoperfüzyonun yanı sıra inflamasyon, mikro dolaşım bozukluğu ve metabolik yeniden programlamanın bir sonucu olarak gelişmektedir. Renal tübüler epitel hücreleri, oksidatif stres ve mitokondriyal hasar yoluyla etkilenir. Mikro sirkülasyondaki lökosit ve trombosit birikimi endotel disfonksiyonuna, ödem oluşumuna ve oksijen difüzyonunun azalmasına yol açtığı görülür. Böbrek hasarını erken tespit etmek için NGAL, KIM-1, IGFBP7 ve TIMP-2 gibi biyobelirteçlerin kullanımı önerilmektedir. Ancak bu belirteçlerin klinik faydası henüz yeterince kanıtlanmamıştır (69).

2.6.3.Kardiyak Disfonksiyon:

Sepsis kaynaklı kardiyak disfonksiyon, miyokardiyal dolaşım bozukluğu, direkt miyokard depresyonu ve mitokondriyal fonksiyon kaybıyla ilişkilidir. Endotel hasarı ve artmış nitrik oksit (NO) düzeyleri, β -adrenerjik reseptörlerin baskılanması ve mitokondriyal disfonksiyona neden olur. Ayrıca, NO'nun mitokondrilerde oksidatif fosforilasyonu engellemesi, apoptoz ve ROS üretimini artırarak kalp disfonksiyonunu artırmaktadır. Sepsis sırasında mitokondriyal Ca^{2+} aşırı yüklenmesi, mitokondriyal hasar ve inflamasyonu tetikler. Kompleman sistemi de (C5a) inflamatuvar süreçleri ve kardiyak depresyonu artırır. Mevcut tedavi yaklaşımları bu durumun tedavisinde sınırlı kalmaktadır (70).

2.6.4. Sepsis ile İlişkili Nörolojik Bozukluklar

2.6.4.1.Sepsis İlişkili Ensefalopati (SAE):

- Sepsis sonucu gelişen sistemik inflamasyona bağlı, genellikle geri dönüşümlü bir beyin disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır.
- Klinik Özellikler: Zihinsel durumda değişiklik, dikkat bozukluğu, ajitasyon, uyuşukluk, koma, nöbetler, tremor, motor disfonksiyonu içermektedir.
- Teşhis:
 - EEG: Delta dalgalar, üç fazlı dalgalar ve patlama baskılanması gibi bulgular mortalite ile ilişkili olarak görülmektedir.
 - Lomber Ponksiyon: Menenjit/ensefaliti dışlamak için gerekmektedir.

- Biyobelirteçler: S-100 β -proteini gibi göstergeler tanı ve prognoz için umut verici olsa da daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Risk Faktörleri: Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar, bağırsak ve safra yolu enfeksiyonları, ağır sepsis yatkınlık oluşturur.
- Tedavi: Spesifik bir tedavi yoktur. Yönetim, altta yatan enfeksiyonun kontrolüne, hipoksemi, hiperglisemi ve metabolik bozuklukların düzeltilmesine odaklanır. (71,72)

2.6.4.2. Kritik Hastalık Polinöropatisi ve Miyopati :

- Tanım: Sepsis, akut solunum sıkıntısı sendromu veya uzun süreli mekanik ventilasyon sırasında periferik sinir ve kasların etkilenmesi.
- Klinik Özellikler:
 - CIP: Distal kas güçsüzlüğü, refleks kaybı, motor aksiyon potansiyelinde azalma.
 - CIM: Kaslarda atrofi ve zayıflık, reflekslerin korunması veya azalması.
- Risk Faktörleri: Sepsis, Gram-negatif bakteriyemi, hiperglisemi, kortikosteroid kullanımı olarak değerlendirilmiştir.
- Teşhis: Sinir iletim çalışmaları, elektromiyografi ile motor ve duyu fonksiyonların değerlendirilmesi ile tanı konmaktadır.
- Tedavi: Sepsisin ve altta yatan sistemik inflamasyonun agresif yönetimi olarak belirlenmiştir. (71,72)

2.6.4.3. Sepsis İlişkili Koagülopati (SIC) (182)

Sepsisin neden olduğu sistemik inflamasyonun kanın pıhtılaşma mekanizmalarını bozmasıyla ortaya çıkan bir durumdur. Sepsis ilişkili koagülopati (SIC), hem mikrovasküler tromboz (küçük damarlarda pıhtı oluşumu) hem de kanama eğilimi ile karakterize olabilir. Bu durum, sepsis kaynaklı organ disfonksiyonu ve mortalite riskini artırır.

Patofizyoloji

1. Endotel Aktivasyonu:
 - Sepsiste enfeksiyon kaynaklı inflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-6) endotel hücrelerini aktive eder.

- Endotelden doku faktörü (TF) salınır ve bu, pıhtılaşma kaskadını başlatır.
- 2. Pıhtılaşma Sistemi Aktivasyonu:
 - Koagülasyon faktörleri aşırı aktive olur ve fibrin oluşumu artar.
 - Mikrovasküler tromboz gelişir, organlarda iskemi ve hasar meydana gelir.
- 3. Fibrinolitik Sistem Baskılanması:
 - Fibrinolizi baskılayan PAI-1 (plasminojen aktivatör inhibitörü-1) seviyeleri artar.
 - Oluşan pıhtılar yıkılamaz, bu da doku hasarını artırır.
- 4. Trombositopeni ve Koagülopati:
 - Trombositler tüketilir (tüketim koagülopatisi).
 - Pıhtılaşma faktörlerinin tüketilmesi ve karaciğerin bu faktörleri yeterince üretememesi nedeniyle kanama eğilimi gelişir.
- 5. Dissemine İntravasküler Koagülopati (DIC):
 - SIC, genellikle DIC'nin bir öncüsü olarak görülür. DIC'de yaygın pıhtılaşma ve ardından kontrolsüz kanama meydana gelir.

Klinik Bulgular

- Trombositopeni: Trombosit sayısının azalması.
- PT ve APTT Uzaması: Protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) uzar.
- Fibrinojen Düzeyinde Azalma: Pıhtılaşma için gereken fibrinojen seviyesi düşer.
- D-dimer Artışı: Fibrin yıkım ürünleri artar, bu da pıhtılaşma aktivitesini gösterir.
- Kanama Eğilimi: Deri altı kanamalar, mukozal kanamalar.
- Mikrovasküler Tromboz: Organ disfonksiyonu belirtileri (böbrek, karaciğer, akciğer etkilenmesi).

Tanı Kriterleri

SIC tanısı genellikle laboratuvar bulgularına ve klinik tablolara dayanır:

1. Trombosit Sayısı: Düşük (genellikle $<150.000/\text{mm}^3$).
2. PT-INR Artışı: Koagülasyon sisteminde bozulma.
3. Organ Disfonksiyonu: Sepsisle birlikte bir veya daha fazla organda disfonksiyon bulgusu.
4. Skorlamalar:
 - SIC Skoru (ISTH): Trombosit, PT, D-dimer ve fibrinojen gibi laboratuvar değerleriyle hesaplanır.

Tedavi

1. Sepsis Tedavisi:
 - Enfeksiyon kaynağının kontrolü (antibiyotikler, cerrahi drenaj).
 - Hemodinamik stabilizasyon (sıvı tedavisi, vazopressörler).
2. Koagülopati Yönetimi:
 - Trombosit Transfüzyonu: Trombosit sayısı çok düşükse ($<20.000/\text{mm}^3$).
 - Taze Donmuş Plazma: Pıhtılaşma faktörlerini yerine koymak için.
 - Fibrinojen veya Kriyopresipitat: Fibrinojen seviyesi $<1.5 \text{ g/L}$ ise.
 - Antikoagülanlar: Seçilmiş durumlarda (ör. mikrovasküler tromboz baskınsa, heparin).
3. Destekleyici Tedavi:
 - Multi organ disfonksiyonu önlemek için erken müdahale.
 - Yoğun bakım takibi.

Prognostik Önemi

- SIC, sepsisli hastalarda kötü prognoz göstergesidir.
- Erken tanı ve uygun tedavi, mortalite oranlarını düşürmede önemlidir.

2.7. SEPSİSTE İMMÜNGLOBULİNLERİN ROLÜ

Sepsis ve septik şok sırasında IgA, IgG ve IgM immün globulinleri önemli roller oynar. Düşük immün globulin düzeyleri, hayatta kalma oranlarının azalmasıyla ilişkilidir. IgM, özellikle kompleman aktivasyonu yoluyla patojenlerin elimine edilmesinde kritik öneme sahiptir. İmmün globulin seviyelerindeki düşüş, vasküler sızıntı, inflamatuvar yeniden dağıtım, kompleman tüketimi ve immün supresyon gibi

çok faktörlü nedenlere bağlanmaktadır. Ancak, immün globulinlerin tedavi edici potansiyeli için daha fazla kanıta ihtiyaç vardır. (73)

2.8. PEDIATRİK SEPSİSTE KULLANILAN SKORLAMA SİSTEMLERİ

2.8.1.PRİSM-3 Skoru: (74)

PRISM-III (Pediatric Risk of Mortality III), çocuk yoğun bakım ünitelerinde (ÇYBÜ) yatan hastaların mortalite riskini değerlendirmek için kullanılan bir skorlama sistemidir. İlk olarak 1996'da geliştirilmiş olan PRISM-III skoru, pediatrik hasta popülasyonunda hastalık şiddetini ve mortalite tahmininde yaygın olarak kullanılan bir skorlama sistemidir. Kritik pediatrik hastalarda organ disfonksiyonunun ciddiyetini değerlendirmede, ölüm riskini tahmin etmede kullanılmakta ve yine hastane ve yoğun bakım ünitesinin performansını değerlendirmede kullanılabilir.

Prism-3 skoru, çocukların klinik durumunu ve fizyolojik bozukluklarını değerlendiren 17 parametreye dayanmaktadır. Skor, YBÜ'ne yatıştan sonraki ilk 12 saatte toplanmış olan veriler üzerinden hesaplanmaktadır.

Değerlendirilen parametreler 4 ana başlıkta toplanabilir:

1. Vital Bulgular:

- Kalp hızı
- Solunum hızı
- Sistolik kan basıncı
- Vücut ısısı

2. Nörolojik Durum:

- Glasgow Koma Skalası (GKS)
- Pupil ışık refleksi

3. Metabolik değerler ve Kan Gazı Parametreleri

- pH
- PaO₂ (arteriyel oksijen basıncı)
- PaCO₂ (arteriyel karbondioksit basıncı)
- Serum bikarbonatı
- Kan şekeri
- Potasyum

- Kalsiyum

4. Hematolojik Parametreler ve Koagülasyon Parametreleri

- Beyaz kan hücresi (WBC)
- Hematokrit
- Trombosit sayısı
- Protrombin zamanı (PT)

Tablo 1: PRISM-III Skoru ve Tahmini Mortalite

PRISM-III Skoru	Tahmini Mortalite (%)
0–5	<1%
6–10	1–5%
11–15	5–15%
16–20	15–30%
>20	>30%

Prism-3 skoru hesaplanırken her bir parametre, normal aralıklardan sapma derecesine göre puanlanmakta ve daha fazla fizyolojik bozuklukla ve organ disfonksiyonuna sahip hastalar daha yüksek bir toplam skor almaktadır. Tüm puanlar toplamı ile ölüm riski tahmin edilmektedir. Bununla birlikte mortalite riski, sadece skora bağlı olmayıp aynı zamanda hastanın klinik durumu, yaşı ve altta yatan hastalıklarına bağlı olarak da değişim göstermektedir.

Prism-3 skorunun avantajları çocuk hastalara yönelik bir tasarım oluşu, yoğun bakım ünitesinde ilk 12 saatte hesaplanan bir skor olarak erken müdahalede kolaylık sağlaması ve erken risk hesabı yapılmasını kolaylaştırmasıdır. Hem vital bulgular, hem metabolik bulgular ve çoklu organ fonksiyonu değerlendirmesine olanak sağlaması ile çok yönlü bir risk belirlemede yardımcı olabilmektedir. Yine Prism-3 skoru çok sayıda parametre değerlendirmesini gerektirmesi, dinamik olmayışı ani değişikliklerde tam bir değerlendirme sağlayamaması ve bazı kronik hastalıkların etkilerini değerlendirmede yetersizliklere sebep olmaktadır.

2.8.2. PIM-3 (Pediatric Index of Mortality 3) Skoru (75)

Pediyatrik yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan çocukların mortalite oranını tahmin etmek için kullanılan PIM-3, PIM serisinin üçüncü ve en yeni versiyonudur ve

ilk olarak 2013 yılında tanımlanmıştır. Bu skor sistemi, PIM-2'ye kıyasla daha geniş bir hasta popülasyonunda doğruluğu ispatlanmış ve tahmin hassasiyetini artırmak için yenilenmiştir.

PIM-3 Skorlama Sisteminin Amacı

- Yoğun bakıma kabul edilen çocukların klinik durumlarını ve hastalık şiddetini hızlıca değerlendirmek ve mortalite riskini doğru şekilde hesaplamak amaçlanmaktadır. Yine bu skorlama sistemi de YBÜ sonuçlarını standardize etmek ve diğer ünitelerle karşılaştırmak için kullanılabilir.

PIM-3'ün Bileşenleri

PIM-3, YBÜ'ye kabul esnasındaki verilere dayanmaktadır. Bu skor sistemi, klinik ve laboratuvar parametrelerinden oluşmakta ve bu verilerle hastanın YBÜ'ne girişteki durumunun değerlendirilmesini sağlamaktadır.

Tablo 2: PIM-3 Skoru Parametreleri

Kategori	Değerlendirilen Parametreler
Hasta Durumu	• YBÜ'ye kabul sırasında resüsitasyon yapıp yapılmadığı • Sepsis, şok, travma gibi kritik durumların mevcudiyeti
Vital Bulgular	• Kalp hızı • Kan basıncı • Solunum hızı
Gaz Değişim Parametreleri	• Arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) • FiO₂ (inspire edilen oksijen fraksiyonu) • Arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂)
Laboratuvar Değerleri	• Bikarbonat seviyeleri
Hastalık Kategorisi	• Post-operatif durumlar (örn. kardiyovasküler ve/veya diğer cerrahi sonrası) • Altta yatan kronik hastalıklar
Yaş ve Diğer Faktörler	• Hastanın yaşı • Kronik sağlık durumlarının varlığı (örn: immün yetmezlik, maligniteler)

PIM-3 Formülü

PIM-3 skorunda hesaplama, giriş verilerine dayalı olarak logaritmik bir formülle yapılır. Formül, ölüm olasılığını (% olarak) tahmin eder.

PIM-3 skorunun avantajları YBÜ'ne girişteki verilere dayalı oluşu, geniş kullanım alanına sahip olması ve geniş hasta verileriyle çok kez doğrulanmış oluşudur. Bununla birlikte dinamik bir skora sistemi değildir, sadece yatış sırasındaki verilerle değerlendirme yapar. Organ fonksiyonları değerlendirilirken de ayrıntılı bir değerlendirmeden ziyade genel bir tahmin yapılmasına olanak vermektedir.

Tablo 3: PIM-3 Skoru ve Tahmini Mortalite

PIM-3 Skoru	Tahmini Mortalite (%)
0-2	<1%
3-5	1-5%
6-10	5-10%
>10	>10%

2.8.3. PELOD-2 Skoru: (76)

PELOD-2 (Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2) Skoru, pediatrik yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) organ disfonksiyonunun derecesini ölçmek ve mortalite riskini tahmin etmek için kullanılan bir skora sistemi. İlk olarak 2013 yılında tanımlanan PELOD-2, 1999'da geliştirilen orijinal PELOD skorunun yeni versiyonu olarak kullanılmaktadır.

PELOD-2 Skorunun Amacı

- Çocuk hastalarda kritik organlarının işlevlerini değerlendirerek organ yetmezliği riskini belirlemek, hastalık şiddetini ölçerek yeni ve güncel tedavi planları oluşturulmasını kolaylaştırmak, klinik araştırmalar için hastaları sınıflandırmayı ve karşılaştırmayı daha kolay hale getirmek ve Ybü'nde takip edilen çocuk hastaların mortalite ihtimalini doğru olarak belirlemektir.

PELOD-2 Skorunda kullanılan parametreler:

PELOD-2, çocukların organ sistemlerindeki disfonksiyonu belirlemek için belli parametrelere dayanmaktadır. Skor, 6 farklı organ sistemi üzerinden hesaplanmakta ve her sistem belirli parametrelerle temsil edilmektedir.

Tablo 4: PELOD-2 Skoru Parametreleri ve Puanlaması

Sistem	Parametreler	Puanlama
Kardiyovasküler Sistem	• Kalp hızı ve kan basıncı • Vazoaktif ilaç kullanımı (örn. adrenalin, noradrenalin)	• Normal değerler için 0 puan • Disfonksiyon seviyesine göre artan puanlama
Solunum Sistemi	• PaO₂/FiO₂ oranı (oksijenlenme durumu) • Mekanik ventilasyon gereksinimi	• Oksijen değişim oranındaki bozulma ve ventilasyon ihtiyacıyla puan artar
Nörolojik Sistem	• Glasgow Koma Skalası (GKS) puanı	• Düşük GKS puanı daha yüksek PELOD-2 skoru ile ilişkilidir
Hematolojik Sistem	• Trombosit sayısı	• Trombosit seviyeleri düşükse (örn. <100.000/mm³), puan artar
Böbrek Sistemi	• Serum kreatinin düzeyleri • İdrar çıkışı	• Kreatinin düzeyindeki artış veya oligüri (idrar çıkışında azalma) puanı artırır
Karaciğer Sistemi	• Serum bilirubin düzeyleri	• Bilirubin yüksekliği organ disfonksiyonunu göstermekte ve puanı artırmaktadır

PELOD-2 skoru, her organ sistemi için belirlenen puanların toplamı ile hesaplanmaktadır. Skordaki artış organ disfonksiyonunun şiddetini ve mortalite riskinde artışı göstermektedir. PELOD-2'nin avantajları organ sistemlerini iyi bir şekilde değerlendirerek genel hasta durumunu net bir şekilde yansıtmaktadır ve özellikle çocuklar için tasarlanmış olması ile çocuk hastalarda etkin bir rehber olma avantajı bulunmaktadır.

Dezavantajları ise altta yatan kronik hastalık etkilerini değerlendirmede yaşayabileceği yetersizlikler, birçok laboratuvar ve klinik parametre gerektirmesi ile

ciddi zaman ve kaynak ihtiyacı oluşturması ve genel pediatrik popölasyonda uygulanamayıp sadece yoğun bakım hastalarına özgü bir skorldama sistemi oluşudur.

PELOD-2 ve Diğer Skorldarla Karşılaştırma (77)

- PELOD-2 vs. PRISM-III:
 - PRISM-III, daha çok mortalite hesabına odaklanırken PELOD-2 organ disfonksiyonunu değerlendirmede daha spesifik bir araç olarak görölmektedir.
- PELOD-2 vs. PIM-3:
 - PIM-3, yatış esnasında mortalite tahmin etmek için daha basitleştirilmiş bir sistemdir; PELOD-2 daha detay içeren bir skorldama sistemidir.

Tablo 5: PELOD-2, PIM-3,PRISM-3 Skoru Karşılaştırması

Kriter	PELOD-2	PIM-3	PRISM-III
Hedef Popölasyon	Pediatrik yoğun bakım hastaları	Pediatrik yoğun bakım hastaları	Pediatrik yoğun bakım hastaları
Ana Amaç	Organ disfonksiyonunu değerlendirme ve mortalite tahmini	YBÜ'ye girişte ölüm riskini tahmin etme	Hastalık şiddetini değerlendirme ve mortalite tahmini
Kullanım Alanı	Pediatrik YBÜ	Pediatrik YBÜ	Pediatrik YBÜ
Parametreler	6 organ sistemi: Kardiyovasküler, solunum, nörolojik, hematolojik, böbrek, karaciğer	Giriş verileri: gaz değişimi, vital bulgular, hasta durumu	17 parametre: vital bulgular, laboratuvar testleri, nörolojik durum
Hesaplama Zamanı	İlk 24 saat	YBÜ'ye kabul sırasında	YBÜ'ye yatıştan sonraki ilk 12 saat
Mortalite Tahmini	Organ disfonksiyonu üzerinden	Basitleştirilmiş giriş kriterleriyle	Çok detaylı parametrelerle tahmin
Avantajları	• Organ disfonksiyonuna odaklanır • Çocuklara özel • Hızlı tahmin	• Basit ve hızlı tahmin • Giriş verilerine dayanır	• Çok yönlü değerlendirme • Pediatrik hastalarda doğrulanmış

Dezavantajları	• Giriş verilerinin eksikliği durumunda sınırlı	• Dinamik durum değişikliklerini yansıtmaz • Daha az ayrıntılı	• Çok parametrelili olduğu için karmaşık • Zaman alıcı
-----------------------	---	---	---

2.8.4. C-Reaktif Protein-Albümin-Lenfosit İndeksi (CALLY İndeksi)

CALLY indeksi (CRP-Albümin-Lenfosit İndeksi) ilk kez sepsis hastalarında prognozun değerlendirilmesi için tanımlandı. CALLY indeksini tanımlayan ilk çalışma, "Clinical predictive value of the CRPalbumin-lymphocyte index for prognosis of critically ill patients with sepsis in intensive care unit" başlıklı bir araştırmaydı. Bu çalışma, Zhang Jinhui ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiş ve 2024 yılında Frontiers in Public Health dergisinde yayımlanmıştır. (78). CALLY indeksinin sepsis hastalarındaki mortalite ve akut böbrek hasarı (Akut kidney injury, Akut böbrek hasarı, AKI) ile ilişkili olduğu ortaya kondu. İndeks, hastaların inflamatuvar durumu, beslenme durumu ve bağışıklık yanıtını yansıtan CRP, albümin ve lenfosit seviyelerinin bir araya getirilmesiyle meydana getirilmiştir.

CALLY indeksini tanımlayan ilk çalışma, Çin'deki bir araştırma ekibi tarafından gerçekleştirilmiş olup, yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsis hastaları üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışma, sepsis hastalarında CALLY indeksinin düşük olması ile mortalite oranlarının yüksekliği arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, CALLY indeksinin, özellikle sepsis hastalarında 30 ve 60 günlük mortaliteyi ve akut böbrek hasarı (AKI) riskini öngörebilen bağımsız bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma ile, CALLY indeksinin sepsis prognozunda etkin bir araç olarak kullanılabileceği ve özellikle klinik sonuçları tahmin etmede yararlı olabileceği anlaşılmıştır. Bu çalışma, CALLY indeksinin sepsis prognozunda önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini vurgulamaktadır.

CALLY indeksi, sepsis prognozunu tahmin etmek ve hastanın genel klinik durumunu değerlendirmek için kullanılan yeni bir biyomarkerdir.

Sepsiste CALLY İndeksi, inflamasyon ve immünolojik yanıtın bir göstergesi olarak kullanılır. Bu indeksin düşük olması genellikle kötü prognoza işaret eder.

Neden Yüksek CALLY İndeksi iyi Prognoza İşaret Eder?

1. CRP'nin Yüksekliği:

- CRP (C-reaktif protein), inflamasyonun bir göstergesidir. Sepsiste artmış CRP, sistemik inflamasyonun ve doku hasarının şiddetini gösterir.
2. Düşük Albümin Seviyesi:
- Albümin, beslenme durumu ve karaciğer fonksiyonlarının bir göstergesidir. Sepsiste düşen albümin seviyesi, kötü bir metabolik durumu ve artmış mortalite riskini işaret eder.
3. Lenfosit Düşüklüğü:
- Lenfopeni (düşük lenfosit sayısı), immün sistemin baskılanmasını ve kötü prognozu gösterir. Sepsiste bu durum sık görülür ve immünolojik savunmanın yetersiz olduğunu belirtir.

CALLY İndeksi ve Klinik Yorum:

- Yüksek İndeks: Daha az inflamasyon ve görece daha iyi immün durum anlamına gelir. Bu durum, genellikle daha iyi prognoz ile ilişkilidir
- Düşük İndeks: Ağır inflamasyon, kötü beslenme durumu ve immün sistem baskılanması anlamına gelir. Kötü prognoz ile ilişkilidir.

CALLY indeksinin farklı yaş gruplarında değerlendirilmesi, yaşa bağlı biyolojik değişiklikler ve hastalıkların klinik seyri göz önünde bulundurularak yapılması gerekmektedir. Farklı yaş gruplarında bu parametrelerin normal değerleri ve vücudun inflamatuvar yanıtı değişiklik gösterebilmektedir.

CALLY indeksi şu formülle hesaplanır:

CALLY İndeksi : Albümin serum düzeyi (g/L) × Lenfosit sayısı (mm³ başına)

$$\text{CRP serum düzeyi (mg/L)} \times 10^4$$

Değişkenler:

- CRP: C-reaktif protein, inflamasyonun bir göstergesidir ve genellikle mg/L cinsinden ölçülür.
- Albümin: Serum albümin düzeyi, g/dL cinsinden ölçülür.
- Lenfosit Sayısı: Periferik kandaki lenfosit sayısı

Pediatric Sepsis Klinik Kullanımı

Pediatric hastalarda, özellikle kronik enfeksiyonlar veya sepsis gibi uzun süreli inflamatuvar süreçlerde, beslenme durumu kritik bir öneme sahiptir. Albümin seviyeleri, hastanın beslenme durumunu ve enfeksiyona karşı direncini yansıtırken, C-reaktif protein (CRP) seviyeleri inflamasyonun şiddetini gösterir. CALLY indeksi (CRP/Albümin/Lenfosit İndeksi), pediatric sepsis hastalarında bu iki önemli faktörü birleştirerek klinik değerlendirmeye yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir.

Beslenme Durumu ve CALLY İndeksi

Albümin seviyeleri, beslenme durumu ile doğrudan ilişkilidir ve enfeksiyona karşı direnci belirlemede önemli bir göstergedir. CALLY indeksinin pediatric kullanım alanlarından biri, hastanın beslenme durumunun değerlendirilmesine katkı sağlamasıdır. Özellikle yoğun inflamasyonun eşlik ettiği sepsis gibi durumlarda, albümin seviyelerindeki düşüklük malnütrisyon riskine işaret edebilir. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen bir pediatric sepsis hastasında CRP seviyesinin yüksek ve albümin seviyesinin düşük olması, ciddi malnütrisyon riski ve enfeksiyona karşı zayıf bir yanıt kapasitesini gösterebilir. Bu durum, beslenme desteği ve tedavi planının yeniden değerlendirilmesini gerektirir. CALLY indeksi bu tür durumların tespitinde faydalı bir araç olabilir.

Akut Böbrek Hasarı (AKI) ile İlişkisi

CALLY indeksi, pediatric sepsis hastalarında akut böbrek hasarı(AKI) riskini öngörmede de kullanılabilir. Yüksek CRP ve düşük albümin seviyeleri, inflamasyonun şiddetli olduğunu ve böbrek fonksiyonlarının bozulma riski altında olduğunu gösterebilir. Böylece CALLY indeksi, AKI gelişme olasılığını tahmin etmede ve bu hastaların yönetiminde kritik bir rol oynayabilir.

Tedaviye Yanıtın İzlenmesi

Pediatric sepsis tedavisinde CALLY indeksi, tedavi yanıtını izlemek için kullanılabilir. Tedavi sürecinde CRP seviyesindeki düşüş ve albümin seviyelerindeki iyileşme, inflamasyonun kontrol altına alındığını ve beslenme durumunun düzeldiğini

gösterebilir. Tedavi sırasında CALLY indeksindeki değişiklikler, inflamatuvar yanıtın azalmasını ve hastanın genel klinik durumundaki iyileşmeyi yansıtabilir. Böylece indeks, hastanın klinik seyri hakkında bilgi sağlayabilir.

Uzun Dönem Prognostik Değer

CALLY indeksi, pediatrik sepsis hastalarında uzun dönem prognozu tahmin etmek için de kullanılabilir. Düşük CALLY indeksi, kötü prognoz, yüksek mortalite riski ve uzun süreli yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkilendirilmektedir. Bu bağlamda, indeksin prognostik değeri, klinik karar alma sürecinde rehberlik edebilir ve yüksek risk altındaki hastaların erken tanımlanmasına olanak sağlayabilir.

CALLY İndeksi'nin Avantajları:

Basitlik: İndeksi hesaplamak için gereken veriler genellikle rutin klinik laboratuvar testlerinden elde edilebilir.

Erken Tahmin: Sepsis gibi inflamatuvar ve sistemik rahatsızlıklarda, CALLY indeksi, hastalığın ilerlemesi ve komplikasyonlar hakkında erken bilgi sağlayabilir.

CALLY İndeksi'nin Dezavantajları:

Spesifik Değil: Sepsis dışındaki diğer inflamatuvar hastalıklarda da bu parametreler etkilenebilir, bu da spesifikliğı düşürebilir.

CALLY İndeksinin Tedavi Takibinde Kullanımı:

Tedavi sürecinde, CALLY indeksini oluşturan parametrelerin zamanla iyileşmesi tedavinin etkinliğini gösterebilir.

CRP'nin Düşmesi: CRP, inflamasyonun ciddiyetini yansıtır. Etkili bir tedavi ile CRP seviyelerinin düşmesi, inflamasyonun kontrol altına alındığını ve tedavinin işe yaradığını gösterir. CRP'nin hızlı düşüşü, inflamatuvar yanıtın azalmasının erken bir göstergesidir.

Albümin Seviyesinin Artması: Tedavi sürecinde albümin seviyelerinin yükselmesi, inflamasyonun azaldığını ve hastanın beslenme durumunun iyileştiğini gösterir. Albümin seviyelerinin artışı, beslenme desteği veya tedaviyle birlikte genel sağlığın iyileştiğini işaret eder.

Lenfosit Sayısının Yükselmesi: Lenfosit sayısı, bağışıklık sisteminin işleyişini yansıtır. Tedavi ile birlikte lenfosit sayısının artması, bağışıklık sisteminin toparlandığını ve hastanın enfeksiyona karşı daha iyi bir savunma geliştirdiğini gösterebilir.

Tedavi sırasında CALLY indeksi istenilen yönde değişmiyorsa (örneğin, CRP düşmüyor, albümin ve lenfosit seviyeleri iyileşmiyorsa), bu durumda tedavi rejiminin gözden geçirilmesi gerekebilir. Tedavi planının değiştirilmesi, dozun artırılması veya başka tedavi yaklaşımlarının eklenmesi gerekebilir. Tedavi sürecinde CALLY indeksindeki olumlu değişiklikler, hastanın prognozu hakkında önemli bilgiler verir. Tedaviye olumlu yanıt veren ve CALLY indeksi yüksek olan hastalarda daha iyi bir iyileşme beklenir. (79-81)

2.8.5. Vazoaktif İnotropik Skor (VİS)

Vazoaktif İnotropik Skoru (VIS) özellikle kardiyovasküler desteğe ihtiyaç duyan pediatrik ve erişkin hastalarda, uygulanan vazoaktif ve inotropik ilaçların toplam etkisini değerlendirmek amacıyla oluşturulmuştur. Bu skor kullanılarak hastanın dolaşım desteğine ihtiyaç derecesini ölçmek ve hastanın hemodinamisi hakkında bilgi edinmek amaçlanmıştır.

- İnotropik Skor (IS), ilk olarak Wernovsky ve arkadaşları tarafından 1995 yılında literatüre kazandırılmış olup bu skor ile pediatrik yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) kalp cerrahisi sonrası hastalarda kullanılan inotropik destek toplamını hesaplamak inotropik destek yoğunluğunu doğru şekilde belirleyebilmek esas hedefi oluşturmaktadır. (82)

Vazoaktif İnotropik Skor (VIS):

2010'da Gaies ve arkadaşları tarafından skor tekrar tanımlanmış olup inotropik ilaçlar ile vazoaktif ilaçlar da (norepinefrin, vazopressin, fenilefrin gibi) formüle eklenmiştir. (83)

Bu skor özellikle pediatrik yaş grubunda kalp damar cerrahisi sonrası hastalarda kullanılmış olup mortalite ve morbidite yüzdesini doğru tahmin etmekte kullanılmakta olup inotropik ve vazopressor etkili ilaçların dozlarını standardize ve

optimize edebilmek, ameliyat sonrası dönemde hastaların gereksindiği hemodinamik desteğin doğru seviyesini tarafsız olarak ölçmek amaçlanmaktadır. (83)

Vazoaktif İnotropik Skor Formülü:

Dopamin dozu(mcg/kg/dakika)+Dobutamin dozu (mcg/kg/dakika)+100x
Adrenalin dozu(mcg/kg/dakika)+10x Milrinon dozu (mcg/kg/dakika) + 10000x
Vazopressin dozu (u/kg/dakika) + 100x Noradrenalin dozu (mcg/kg/dakika) formülü
kullanılarak hesaplanır.

VİS Hesaplama Formülü

- Dopamin ve Dobutamin: Direkt olarak skora eklenmektedir.
- Milrinon: Milrinonun etkisi daha güçlü olduğundan katsayısı daha yüksektir ve 10 ile çarpılarak skora eklenmektedir.
- Epinefrin ve Norepinefrin: Daha potent ilaçlar oldukları için katsayıları daha yüksektir 100 ile çarpılarak skora eklenmektedir.
- Vazopressin ve Fenilefrin: 10 ile çarpılarak skora eklenmektedir.

Yapılan çalışmalar sonucunda yüksek vazoaktif inotropik skor değerinin artmış ölüm riski, daha uzun süreli solunum desteği ihtiyacı ile ilişkili olduğu ve kötü prognoz ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Vazoaktif İnotropik Skor (VİS), özellikle kritik hastalarda yoğun bakım ünitelerinde hemodinamik desteğin bir ölçütü olarak sepsis ile takip edilen hastalarda da kullanılabilmekte ve prognozu tahmin etmekte yardımcı olmaktadır. Sepsis, özellikle septik şok durumu, sıvı tedavisine yanıtızsız hipotansiyon ve ciddi dolaşım bozukluğu ile kendini göstermekte olup bu hastalarda ciddi kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açma etkisi ile vazoaktif ve inotropik ilaçların kullanımı ihtiyacı doğurabilmektedir. VİS, bu ilaçların toplam etkisini hesap ederek sepsis ile takip edilen hastalarda tedaviye yanıtı ve mortalite ve morbidite riskini ölçmekte etkin bir skor olarak kullanılabilmektedir.

Yüksek VİS değerleri, sepsis ve septik şok ile takip edilen hastalarda artmış ölüm riski ile ilişkilendirilmiş olup sepsis ve VİS skoru arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar ile, VİS'in ölüm riski tahmininde kullanılabilecek bir biyomarker olma ihtimalini ve yoğun bakım ünitelerinde hastaların klinik seyrini değerlendirmede

yararlı olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte vazoaktif inotropik skor sepsis tedavisinde kullanılan vazoaktif ilaçların hastalık seyrinde işlevselliğini tetkik etmede başarılı olabileceği tahmin edilmektedir. VİS'in pediatrik hasta grubunda yoğun olarak çalışılmış olması, yine bu popülasyondaki önemini göstermektedir. İlk 48 saatteki maksimum VİS (VISmax) değerlerine bakıldığında, kötü klinik sonuçların değerli bir göstergesi olarak tanımlanmaktadır. (14,85)

VİS, PIM-3 gibi genel hastalık şiddeti skorlama sistemlerine yardımcı olarak kardiyovasküler sistemde disfonksiyonu özellikli bir şekilde değerlendirebilmekte ve septik şok ile takip edilen hastalarda kardiyovasküler instabilitenin sınırlarını belirlemede yarar sağlayabilmektedir.

•Eşik Değerler:

Çeşitli çalışmalarda, VİS için farklı eşik değerler belirlenmiş olup (ör. >20 veya >42,5) yüksek mortalite ve kötü prognoz ihtimalini anlamlı şekilde tahmin etmiştir (186,187).

•Kısıtlamaları:

VİS hesaplamasında farklı ilaç türleri kullanılmakta olup yaygın olarak kullanılan tüm vazoaktif ilaçları içeren evrensel olarak tanınan bir versiyonunun mevcut olmaması sonuçların genele yayılmasını sınırlayabilmektedir. Yapılan çalışmaların kısıtlılığı VİS'in ileri süreçte prognostik tahmini güçlendirmede daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. (86)

2.8.5.1.Vazoaktif İlaç Tanımı ve Kullanım Amaçları

Vazoaktif ilaçlar, hemodinamik stabilizasyonu sağlamak amacıyla kan damarlarının tonusu, kalbin kasılma gücü veya her ikisi üzerine etkili olabilen ilaçlardır. Bu ilaçlar genellikle şok, kalp yetmezliği gibi durumlarda özellikler kalp kasılma gücü artırma ve kan damarları üzerinde daraltıcı etkinlik sağlayarak kan basıncını artırmada kullanılmaktadır. (87-91)

Vazoaktif ilaçlar iki ana gruba ayrılır:

1. İnotropikler: Kalp kasılma gücünü artırıcı ilaçlardır. (örn: Dobutamin, Dopamin).

2. Vazopressörler: Kan damarlarını daraltarak kan basıncı artırıcı etkinliği olan ilaçlardır. (örn: Norepinefrin, Vazopressin).

Tablo 6: Reseptör Etkileri Tablosu

Reseptör	Etkisi
Alfa-1 (α_1)	Damarları daraltır (Vazokonstriksiyon)
Beta-1 (β_1)	Kalp hızını ve kasılma gücünü artırır
Beta-2 (β_2)	Damar genişlemesi sağlar (Vazodilatasyon)

Vazoaktif İlaçların Sınıflandırılması

1. Adrenoseptör Agonistleri

Bu ilaçlar adrenerjik reseptörler (alfa ve beta) üzerinden etkilerini oluşturmaktadırlar.

a. Alfa Adrenerjik Agonistler

a.1. Fenilefrin:

- Alfa-1 reseptörlerini uyararak damarları daraltıcı etkinlik gösterir. (vazokonstriksiyon). Hipotansiyon (özellikle taşikardinin eşlik ettiği durumlarda) kullanılmaktadır.
- Yan Etkisi: Refleks bradikardi, organ kanlanmasında azalma yapıcı etkisi bulunmaktadır.

a.2. Norepinefrin (Noradrenalin):

- Alfa-1 ve beta-1 reseptörlerini uyararak güçlü vazokonstriksiyon yapar ve kalp debisini artırıcı etkinlik oluşturur. Özellikle septik şokta sepsisten kurtulma kampanyasının ilk basamak öneri grubunda bulunmakta ve kardiyojenik şokta etkili şekilde kullanılmaktadır.
- Yan Etkisi: Organ kanlanmasında azalma ve iskemi yapıcı etkisi mevcuttur.

b. Beta Adrenerjik Agonistler

b.1. Epinefrin (Adrenalin):

- Alfa-1, beta-1 ve beta-2 reseptörlerini uyarır. Daha düşük dozlarda, adrenalin kalp atış hızını ve kalp kasılmasını artırarak daha fazla β

etkisine sahip olabilmektedir; daha yüksek dozlarda, α etkileri daha baskındır ve damarlarda belirgin daralmaya neden olarak tansiyonun yükselmesini sağlar. Anafilakside, kardiyak arrestte cpr esnasında ve septik şok tedavisinde sepsisten kurtulma kampanyasının ilk basamak öneri grubunda bulunmakta ve aktif olarak kullanılmaktadır.

- Yan Etkisi: Taşikardi, laktik asidoz ve aritmi yapıcı yan etkileri bulunmaktadır.

b.2. Dobutamin:

- Beta-1 adrenerjik reseptörlerini seçici olarak uyarır. Bu şekilde kalp hızını artırmakta ve kalp kasılma gücünü artırmaktadır. Özellikle kardiyojenik şok, kalp yetmezliği gibi durumlarda tercih edilebilecek bir ilaç olarak görülmektedir.
- Yan Etkisi: Taşikardi, hipotansiyon.

b.3. Dopamin

- Düşük dozda: Dopaminerjik reseptörleri uyararak renal vazodilatasyon etkisi bulunmaktadır.
- Orta dozda: Beta-1 reseptörlerini uyararak kalp debisini artırıcı etkisi bulunmaktadır.
- Yüksek dozda: Alfa-1 reseptörlerini uyararak vazokonstriksiyon yapmaktadır.
- Kardiyojenik şok, septik şokta kullanılabilmekle birlikte septik şokta tarihsel olarak oldukça sık kullanılan bir ilaç olmakla birlikte dopamin artık adrenalin/noradrenalin bulunmadığı bir ortam haricinde sürece septik şok için ileri yaşam desteği kılavuzları tarafından önerilmemektedir.
- Dopamin, dopamin reseptörleri üzerinde etki etmekte olan ve bununla birlikte bazı β etkilerine sahip bir ilaçtır. Etkisi değişkenlik göstermektedir ve doza bağlıdır, aynı zamanda hem bir inotrop, kronotrop ve vazokonstriktördür.
- Yan Etkisi: Taşikardi, aritmiler, organ kanlanmasında azalma yapabilmektedir.

2. Fosfodiesteraz İnhibitörleri

Bu ilaçlar hücre içi cAMP düzeylerini artırarak damarlarda genişlemeye ve kalp kasılma gücünde artışa sebep olmaktadır.

Milrinon:

- Kalp üzerinde inotropik etkisi ve sistemik vazodilatasyon sağlama etkisi nedeniyle akut kalp yetmezliği ve düşük kardiyak debisi sendromunda işlevselliği devam eden bir ilaçtır.
- Yan Etkisi: Hipotansiyon, aritmiler ve uzun süreli kullanım durumunda miyokard hasarı yapma riski bulunmaktadır.

3. Vazopressin Analogları

Antidiüretik hormon (ADH) reseptörlerini uyarak damar tonusunu artırıcı etkinlikte bulunan ilaçlar grubudur.

Vazopressin:

- V1 reseptörlerini uyarak güçlü vazokonstriksiyon oluşturmaktadır.
- Septik şok (norepinefrine dirençli) durumunda ve gastrointestinal kanamalarda kullanılabilmektedir.
- Yan Etkisi: Hipoperfüzyon ve iskemi yapıcı etkisi bulunmaktadır.

4. Kalsiyum Duyarlaştırıcılar

Levosimendan:

- Troponin C'ye bağlanarak kalsiyuma duyarlılığı artırmakta aynı zamanda fosfodiesteraz 3 inhibisyonu yaparak akut dekompanse kalp yetmezliğinde etkili olarak kullanılmaktadır.
- Yan Etkisi: Hipotansiyon, baş ağrısı yan etkisi görülebilmektedir.

Tablo 7: Vazoaktif İlaç Dozları Tablosu

İlaç	Başlangıç Dozu	Maksimum Doz
Dopamin	2-5 mcg/kg/dk	20 mcg/kg/dk
Dobutamin	2-5 mcg/kg/dk	20 mcg/kg/dk
Epinefrin	0.01-0.1 mcg/kg/dk	1 mcg/kg/dk
Norepinefrin	0.01-0.1 mcg/kg/dk	1 mcg/kg/dk
Milrinon	0.25-0.75 mcg/kg/dk	0.75 mcg/kg/dk
Vazopressin	0.01-0.03 ünite/dk	0.03 ünite/dk
Fenilefrin	0.5-2 mcg/kg/dk	5 mcg/kg/dk

- Septik şoklu çocuklarda damar tonusunu iyileştiren ve ayrıca adrenalin ve noradrenalinin etkisini de iyileştirebilen anti-inflamatuar bir etkiye sahip olabilmeleri nedeniyle steroidler, bir çocuk iki veya daha fazla inotropa yanıt vermediğinde refrakter şokta etkin olarak kullanılabilirler. Dekametazon, hidrokortizon veya metilprednizolon uygun seçenekler olarak görülmektedir.
- Kalsiyum bazı durumlarda iyonize seviyeleri düşükse önerilmektedir. Kalp kasılması ve damar tonusunun korunması için gerekli olmakta seviyeleri normal olduğunda değeri marjinal seviyede olabilmektedir. Şok ve sepsis, hücre içi kaymalar ve laktat; düşük kalsiyum seviyelerine neden olabilmektedir. Bu sebeple özellikle iyonize kalsiyum seviyesi düşük sepsis ve septik şokla takip edilen bütün çocuklarda kalp kasılması ve damar tonusu üzerine etkisi nedeniyle takviye edilmesi gerekmektedir.

Tablo 8: Vazoaktif İlaç Etkileri ve Doz Aralığı Tablosu

İlaç	Etkisi ve Reseptörler	Doz Aralığı
Adrenalin	$\beta_1 > \alpha$: Kasılma gücünü artırır	0.05-2 mcg/kg/dk
Noradrenalin	$\alpha > \beta_1$: Ana etkisi vazokonstriksiyon	0.05-2 mcg/kg/dk
Dopamin	Düşük doz: $\beta_1 > \alpha$ Yüksek doz: $\alpha > \beta_1$	3-20 mcg/kg/dk
Dobutamin	$\beta_1 > \alpha$: Kasılma gücünü artırır	3-20 mcg/kg/dk
Vazopressin	V1R reseptörleri: Vazokonstriksiyon	0.018-0.12 U/kg/dk
Milrinon	Fosfodiesteraz inhibitörü: Kasılma gücünü artırır	0.5-0.75 mcg/kg/dk
Kalsiyum	Unutulmuş inotrop: 10% glukonat formunda	0.1 mmol/kg
Hidrokortizon	Katekolaminlere dirençli şok tedavisinde kullanılır	1 mg/kg

2.9. PEDIATRİK SEPSİS VE SEPTİK ŞOKTA YÖNETİM

Surviving Sepsis Campaign, sepsis veya septik şok şüphesi olan çocuklarda uygulamak için 6 temel başlangıç yönetim adımını önermektedir: (9)

1. İntravenöz (IV) veya intraosseöz (IO) erişim sağlanması gerekmektedir: Hızlı sıvı ve ilaç tedavisi için damar veya kemik içine doğrudan erişim sağlanması gereklidir.
2. Kan Kültürü ve diğer tanı testlerinin alınması gerekmektedir: Enfeksiyonun olası kaynaklarını belirlemek için kan kültürü alınması ve diğer tanı testleri yapılması gerekmektedir.
3. Ampirik geniş spektrumlu antibiyotiklere başlanması: Sepsis veya septik şok şüphesi durumunda, en kısa zamanda uygun geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlanması zaruridir.
4. Kan laktat seviyesinin ölçülmesi: Laktat düzeyi, doku perfüzyon azlığının (oksijen yetersizliği) bir göstergesi durumundadır bu sebeple sepsisin ciddiyetini değerlendirmek için kritik bir ölçüm olarak görülmektedir.
5. Sıvı bolusları uygulanması (şok varsa): Şok varlığında, 30 mL/kg kristaloid sıvı bolusları hızla uygulanması önerilmektedir.
6. Vazoaktif ajanlara başlanması (şok devam ediyorsa): Şok durumunun sıvı resüsitasyonuna yanıt vermediği durumlarda doku kanlanmasını artırmak için norepinefrin veya diğer vazoaktif ajanların uygulanması gerekmektedir.

Tedavi Süreçleri

- Septik Şok Varlığında: İlk tanıdan konduktan sonra 1 saatlik süre içinde bu adımların tamamının uygulanması gerekmektedir.
- Şok yoksa: Sepsis şüphesi durumunda tüm uygulamaların 3 saat içinde bitirilmiş olması gerekmektedir. (92)

Başarıyı Destekleyen Bulgular

- Improving Pediatric Sepsis Outcomes(Sepsis Sonuçlarını Geliştirme) iş birliği, sepsis yönetimi için belirlenen bir protokolün (örneğin, ilk sıvı bolusunun 60

dakika içinde uygulanması ve antibiyotiklerin 180 dakika içinde verilmesi) uyumlu bir şekilde uygulanmasının ölüm oranlarını azalttığını bildirmiştir. (37)

Ek Öneriler

1. Hipoksemi Tedavisi: Oksijen desteği sağlanması ve SpO2 (kan oksijen saturasyonu) %92-98 arasında tutulması önerilmektedir.
2. Hipoglisemi ve Hipokalsemi Tedavisi: Kan şekeri (hipoglisemi) ve iyonize kalsiyum (hipokalsemi) seviyeleri normal seviyede tutulması gerekmektedir.
3. Hastanın Sürekli Değerlendirilmesi: Her müdahaleden sonra hastanın şok belirtileri, sıvı durumu ve hemodinamik yanıtları (örneğin, pulmoner raller, hepatomegali, periferik ödem gibi) düzenli olarak takip edilmesi önem göstermektedir.
4. Yoğun Bakım Ayarlamaları: Hastanın, ihtiyaç durumunda uygun bir yoğun bakım veya kritik bakım ünitesine hızlı bir şekilde transfer edilmesi gerekmektedir. (93)

Sürekli Değerlendirme ve İzleme

Tedavi sürecinde, aşağıdaki noktalar düzenli olarak izlenmelidir:

- Sıvı Durumu: Pulmoner raller, hepatomegali, periferik ödem gibi sıvı yüklenmesine işaret eden belirtiler dikkate alınması gereken noktalardandır.
- Hemodinamik Durum: Kan basıncı, nabız, oksijen saturasyonu gibi parametreler yakın izlenmelidir.
- Tedaviye Yanıt: Yapılan işlemlere verilen cevabın etkinliği ve hastanın genel durumu yakın takip edilerek tedavi protokolleri bu duruma göre güncellenmeli ve düzenlenmelidir.

Bu detaylar, sepsis yönetiminin başarıyla sürdürülebilmesi için hayati öneme sahip bulunmaktadır.

Ampirik Geniş Spektrumlu Antibiyotikler (97,99)

- Yapılan çalışmalardaki ölçümlere göre bakıldığında çocuklarda sepsisin temel nedeni vakaların %78'ine kadar bakterilerdir. Şiddetli viral enfeksiyonlar (örneğin influenza ve SARS-CoV-2 vb.), çoğunlukla eş zamanlı bakteriyel enfeksiyonlarla birlikte görülmektedir. Bu sebeple sepsis ve septik şok

durumunda olası tüm patojenleri hedef alan hızlı ampirik antibiyotik tedavisi hayati önem taşımaktadır.

Antibiyotik Seçimi

- İlk tercih, hastanın tıbbi geçmişi, semptomları ve yerel mikrobiyolojik epidemiyolojiye bakılarak oluşturulmalıdır. Çoğunlukla, üçüncü nesil bir sefalosporin (seftriakson vb.) gibi tek bir geniş spektrumlu antibiyotik, toplum kökenli sepsis ile takip edilen sağlıklı çocuklar için yeterli görülmektedir. İmmun yetmezlik öyküsü olan çocuklarda veya hastane kökenli sepsiste, anti-psödomonal etkili bir antibiyotik tercih edilmelidir.

Ek Tedaviler:

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi dirençli patojenler için tedavi kapsamı artırılmalı veya toksik şok sendromu ya da nekrotizan fasiit gibi durumlarda toksin üretimini sınırlamak için ek antimikrobiyal ajanlar tedaviye eklenmesi gerekmektedir. Bazı durumlarda antiviral ilaçların (örneğin, nöraminidaz inhibitörleri) da tedaviye dahil edilmesi gerekebilmektedir.

Ampirik Antibiyotik Başlangıcı: (97)

Neonatal Sepsis:

Gram negatif ve pozitif bakteriler (örn. *E. coli*, GBS) hedefi oluşturmaktadır. Kombinasyon: Ampisilin + gentamisin veya 3. kuşak bir sefalosporin (örn. sefotaksim) etkin bir tedavi ikilisi olarak kullanılabilir.

İnfant ve Çocuklarda Sepsis: (98)

Daha geniş bir patojen yelpazesinin göz önüne alınması gereklidir.

Kombinasyon: 3. kuşak sefalosporin (örn. seftriakson) + vankomisin (MRSA şüphesi varsa) etkin bir tedavi olarak kullanılabilir.

De-eskalasyon: Takip eden süreç içinde kültür sonuçlarına göre tedavi daraltılması gerekmektedir. Tedavi süresi enfeksiyon tipine ve kaynağına bağlıdır (ör. bakteriyel pnömoni için 7-10 gün, endokardit için 4-6 hafta).

Antifungal ve Antiviral Tedavi: immün yetmezliği olan veya geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan çocuklarda mantar enfeksiyonu d ş n lmeli ve göz önünde tutulmalıdır. Candida enfeksiyonlarında ekinokandinler ( rn. kaspofungin) tedavide tercih edilmektedir.

Tedavi Yaklaşımı

Septik şok vakalarında, erken antibiyotik tedavisinin muhtemel faydasını gösteren veriler göz önüne alındığında, ampirik antimikrobiyal tedavi mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır ve 1 saatlik bir hedef makul kabul edilmektedir.

şok bulunmayan sepsis vakalarında, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak amaçlandığından ilk olarak hızlandırılmış bir tanısai değerlendirme yapılması sağlanabilir. Mortalite riskinin ilk 3 saat içinde anlamlı bir şekilde artmadığı düşünülerek tanıyı doğrulamak için ek zaman kullanılabilir.

Antibiyotiklerin Başlatılması Gereken Durumlar

Sepsis kaynaklı organ disfonksiyonu doğrulandıysa, mikrobiyolojik testler bakteriyel enfeksiyonu destekliyorsa, hastanın durumu şok gelişimini kapsıyorsa, antibiyotikler hızlı bir şekilde uygulanmalıdır.

Sıvı Resüsitasyonu

Sıvı bolus tedavisi, septik şok durumunda damari i hacmi geri kazandırmayı hedefler. Bu durum genellikle azalmış sıvı alımı, postkapiller venül kaçakları, düşük plazma onkotik basıncı ( rneğin "   nc  boşluk oluşumu"), ateş veya ishal gibi sıvı kayıpları kaynaklı olmaktadır.

Frank-Starling Mekanizması: Sıvı bolusu, venöz dönüşü artırır, ventrikül dolumunu destekler ve kalp kası hücrelerinde gerilime yol açar. Bu durum: artmış kontraktilite, daha yüksek atım hacmi, iyileştirilmiş mikrodolaşım kan akışı ve doku perfüzyonu ile kendini gösterebilmektedir.

Septik miyokardiyal disfonksiyonu olmayan ve sıvıya yanıt veren hastalarda, 20 mL/kg sıvı bolusu, atım hacmine yaklaşık %10-20 oranında destek olabilir. Bununla birlikte bu hemodinamik cevap genellikle geçici olmaktadır.(94)

Riskler ve Sınırlamalar

Doku İskemisi: Bu uygulama, septik şokun hipovolemik bileşenini tersine çevirmede etkili olsa da, tekrarlanan sıvı bolusları, interstisyel ödem ve sıvı yüklenmesi nedeniyle doku iskemi riskinde artışa sebebiyet verebilmektedir.

Sıvı Bolus Tedavisi (95)

- Septik şoklu çocuklarda, sağlık sisteminde yoğun bakım imkanları varsa resüsitasyonun ilk saatinde sıvı bolus tedavisi önerilmektedir.
 - 10-20 mL/kg'lık sıvı bolusları, 5-20 dakika içinde uygulanmalıdır. Hızlı uygulanması solunum komplikasyonlarına, yavaş uygulanması ise daha az etkili sonuçlara yol açabilmektedir.
 - Klinik belirteçler (nabız, kan basıncı, kapiller dolum zamanı, bilinç durumu, idrar çıkışı, kan laktatı, santral venöz oksijen saturasyonu) sıvı tedavisinin yakın izlemini sağlamaktadır.
 - Sıvı yüklenmesi belirtileri (interstisyel ödem, doku hipoperfüzyonu) ortaya çıktığında veya hemodinamik iyileşme sağlanamadığında sıvı tedavisinin durdurulması gerekmektedir.
- Yoğun Bakım Olanakları Olmayan Yerlerde:
 - Sıvı bolus tedavisi yalnızca hipotansiyonu olan çocuklarda uygulanmalıdır. Mekanik ventilasyon ve ileri hemodinamik izlem imkanları olmayan alanlarda sıvı tedavisi risk oluşturmaktadır.

Araştırma ve Bulgular

- Küresel Çalışmalar:
 - Sepsis ve septik şok yönetiminde, **Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2021 kılavuzları**, sepsis kaynaklı hipoperfüzyon veya septik şok yaşayan hastalar için ilk üç saat içinde en az 30 mL/kg intravenöz kristaloid sıvı uygulanmasını önermektedir.(9,190)

- Afrika'da yapılan F.E.A.S.T. (**Families Empowered and Supporting Treatment of Eating Disorders**, Yeme Bozuklukları Tedavisinde Güçlendirilmiş ve Destekleyici Aileler) çalışması (3141 çocuk): Düşük kaynaklı bölgelerde, sıvı bolus tedavisi yerine yalnızca bakım sıvıları uygulanan hastalarda mortalitenin daha az olduğu görülmüştür. (%28 azalma, risk oranı: 0.72). (95)

Vazoaktif İlaçlar (96)

- Epinefrin ve Norepinefrin: 40-60 mL/kg sıvı resüsitasyonundan sonra perfüzyon bozukluğu devam eden veya miyokardiyal disfonksiyon/yüksek sıvı yüklenmesi belirtileri olan çocuklarda ilk tercih katekolamin ajanları oluşturmaktadır. Dopamin daha az tercih edilir.

Epinefrin ve Norepinefrin Karşılaştırması

- Her iki ilaç da:
 - b1 adrenerjik reseptörlerini (kronotropi ve inotropiyi artırır),
 - a1 adrenerjik reseptörlerini (sistemik vasküler direnci artırır) hedef alır.
- Epinefrin:
 - Düşük dozlarda (<0.1 mg/kg/dk) b2 reseptörlerine bağlanarak vasküler direnci azaltmakta ve vazodilatasyon sağlamaktadır.
 - Sepsise bağlı miyokardiyal disfonksiyon ve düşük kardiyak çıkış durumlarında tercih edilebilir. Bu durum genellikle toplum kaynaklı sepsisli bebekler ve küçük yaş gruplarında daha yaygın olarak gözlenmektedir.
- Norepinefrin:
 - Sadece vazokonstriktör etkileri vardır ve sistemik vasküler direnci artırır.
 - Vazopleji (kan damarlarının genişlemesi) ve hafif miyokardiyal disfonksiyon bulunan hastalarda uygundur. Bu durum genellikle ergenlerde ve hastane kaynaklı sepsis vakalarında daha yaygındır.

Diğer Vazoaktif İlaçlar

- Pediatrik septik şokta diğer vazoaktif ilaçlar başlangıç tedavisi için yeterince test edilmemiştir, ancak genellikle ek veya destekleyici tedavi olarak kullanılır:
 - Dobutamin, Milrinon, Vazopressin: Gelişmiş hemodinamik izleme ile birlikte kullanılması gereken ilaçlardır.
 - Anjiyotensin II:
- Renin-anjiyotensin sistemini aktive ederek güçlü bir vazokonstriktör etki sağlamaktadır. Ancak pediatrik şokta anjiyotensin II'nin kullanımı sınırlı vakalarda rapor edilmiştir.

Kristaloid ve Kolloid Çözeltiler

- Kristaloidler Tercih Edilir:
 - Kristaloidler (örneğin Ringer laktat, Hartmann solüsyonu), uygun maliyetleri, diğer ilaçlarla uyumlulukları ve etkinolmaları sebebiyle başlangıç sıvı resüsitasyonu için kullanılabilir. (191)
 - 0.9% Salin, yüksek klorür içeriği nedeniyle metabolik asidoz, böbrek kan akışında azalma ve endotel disfonksiyonu riskini artırabilmektedir.
- Dengeli/Bufere Edilmiş Sıvılar:
 - Ringer laktat, Hartmann solüsyonu ve PlasmaLyte gibi dengeli sıvıların, hiperkloremi ve akut böbrek hasarı oranlarını düşürdüğü gözlenmiştir.

Sıvı Yanıtını Öngörme

- Dinamik Ölçümler: Pasif bacak kaldırma veya hafif karaciğer kompresyonu gibi yöntemler, sıvıya yanıtı öngörmede doğru bir yaklaşım sağlamaktadırB
- Kardiyak Ultrasonografi: Alt vena kava çapındaki solunum varyasyonları, aortik kan akışı pik hızı gibi ölçümler, sıvı yanıtını değerlendirmede ilgi çeken yöntemler olmakla birlikte bu ölçümler invaziv olmayan yöntemlerle doğruluk ve tekrar edilebilirlik açısından zorluklar içermektedir.

Kortikosteroidler ve Metabolik Resüsitasyon

Septik şokta kortikosteroidlerin optimum kullanımı (100) zamanlama, tür ve doz açısından net olarak tanımlanmamıştır. Pediatrik sepsis çalışmaları, kortikosteroid kullanımının daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilebileceğini göstermiştir. Ancak, bu durum genellikle kortikosteroidlerin daha ağır hastalarda tercih edilmesinden kaynaklanmaktadır.

Pediatrik sepsis tedavisinde kortikosteroidlerin etkinliği üzerine yapılan çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Bazı araştırmalar, kortikosteroidlerin şokun çözülmesini hızlandırabileceğini ve mortaliteyi azaltabileceğini öne sürerken, diğerleri belirgin bir fayda sağlamadığını bildirmektedir. Örneğin, bir meta-analiz, kortikosteroid kullanımının 28 günlük mortaliteyi azaltmada anlamlı bir etkisi olmadığını, ancak şokun çözülme süresini kısaltabileceğini göstermiştir. Ayrıca, çocuklarda yapılan bazı çalışmalar, kortikosteroidlerin şokun çözülmesini hızlandırabileceğini öne sürmektedir. (188)

Ancak, bu bulguların genellenebilirliği sınırlıdır ve kortikosteroidlerin rutin kullanımı konusunda kesin bir öneri yapmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Rehber Önerileri:

- İntravenöz Hidrokortizon: Sıvı ve düşük doz vazoaaktif ilaçlarla hemodinamik stabilite sağlanabiliyorsa, kortikosteroidlerin rutin kullanımı önerilmemektedir. Ancak, sıvıya dirençli ve katekolaminlere dirençli şok durumunda kortikosteroid kullanımı hâlâ bir seçenek olarak değerlendirilmektedir.

Solunum Desteği (101)

Sepsisli pediatrik hastalarda hipoksi yaygın olarak görülür ve ventilasyon desteği gereksinimi sıklıkla ortaya çıkar.

- Oksijen Desteği: Hipoksemi durumunda, hastanın oksijen satürasyonunu artırmak amacıyla nazal kanül, maske veya yüksek akımlı oksijen terapisi uygulanır.

- **Mekanik Ventilasyon:** Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişen pediatrik hastalarda invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi doğabilir. Bu durumda, düşük tidal volüm (6 mL/kg) ve hastanın klinik durumuna uygun pozitif son ekspiratuar basınç (PEEP) ayarları ile ventilasyon sağlanır.

Organ Destek Tedavisi (103)

Sepsis sürecinde birçok organda yetmezlik gelişebilir ve bu durum multidisipliner organ destek tedavileri gerektirir.

- **Böbrek Fonksiyonları:** Sepsisli çocuklarda oligüri veya anüri gelişmesi durumunda sıvı resüsitasyonu ve gerekirse diüretik tedavisi uygulanır. Akut böbrek hasarının varlığında renal replasman tedavisi (örn. hemodiyaliz veya periton diyalizi) tercih edilebilir.
- **Karaciğer Destek:** Sepsisli pediatrik hastalarda karaciğer yetmezliği sık görülür ve hepatik fonksiyonların yakın takibi gereklidir. Karaciğer yetmezliği durumunda, spesifik destek tedavileri uygulanır ve klinik komplikasyonlar yönetilir.

Metabolik Destek (102,104)

Metabolik bozukluklar, pediatrik sepsisin önemli komplikasyonları arasındadır ve etkili bir yönetim gerektirir.

- **Glisemik Kontrol:** Sepsisli çocuklarda sık görülen stres hiperglisemisi, kan şekeri seviyelerinin 140-180 mg/dL arasında tutulmasıyla yönetilir.
- **Beslenme:** Enteral beslenme, mümkün olan en kısa sürede, ideal olarak sepsis tanısından sonraki 24-48 saat içinde başlatılır. Enteral beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda, parenteral beslenme alternatif bir yaklaşım olarak uygulanır.

2.10. SEPSİS VE BİYOBELİRTEÇLER

Sepsis, enfeksiyonlara karşı bağışıklık sisteminin aşırı tepkisini ifade eder ve sıklıkla hiperinflamatuvar bir faz ile başlamakla birlikte immünosüpresif bir aşamaya geçiş gözlenmektedir. Bu sürecin organ disfonksiyonlarına ve ölümcül sonuçlara yol

açabilmesi nedeniyle sepsisin erken teşhisi ve izlenmesi için biyobelirteçler önemli bir rol oynamaktadır.

2.10.1. Prokalsitonin:

Prokalsitonin (PCT), bakteriyel enfeksiyonlara özgü bir yanıt olarak yükselen ve viral enfeksiyonlarla daha az ilişkili olan önemli bir biyobelirteçtir. Tiroidin C hücrelerinde üretilen bu protein, bakteriyel enfeksiyonlar sırasında diğer dokular tarafından da üretilmeye başlanmaktadır. PCT, bakteriyel enfeksiyonların viral enfeksiyonlardan ayırt edilmesinde önemli bir avantaja sahiptir. Bununla birlikte, cerrahi sonrası inflamasyon ve mantar enfeksiyonları gibi bazı non-enfeksiyöz durumlarda da yükselebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. (105,106,107)

Prokalsitonin özellikle sepsis tanısında önemli bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonları diğer inflamatuvar nedenlerden ayırmaya yardımcı olur. Yapılan meta-analizler, PCT'nin sepsis tanısında orta düzeyde duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca pediatrik popülasyonda, PCT'nin ciddi bakteriyel enfeksiyonları ayırt etmede CRP gibi diğer biyobelirteçlerden daha etkili olduğu bildirilmiştir. Viral enfeksiyonlarda interferon-gama (IFN- γ) tarafından baskılanması nedeniyle genellikle artış göstermemesi, PCT'yi bakteriyel enfeksiyonların tanısında avantajlı kılmaktadır. Bununla birlikte, cerrahi, travma, yanıklar gibi bazı non-enfeksiyöz durumlar da PCT seviyelerini artırabilir.

Prokalsitonin seviyeleri enfeksiyonun şiddetiyle ilişkili olup, lokalize enfeksiyonlarda daha düşük, sepsis ve septik şok gibi ağır enfeksiyonlarda daha yüksek seviyelerle ilişkilendirilmektedir. Seri ölçümler ise prognoz hakkında daha güvenilir bilgiler sunmaktadır.

Prokalsitonin (PCT), bakteriyel enfeksiyonlara özgü bir yanıt olarak yükselen ve viral enfeksiyonlardan daha az etkilenen bir biyobelirteçtir. PCT, antibiyotik yönetiminde karar desteği sağlama açısından da değerli bir araçtır. Örneğin, PCT seviyelerinde %80'lik bir düşüş veya seviyelerin 0,5 ng/mL'nin altına inmesi, antibiyotik tedavisinin güvenle sonlandırılmasını desteklerken, yüksek veya azalmayan PCT seviyeleri yetersiz tedaviye işaret edebilmektedir.

Tablo 9: Prokalsitonin Seviyesi ve Değerlendirme

Prokalsitonin Seviyesi (ng/mL)	Değerlendirme	Öneri
< 0.1 ng/mL	Bakteriyel enfeksiyon olasılığı çok düşük	Ek önlem gerekmez
0.1-0.5 ng/mL	Düşük risk, viral enfeksiyonlar veya hafif bakteriyel enfeksiyon olasılığı	Durum izlenebilir
0.5-2 ng/mL	Bakteriyel enfeksiyon olasılığı artar	Dikkatle izlenmeli
>2 ng/mL	Bakteriyel sepsis olasılığı yüksek	Tedavi acilen başlatılmalı
>10 ng/mL	Genellikle ciddi sepsis veya septik şok göstergesi	Acil müdahale gerektirir

Pediyatrik yoğun bakım ünitesinde yatan çocuklarda PCT, bakteriyel enfeksiyonların erken tanısında etkili bulunmuş; yenidoğanlarda ise normal doğum sonrası fizyolojik PCT artışları dikkate alınarak farklı kesme değerlerinin kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, PCT'nin bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. Örneğin, cerrahi sonrası inflamasyon veya kanser gibi durumlarda da yükselebileceği için tek bir PCT ölçümü kesin tanı koymak için yeterli değildir. Bu nedenle, PCT ölçümleri klinik değerlendirme ile birlikte yapılmalı ve enfeksiyonun ilerlemesi ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından seri ölçümler kullanılmalıdır.

2010 yılında, PRORATA denemesi (107), prokalsitonin düzeyine göre yönlendirilen bir antibiyotik tedavi algoritmasına göre yönetilen kritik hastalarda antibiyotik tedavisinin süresinin azaldığını ancak önemli bir ölüm oranı faydası olmadığını göstermiştir. Son zamanlarda yapılan sistematik bir inceleme, prokalsitonin tabanlı antibiyotik algoritmalarının ölüm oranı üzerinde fark edilebilir bir etki göstermemesine karşın antimikrobiyallerin süresinde önemli bir azalma göstermesiyle sonuçlanmıştır. Bu nedenle, prokalsitonin odaklı bir tedavi protokolünün kullanımı konusunda hala bir fikir birliği yoktur. Ölüm oranı, yatarak tedavi ve yoğun bakımda kalış süresi ve *C. difficile* kolit oranları üzerinde bir faydanın olmaması, bu tür stratejilerin kritik bakım ortamında kullanımını daha da kısıtlamaktadır. Sonuç olarak, PCT, pediatrik sepsisin tanısı ve yönetiminde yardımcı bir araç olarak kullanılabilir. Seri ölçümler ve diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanımı, tanı doğruluğunu artırabilir ve antibiyotik yönetimini iyileştirebilir. Ancak,

özellikle pediatrik hastalarda PCT tabanlı protokollerin etkinliğini daha iyi anlamak için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.10.2. C-Reaktif Protein (CRP):

C-Reaktif Protein (CRP), sepsis ve diğer inflamatuvar süreçlerde önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. CRP, karaciğer hücreleri tarafından sentezlenen ve inflamasyona yanıt olarak plazma konsantrasyonu hızla artan bir akut faz proteinidir. İlk kez 1930'larda *Streptococcus pneumoniae*'nin C-polisakkarit komponentine bağlanma yeteneği ile tanımlanmıştır ve enfeksiyonlar dahil birçok inflamatuvar süreçte klinik olarak kullanılmaktadır.

Biyolojik Temeli

Esas olarak hepatositlerde sentezlenir ve bu süreç interleukin-6 (IL-6) başta olmak üzere proinflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenir. CRP'nin normal plazma seviyesi genellikle <10 mg/L'dir. Enflamatuvar bir uyarandan sonra, CRP düzeyleri 6 saat içinde yükselmeye başlar, 48 saatte pik yapar ve inflamasyon ortadan kalktığında hızla düşer.

Başlıca biyolojik rolleri şunlardır:

- **Kompleman Aktivasyonu:** CRP, bağışıklık yanıtının bir parçası olarak kompleman sistemini aktive eder.
- **Opsonizasyon:** Patojenleri işaretleyerek fagositler tarafından tanınmasını kolaylaştırır.
- **Doku Hasarı ve Apoptozun Düzenlenmesi:** Hasarlı dokuların temizlenmesinde rol oynar.

Sepsis Tanısında Rolü

CRP, sepsis gibi sistemik inflamatuvar durumlarda tanısal ve prognostik bir belirteç olarak kullanılır. Sepsis tanısında CRP'nin rolü, inflamatuvar yanıtı yansıtan güvenilir bir gösterge olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak, sepsiste CRP'nin kullanımını bazı avantajlar ve sınırlamalar içerir.

CRP seviyeleri, bakteriyel enfeksiyonlara ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) özgü bir yanıt olarak yükselir. Ancak, CRP'nin yalnız başına sepsisi diğer inflamatuvar nedenlerden ayırt etmekte sınırlı olduğu bildirilmiştir. Yine de:

- CRP'nin sepsis tanısında duyarlılığı yüksek (%85-90), ancak özgüllüğü nispeten düşüktür (%60-70). Bu, CRP'nin diğer non-enfeksiyöz inflamatuvar durumlarda da artış gösterebilmesiyle ilişkilidir (cerrahi, travma, otoimmün hastalıklar gibi).

Pediyatrik ve Yenidoğan Popölasyonda Kullanımı

Yenidoğan sepsisinde CRP, yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteçtir. Yenidoğanlarda enfeksiyonlara karşı erken immün yanıtın yetersizliği nedeniyle sepsisin tanısında CRP'nin belirli eşik değeri kullanılır. Ancak doğum sonrası dönemde fizyolojik CRP artışları görülebileceği için tanısai eşik değeri yaşa uygun şekilde ayarlanması gereklidir. Seri CRP ölçümleri, yenidoğanlarda tanı doğruluğunu artırır. Seri CRP ölçümleri, yenidoğanlarda antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında güvenilir bir kriter sunar.

Viral Enfeksiyonların Ayırımında Kullanımı

CRP, bakteriyel enfeksiyonlarda viral enfeksiyonlara göre daha belirgin bir artış gösterir. Ancak, sepsis ile viral veya fungal enfeksiyonların ayırt edilmesinde sınırlı bir özgüllüğe sahiptir. Bu nedenle, PCT gibi diğer biyobelirteçlerle kombine kullanımı önerilmektedir.

Risk Sınıflandırmasındaki Rolü:

CRP, sepsis tanısının ötesinde, hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında bilgi sağlayabilir. Daha yüksek CRP seviyeleri, genellikle daha şiddetli inflamatuvar yanıt ve kötü prognoz ile ilişkilidir:

- Düşük CRP (<50 mg/L): Hafif inflamasyon veya lokalize enfeksiyon.
- Orta CRP (50-200 mg/L): Sistemik inflamasyon veya bakteriyel enfeksiyon.
- Yüksek CRP (>200 mg/L): Sepsis, septik şok veya çoklu organ yetmezliği gibi ağır enfeksiyon durumları.

CRP seviyelerindeki azalma, inflamatuvar yanıtın kontrol altına alındığını ve hastalığın iyileşme sürecine girdiğini gösterebilir. Seri ölçümler, tek bir ölçüme göre prognoz hakkında daha güvenilir bilgi sağlar.

Antibiyotik Yönetimindeki Rolü:

Antibiyotik tedavisinin yönetiminde CRP, enfeksiyon kontrolünün değerlendirilmesi için kullanılan bir kriterdir. Gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek ve tedavi süresini optimize etmek için yardımcı bir araç olarak kullanılabilir:

- Tedavinin Başlatılması: CRP seviyeleri bakteriyel enfeksiyonların göstergesi olarak antibiyotik başlatmada yönlendirici olabilir.
- Tedavinin Sonlandırılması: CRP seviyelerinde düşüş veya normal sınırlara dönüş, antibiyotik tedavisinin sonlandırılması için bir gösterge olarak değerlendirilebilir.

Sepsiste kullanımı bazı sınırlamalara sahiptir:

1. Non-Enfeksiyöz Durumlarda Artış: Cerrahi, travma, yanıklar ve otoimmün hastalıklar gibi durumlarda CRP seviyeleri artabilir, bu da tanı koymayı zorlaştırabilir.
2. Yavaş Yükseliş ve Azalış: CRP, PCT'ye kıyasla inflamasyona daha geç yanıt verir ve seviyeleri enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra yavaş azalır.
3. Tek Ölçümün Yetersizliği: CRP'nin klinik faydası, seri ölçümlerle takip edildiğinde daha anlamlıdır.

Pediyatrik popülasyondaki sınırlamaları şunlardır:

1. Fizyolojik Farklılıklar: Yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda CRP seviyeleri yaşa ve bağışıklık yanıtına bağlı olarak farklılık gösterebilir.
2. Non-Enfeksiyöz Durumlar: Cerrahi, travma ve otoimmün hastalıklar gibi non-enfeksiyöz inflamatuvar durumlar da CRP seviyelerini artırabilir.
3. Düşük Özgüllük: CRP, bakteriyel enfeksiyonlar için duyarlı bir belirteçtir ancak tek başına yüksek özgüllüğe sahip değildir. Bu nedenle PCT veya diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanımı önerilmektedir.

Pediyatrik sepsisin tanısı, risk sınıflaması ve antibiyotik yönetiminde CRP değerli bir biyobelirteçtir. Yenidoğan ve çocuklarda seri CRP ölçümleri, tanısal doğruluğu artırarak tedavi kararlarını yönlendirmede kritik rol oynar. Ancak, CRP'nin tek başına bir biyobelirteç olarak kullanılmasından ziyade klinik değerlendirme ve diğer biyobelirteçlerle kombinasyonunun tercih edilmesi daha güvenilir sonuçlar sağlayabilir. Pediyatrik sepsiste CRP tabanlı yaklaşımların etkinliğini doğrulamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. (108)

Prokalsitonin ve CRP Seviyelerinin Klinik Değerlendirilmesi

- C-Reaktif Protein (CRP), IL-6 tarafından düzenlenen bir akut faz reaktantı olup, özellikle erken başlangıçlı sepsisin tespiti için yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak, CRP'nin spesifikliğı sınırlıdır. Prokalsitonin (PCT) ise bakteriyel enfeksiyonlara özgü olarak yükselir ve CRP'ye kıyasla daha spesifik bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir. PCT, enfeksiyonların teşhisinde ve tedavi sürecinin izlenmesinde önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, her iki biyobelirtecin de sepsis tanısında kesin bir standarda ulaşmadığı belirtilmektedir. (109)

Prokalsitonin (PCT) ve C-Reaktif Protein (CRP) seviyeleri, enfeksiyonların tanı ve yönetiminde önemli biyobelirteçlerdir. Bu iki belirtecin düzeyleri, enfeksiyonun türü ve şiddeti hakkında önemli bilgiler sağlayabilir.

- Yüksek PCT ve CRP: PCT ve CRP seviyelerinin her ikisinin de yüksek olması, ciddi bir bakteriyel enfeksiyon veya sepsis olasılığını güçlü bir şekilde düşündürür. Bu durum, hastanın bakteriyel bir enfeksiyona sahip olduğunu ve acil tıbbi müdahale gerektiğini gösterir.
- Yüksek CRP, Düşük PCT: CRP'nin yüksek, ancak PCT'nin düşük olduğu durumlar genellikle viral enfeksiyonları veya bakteriyel olmayan inflamatuvar süreçleri işaret eder. Bu ayrım, hastaların gereksiz antibiyotik kullanımından korunmasına ve tedaviye daha hedefe yönelik bir yaklaşım sağlanmasına olanak tanır.
- Düşük CRP ve PCT: Hem CRP hem de PCT seviyelerinin düşük olduğu durumlar, enfeksiyon olasılığının düşük olduğunu ve inflamatuvar yanıtın minimal düzeyde olduğunu düşündürür. Bu tür bir tablo, enfeksiyonun

dışlanabileceği ve invaziv tedavi gerekliliğinin olmadığı durumları ifade edebilir. (110)

Sepsis sürecinde hiperinflamatuvar faz, çeşitli proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler aracılığıyla belirginleşen yoğun bir immünolojik aktiviteyle karakterizedir. Bu bağlamda, proinflamatuvar sitokinler, enfeksiyon ve doku hasarına karşı bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle TNF, IL-1 β ve IL-6, hiperinflamatuvar yanıtın temel belirteçleri olarak öne çıkmaktadır. Bu sitokinlerden IL-6, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) özelliklerini öngörmeye özel bir öneme sahiptir. Yüksek IL-6 düzeyleri, sepsisle ilişkili artmış mortalite oranları ile anlamlı bir ilişki göstermekte ve bu nedenle prognostik bir belirteç olarak değerlendirilmektedir.

Diğer önemli belirteçler arasında yer alan kemokinler (örneğin, IL-8 ve MCP-1), bağışıklık hücrelerinin inflamasyon bölgesine yönlendirilmesinde merkezi bir rol oynar. Özellikle IL-8, nötrofil (PMN) ve monositlerin inflamatuvar bölgeye göçünü tetiklerken, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), inflamatuvar ve antiinflamatuvar süreçler arasında dengeyi sağlamada işlevsel bir role sahiptir. Bu moleküller, hiperinflamatuvar fazın hem patofizyolojik süreçlerinin anlaşılmasında hem de potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. (111)

Sepsis tanısında ve yönetiminde biyobelirteçlerin kullanımı son yıllarda önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu kapsamda, prokalsitonin (PCT) ve C-Reaktif Protein (CRP) gibi geleneksel biyobelirteçlerin yanı sıra yeni ve potansiyel biyobelirteçler de değerlendirilmektedir. Bu biyobelirteçlerin klinik olarak birlikte değerlendirilmesi, enfeksiyonun ayırıcı tanısında ve tedavi planının belirlenmesinde önemli bir rehberlik sağlar.

Sepsisin tanı ve prognozunda kullanılabilecek yeni biyobelirteçler arasında anti-inflamatuvar sitokinler ve Pentraxin 3 (PTX3) dikkat çekmektedir. Anti-inflamatuvar sitokinler, sepsisin immünoşüpresif fazının değerlendirilmesinde incelenmektedir. CRPye benzer bir biyolojik role sahip olan PTX3, enfeksiyöz olmayan inflamasyon durumlarında da yükselmektedir ve bu yönüyle ayırt edici bir özellik taşır. (112)

Tedavi ve izlem süreçlerinde ise laktat seviyeleri sıklıkla kullanılmakta olup, sepsis tanısında ve tedavinin yönlendirilmesinde yaygın bir rehber olarak öne

çıkılmaktadır. Ayrıca, prokalsitonin tabanlı izlem antibiyotik yönetimi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde değerli bir araç olarak kullanılmaktadır. Ancak, bu yöntemin geniş spektrumlu antibiyotiklerin aşırı kullanımına yol açma riski bulunduğu unutulmamalıdır.

Son olarak, tek bir biyobelirtecin sepsis tanısı ve yönetimi için ideal olmadığı, pro- ve anti-inflamatuar biyobelirteçlerin kombinasyonunun daha bütüncül bir yaklaşım sağlayabileceği vurgulanmaktadır. Bu nedenle, biyobelirteçlerin kombine kullanımı sepsis yönetiminde daha etkili bir yol olarak değerlendirilmektedir.

Sepsis tanısında ve prognozunun değerlendirilmesinde, geleneksel biyobelirteçlere ek olarak yeni biyobelirteçlerin rolü giderek önem kazanmaktadır.

Bu bağlamda, presepsin, suPAR, TREM-1, ProADM ve HMGB1 gibi biyobelirteçler dikkat çekmektedir.

- **Presepsin (sCD14-ST):** Monositlerin yüzeyinde bulunan CD14 molekülünün çözünür bir alt tipi olan presepsin, bakteriyel enfeksiyonların erken evrelerinde yükselir. Yapılan çalışmalar, presepsinin sepsis tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir. Bu özelliğiyle presepsin, erken tanıda önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. (113)
- **Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR):** İmmün ve inflammatuar yanıtların bir göstergesi olan suPAR seviyeleri, sepsisli hastalarda anlamlı bir artış göstermektedir. Ayrıca, suPAR seviyelerinin hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Bu yönüyle suPAR, hem tanıda hem de hastalığın prognozunun değerlendirilmesinde potansiyel bir belirteçtir.
- **Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1):** Miyeloid hücreler üzerinde eksprese edilen bu reseptörün çözünür formu, bakteriyel enfeksiyonların varlığında yükselir. TREM-1'in bu özelliği, sepsis tanısında kullanılması potansiyelini ortaya koymaktadır. (114)
- **Proadrenomedullin (ProADM):** Adrenomedullin adı verilen vazodilatör bir peptidin prekürsörü olan ProADM, sepsisli hastalarda artış göstermektedir. ProADM seviyelerinin, hastalığın prognozunun belirlenmesinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir. (115)

- **High Mobility Group Box 1 (HMGB1):** Geç dönem inflamatuvar yanıtın önemli bir mediatörü olan HMGB1, sepsisli hastalarda yükselir ve hastalığın şiddeti ile anlamlı bir ilişki gösterir. HMGB1, geç dönem inflamasyonun hedeflenmesine yönelik terapötik yaklaşımlarda potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. (116)

Bu biyobelirteçlerin sepsis yönetiminde kullanımı, erken tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde yeni bir perspektif sunmaktadır.

Sepsisin tanı ve tedavisi için biyobelirteçlerin doğru bir şekilde kullanımı, erken müdahaleyi ve tedavi stratejilerini iyileştirebilir. Ancak, her bir belirtecin sınırlamaları dikkate alınarak, klinik uygulamalarda dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle PCT ve CRP gibi belirteçlerin doğru kullanımı, mortalite oranlarının düşürülmesine katkıda bulunabilir..

2.11. SEPSİSTE KULLANILAN DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Pediyatrik sepsis yönetiminde, hipoksi, organ yetmezlikleri, metabolik bozukluklar ve immünolojik dengesizliklerin yönetimi önemli yer tutar. Bu kapsamda solunum desteği, organ destek tedavileri, metabolik düzenlemeler ve immünomodülasyon stratejileri multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

İmmünomodülasyon: (37)

Sepsis sırasında bağışıklık sistemindeki dengesizliklerin yönetimi, immünomodülasyon stratejileriyle sağlanabilir.

- **Kortikosteroidler:** Refrakter septik şok durumunda düşük doz hidrokortizon, immün yanıtta dengesizliklerin düzeltilmesi ve hemodinamik stabilizasyon sağlanması amacıyla kullanılabilir. (188)
- **İmmünglobulinler:** İmmün yetmezliği olan pediyatrik hastalarda intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi, enfeksiyonlara karşı bağışıklık desteği sağlayabilir.
- **Sitokin Blokajı:** IL-6 ve TNF- α inhibitörleri gibi immünomodülatör ajanlar, pediyatrik sepsiste immünolojik yanıtın düzenlenmesi amacıyla araştırılmaktadır.

- **Sepsivac (Mycobacterium w):** Isı ile inaktive edilmiş Mycobacterium w içeren Sepsivac, bağışıklık sistemini modüle ederek gram-negatif sepsiste mortaliteyi azaltmayı hedefler. Hindistan’da geliştirilen bu ilaç, COVID-19 tedavisinde de potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmiştir.

Metabolik Resüsitasyon:

- Doku oksijen kullanımını ve hücresel/metabolik dengeyi yeniden sağlayarak bağışıklık ve organ sistemlerinin iyileşmesini hızlandırmak amaçlanmıştır.
- **HAT Terapisi:** Hidrokortizon, yüksek doz askorbik asit (Vitamin C) ve tiamin (Vitamin B1) kombinasyonu. (117)
 - İlk raporlarda, septik şoklu yetişkinlerde HAT tedavisinin mortaliteyi azalttığı belirtilmiştir.
 - Tek bir merkezde yapılan bir analiz, HAT tedavisinin çocuklarda sağkalımı iyileştirdiğini öne sürmektedir.

Bununla birlikte birçok son klinik çalışma, HAT tedavisinin olumlu etkilerini doğrulamamış, bazı çalışmalarda zarar gördüğüne dair kanıtlar bulunmuştur.

Rehber Önerileri: HAT tedavisi gibi metabolik resüsitasyon stratejilerinin rutin kullanımına, daha fazla kanıt bulunana kadar karşı çıkılmaktadır.

Bu yaklaşımlar, pediatrik sepsis tedavisinde bireyselleştirilmiş ve çok yönlü bir tedavi stratejisinin temelini oluşturmakta ve mortalite oranlarını azaltmada önemli bir rol oynamaktadır.

2.12. SEPSİSTE YENİ YAKLAŞIMLAR

Sepsis tanısı ve tedavisinde yenilikçi yaklaşımlar, erken tanı ve etkili müdahaleyi desteklemek amacıyla çeşitli biyomedikal ve teknolojik ilerlemeleri içermektedir. Bu bağlamda, presepsin gibi yeni biyobelirteçlerin yanı sıra kök hücre tedavisi ve yapay zeka destekli klinik karar sistemleri gibi yenilikçi uygulamalar dikkat çekmektedir. Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen kontrolsüz konak yanıtının yol açtığı, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu ile karakterize bir sendromdur. Geleneksel tedavi yaklaşımları, erken tanı, uygun antimikrobiyal tedavi ve hemodinamik destek üzerine odaklanırken, son yıllarda sepsis yönetiminde yenilikçi

tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yeni yaklaşımlar, sepsisin karmaşık patofizyolojisini hedef alarak hasta sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlamaktadır.

Presepsin ve Diğer Biyobelirteçlerin Kullanımı: Erken tanıda presepsin ve prokalsitonin gibi biyobelirteçlerin kullanımı, sepsisin erken aşamalarda tespit edilmesine ve tedavi yaklaşımlarının optimize edilmesine olanak tanımaktadır. Bu biyobelirteçler, enfeksiyonun şiddetini ve sepsisin prognozunu değerlendirmede önemli katkılar sağlamaktadır.

Kök Hücre Tedavisi: Özellikle pediatrik sepsiste, kök hücrelerin immün modülatör etkileri üzerine yapılan araştırmalar hız kazanmaktadır. Kök hücrelerin, inflamatuvar süreçleri düzenleyerek organ hasarını azaltma ve immün yanıtı dengeleme potansiyeli, sepsis tedavisinde umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Yapay Zeka Destekli Klinik Karar Sistemleri: Pediatrik hastalarda mortalite riskini tahmin etmek ve tedavi stratejilerini desteklemek amacıyla yapay zeka tabanlı algoritmalar geliştirilmektedir. Bu sistemler, büyük veri setlerini analiz ederek hastalığın gidişatına ilişkin öngörülerde bulunmakta ve klinisyenlere kişiselleştirilmiş tedavi önerileri sunmaktadır. Yapay zeka teknolojileri, tanı doğruluğunu artırma ve tedavi süreçlerini optimize etme potansiyeli ile sepsis yönetiminde devrim niteliğinde bir ilerleme sağlamaktadır.

Ekstrakorporeal Tedavi Yöntemleri: Kan dolaşımındaki toksinlerin ve inflamatuvar mediatörlerin uzaklaştırılması amacıyla ekstrakorporeal teknikler kullanılmaktadır:

- **Nanopartikül Tabanlı Kan Temizleme:** Fonksiyonel nanopartiküller kullanılarak, spesifik toksinler ve patojenler kandan uzaklaştırılabilir. Manyetik nanopartiküller, hedef moleküllere bağlanarak manyetik alan aracılığıyla kandan ayrıştırılır. Bu yöntem, sepsiste dolaşımdaki zararlı maddelerin temizlenmesinde umut vadetmektedir. (118,119)

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE AMACI

Bu retrospektif çalışmada pediatrik yaş grubunda sepsis, septik şok tanısıyla izlenmiş olan olgularda CALLY indeksi(Crp-albumin-lenfosit) ile vazoaktif inotrop skorun karşılaştırılması planlandı.

3.2.ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 15 yataklı, 3. düzey, medikal ve cerrahi çocuk yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirildi.

Çalışma için İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan 17/10/2024 tarihli etik kurul toplantısında B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/360 sayılı onay yazısı ile çalışmamızın gerçekleştirilmesinde etik açıdan bir sakınca olmadığına oy çokluğu ile karar verildi.

3.3.ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 01.01.2023 ile 15.09.24 tarihleri arasında yatan sepsis ve septik şok tanısı ile izlenen hastalarla gerçekleştirilmiştir.

3.4. HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMASI VE VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmada, 0-18 yaş arası,1 Ocak 2023- 15 Eylül 2024 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk yoğun bakım ünitesinde sepsis ve septik şok tanısı ile takip edilen hastalar dahil edildi.

Dosya kayıtlarından hastaların demografik ve temel klinik verilerine ulaşıldı. Hastaların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık varlığı, mekanik ventilasyon (MV)/ noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV)/ yüksek akışlı nazal kanül (High Flow Nasal Cannula-HFNC) kullanımı, MV/NIMV/HFNC'de kalış süresi, ek hastalıkları ve yatış süresi kaydedildi.

Tanı anında; vital bulguları (kalp tepe atımı, tansiyon, SpO2, solunum sayısı), bilinç durumu (Glasgow koma skalası) tam kan sayımı (hemoglobın, beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, trombosit sayısı), kan biyokimyası (üre azotu, kreatinin, bilirubinler, transaminazlar, albümin, CRP, magnezyum, kalsiyum, total bilirubin, protein, fosfor, prokalsitonin), koagülasyon (protrombin zamanı, INR) kan gazı (pH, pCO2, laktat, baz açığı), steril örneklerdeki kültür üreme verileri, hastaya uygulanmış olan vazopressör ve inotrop ilaç dozları kaydedildi.

CALLY indeksi, Albümin (gr/L) x lenfosit (mm3)/ CRP x 10⁴ formülü ile hesaplandı.

Hastaların pediatrik mortalite risk skoru (PRISM), Pediatrik lojistik organ risk skoru (PELOD), Pediatrik Mortalite İndeksi (PIM) skoru hesaplandı. PRISM skoru hesaplanırken sağlık bakanlığının web sitesindeki skortlama sistemi kullanıldı (<https://ybs.saglik.gov.tr/prism.html>). Hesaplama sistolik ve diastolik kan basınçları, kalp hızı, solunum sayısı, PaO2/FiO2 oranı, protrombin time (PT), serum kalsiyum,

potasyum, glukoz, total bilirubin, HCO3 değerleri ile pupil reaksiyonu, GKS skoru dikkate

alındı (Bkz. Ek 2). PELOD skoru <http://www.sfar.org/scores2/pelod2.php>, pSOFA skoru <https://www.mdcalc.com/calc/2654/qsofa-quick-sofa-score-sepsis> web sitesinden hesaplandı. PIM skoru <https://www.espniceu/calcolatori> kullanılarak hesaplandı.

Vazoaktif inotrop skoru (VIS) hesaplamasında; Dopamin dozu (mcg/kg/dakika) + Dobutamin dozu (mcg/kg/dakika) + 10 x Adrenalin dozu (mcg/kg/dakika) + 10 x Milrinon dozu (mcg/kg/dakika) + 1000 x Vasopressin dozu (ünite/kg/dakika) + 100 x Noradrenalin dozu (mcg/kg/dakika) formülü kullanıldı. Cally indeksi ve vazoaktif inotropik skor değerleri birbiri ile karşılaştırılarak öngörü değerleri, etkinlikleri değerlendirildi. Hasta dosya kayıtlarından elde edilmiş olan PaO2/FiO2, SpO2/FiO2, trombosit (/mm3), bilirubin (mg/dl), ortalama arter basıncı (mmHg) ve inotrop ihtiyacı, GKS skoru kullanılarak pSOFA hesaplandı. Sepsis tanısı Surviving Sepsis Campaign 2021 (9) kriterlerine göre konuldu. Etken belirli ve belirli olmayan sepsis ve septik şok hastaları

çalışmaya katılacak hastalar belirlendi. Septik Şok sepsis kaynaklı hipotansiyon ve perfüzyon bozukluklarının varlığı olarak tanımlanmış olup yeterli sıvı resüsitasyonuna dirençli olan hipotansiyon, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler olması, inotrop veya vazopressör ilaç kullanma ihtiyacı septik şok olarak tanımlandı.

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, medyan, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn's testi kullanıldı. Parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. En uygun kesim noktası (cut-off point) ROC eğrisi analizine dayalı seçildi. Multivariate analiz için lojistik analiz uygulandı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Tek Gözlü Düzende Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma, 1 Ocak 2023- 15 Eylül 2024 tarihleri arasında sepsis ve septik şok tanısı ile izlenen, yaşları 1 ay ile 207 ay arasında değişen toplam 140 hasta ile yapıldı. 140 sepsis tanılı hastanın %54.3'ünde septik şok tablosu vardı.

Hastaların yaş ortalaması 70.25 ± 68.43 aydı. ÇYBÜ yatış süresi ortalama 34.69 ± 48.02 gündü. Hastaların 63'ü kız (%45) 77'si erkekti (%55). Hastaların cinsiyet dağılımı ile komorbidite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p:0.237$).

Çocuk yoğun bakım ünitesi yatış süresi ortalama 34.69 ± 48.02 gündü.

Hastaların %82.1'inde eşlik eden komorbiditeler vardı. Komorbidite görülme oranı anlamlı şekilde yüksekti. ($p:0.001$ $p<0.5$).

140 hastanın sıklık sırasına göre 32'sinde nörolojik, 30'unda hematoonkolojik, 11'inde kardiyovasküler sistem alakalı komorbiditeler mevcuttu.

Nörolojik ve hematoonkolojik komorbidite görülme oranları, diğer komorbiditelerden anlamlı şekilde yüksekti ($p:0.001$; $p<0.05$).

Hastaların cinsiyet ve komorbidite dağılımı aşağıda Tablo-10'da belirtilmektedir.

Tablo 10: Hastaların Cinsiyet ve Komorbidite Dağılımı

Değişken	n	%	p
Cinsiyet			0.237
Kız	63	45	
Erkek	77	55	
Komorbidite			0.001*
Var	115	82.1	
Yok	25	17.9	
Komorbidite (n=115)			0.001*
Nörolojik	32	27.8	
Hematoonkolojik	30	26.1	
Diğer	17	14.7	
KVS	11	9.6	
Solunum	7	6.1	
Romatolojik	7	6.1	
Travma	6	5.2	
İmmünolojik	5	4.3	

Tek gözlü düzende ki-kare analizi * $p<0.05$

Hastalarımızın Çocuk yoğun bakım ünitesine kabul yeri dağılımına bakıldığında en sık çocuk servisi, ikinci sırada çocuk acil servisinden hasta kabul edildiği görüldü. Hastaların %25.7'si immün supresifti.

Bu veriler aşağıda Tablo-11'de belirtilmektedir.

Tablo 11: Hastaların Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Kabul Yeri Dağılımı

Kabul Yeri	n	%
Servis	54	38.5
Acil	52	37.1
Ameliyathane	21	15
Dış Merkez Sevk	13	9.3

Hastaların uygulanan solunum desteklerine göre dağılımı açısından incelendiğinde %77.2'si İMV (invaziv mekanik ventilasyon) (108'i), %8.6 ise NIV (noninvaziv mekanik ventilasyon) (12'si) ile solunum desteği almıştı. Mekanik ventilasyon süresi ortalama 16.5±18 gündü.

Hastaların entübasyon yüzdeleri ve MV ihtiyacına göre dağılımı Tablo-12'de belirtilmektedir.

Tablo 12: Hastaların Uygulanan Solunum Desteklerine Göre Dağılımı

Kategori	n	%
MV Tipi		
İMV	108	77.2
Yok	20	14.3
NİMV	12	8.6
Entübasyon		
Var	91	65
Yok	49	35

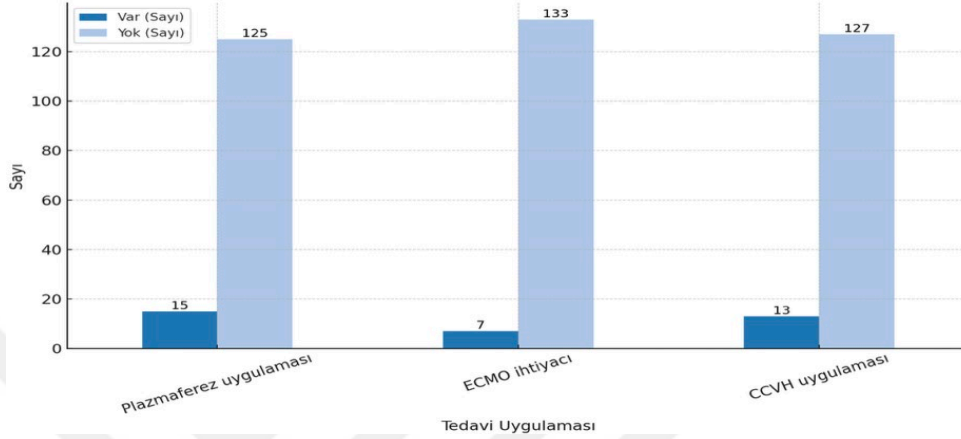
*MV:Mekanik Ventilasyon *İMV:İnvaziv Mekanik Ventilasyon *NIMV:Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

Hastaların mortalite oranı %37.9'du.Hastaların %75.7'sinin (106 hasta) santral venöz katateri vardı.

Hastalar uygulanan ekstrakorporeal tedaviler açısından incelendiğinde;

%10.7'sinde plazmaferez uygulandı, %5'i ECMO cihazı ile takip edildi, %9.3'ünde CCVH yapıldı.

Ekstrakorporeal tedavi tipleri ve hasta sayıları aşağıda Grafik 1'de belirtilmektedir.



Grafik 1: Ekstrakorporeal Tedavi Grafiği

*ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu

CCVH:Sürekli Veno-Venöz Hemofiltrasyon (Continuous Veno-Venous Hemofiltration)

Yoğun bakım kalış süresi ve skorlara ilişkin bilgiler Tablo-13'te aşağıda gösterilmektedir.

- Ortalama ViS skoru 74.99 ± 70.43 , CALLY indeksi 1.93 ± 12.71 idi.

Tablo 13: Yoğun Bakım Kalış Süresi ve Skorlar Tablosu

Statistics	Minimum	Maximum	Ort±SS	Medyan
YBÜ yatış süresi (gün)	0	283	34.69 ± 48.02	15
Pim3 skor	0	81	9.78 ± 14.72	4
Prism3	1	52	14.36 ± 8.81	13
PELOD2	0	52	11.32 ± 10.02	8.5
Sofa	1	16	6.00 ± 2.79	6
GKS	3	15	10.05 ± 3.62	9
ViS	2	230	74.99 ± 70.43	50
Cally indeksi	0	147	1.93 ± 12.71	0.07

*YBÜ (Yoğun bakım ünitesi), PIM3 skoru (Pediatric Index of Mortality 3), PRISM III skoru (Pediatric Risk of Mortality III), PELOD-2 Skoru (Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2), SOFA Skoru (Sequential Organ Failure Assessment), GKS (Glasgow Koma Skalası), ViS skoru (Vazoaktif inotropik skor), CALLY indeksi (crp-albumin-lenfosit indeksi) SS:Standart Sapma Ort:Ortalama

Ortalama lenfosit sayısı $1.98 \pm 2.05 \times 10^3/\mu\text{L}$, ortalama CRP $86.22 \pm 94.61 \text{ mg/L}$, ortalama Albumin $3.18 \pm 0.56 \text{ g/dl}$, ortalama laktat $2.67 \pm 3.07 \text{ mmol/L}$, CRP/Albumin oranı 29.78 ± 35.04 , ortalama, Nötrofil/Albumin oranı ortalama 2.77 ± 2.71 olarak saptandı.

Laboratuvar parametreleri ve vücut ağırlığı dağılımı aşağıda Tablo-14'te belirtilmektedir.

Tablo 14: Laboratuvar Bulguları ve Vücut Ağırlığı Dağılımı

Parametre	Birim	Minimum	Maximum	Ort±SS	Median
VA	kg	2.2	93.0	20.89±18.87	14.0
Hb	g/dL	3.7	16.2	10.14±2.07	10.15
Hct	%	15.1	48.8	31.06±6.04	30.95
Plt	$10^3/\mu\text{L}$	11.0	777.0	232.61±162.79	195.0
Wbc	$10^3/\mu\text{L}$	0.08	44.83	11.34±8.80	9.76
Neu	$10^3/\mu\text{L}$	0.0	42.25	8.57±7.76	6.68
Lym	$10^3/\mu\text{L}$	0.0	15.82	1.98±2.05	1.38
CRP	mg/L	0.1	440.0	86.22±94.61	56.5
Albümin	g/dL	1.9	5.2	3.18±0.56	3.15
Laktat	mmol/L	0.54	21.98	2.67±3.07	1.85
PCT	ng/mL	0.03	285.0	12.85±32.65	0.89
Üre	mg/dL	1.0	392.0	30.83±40.67	20.0
Kreatinin	mg/dL	0.1	3.0	0.45±0.48	0.28
INR	-	0.9	4.0	1.45±0.52	1.31
ALT	U/L	1.0	3698.0	114.93±397.99	27.5
AST	U/L	2.0	4708.0	169.64±580.28	39.0
Protein	g/dL	2.2	63.0	6.69±8.18	5.2
T. Bilirubin	mg/dL	0.1	6.35	0.86±1.20	0.47
Sodyum	mmol/L	121.9	154.0	138.79±5.42	138.1
Potasyum	mmol/L	2.3	6.32	4.15±0.75	4.14
Kalsiyum	mg/dL	4.27	12.88	8.90±0.82	8.91
Magnezyum	mg/dL	1.14	6.34	2.05±0.61	1.97
Fosfor	mg/dL	0.51	14.1	4.14±2.01	3.87
CRP/Albümin	-	0.02	155.91	29.78±35.04	17.3
Nötrofil/Albümin	-	0.0	15.65	2.77±2.71	2.06

*VA:Vücut Ağırlığı, Hb:Hemoglobin, Hct:Hematokrit, Plt:Platelet,Trombosit, WBC:Beyaz küre sayısı Neu:Nötrofil Lym:Lenfosit CRP:C-Reaktif Protein Pct:Prokalsitonin INR: International Normalized Ratio (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran), ALT:Alanin Aminotransferaz, AST:Aspartat Aminotransferaz

Hastalar enfeksiyon bölgesi açısından incelendiklerinde en sık enfeksiyon bölgeleri %68.6'sında (96 hasta) solunum sistemi, %11.4'ünde (16 hasta) kan enfeksiyonuydu. Olguların %70'inde (98'i) kültürde üreme saptandı.

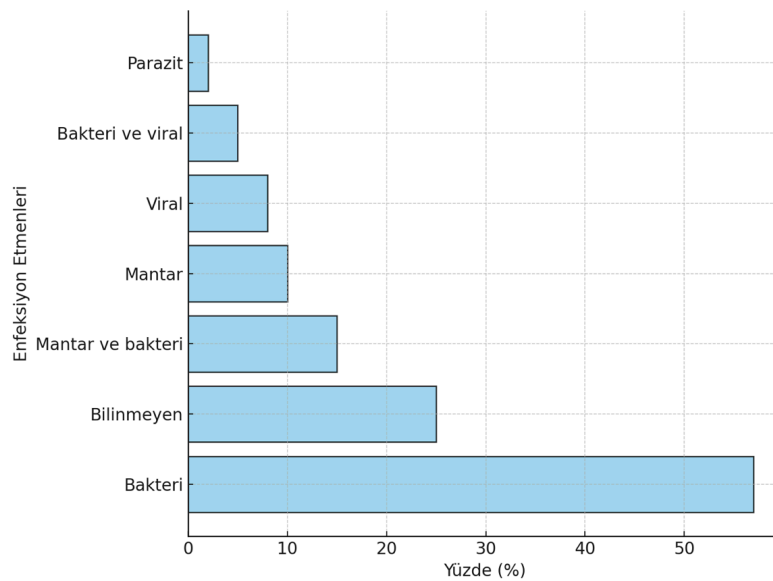
Enfeksiyon bulgularına ilişkin özellikler aşağıda Tablo-15'de gösterilmektedir.

Tablo 15: Enfeksiyon Bulgularına İlişkin Özellikler

Özellik	n	%
Enfeksiyon Bölgesi		
Solunum	96	68.6
Kan	16	11.4
Üriner	9	6.4
SSS (Santral Sinir Sistemi)	8	5.7
GİS (Gastrointestinal Sistem)	7	5
Yumuşak doku	4	2.9
Kültürde Üreme		
Var	98	70
Yok	42	30

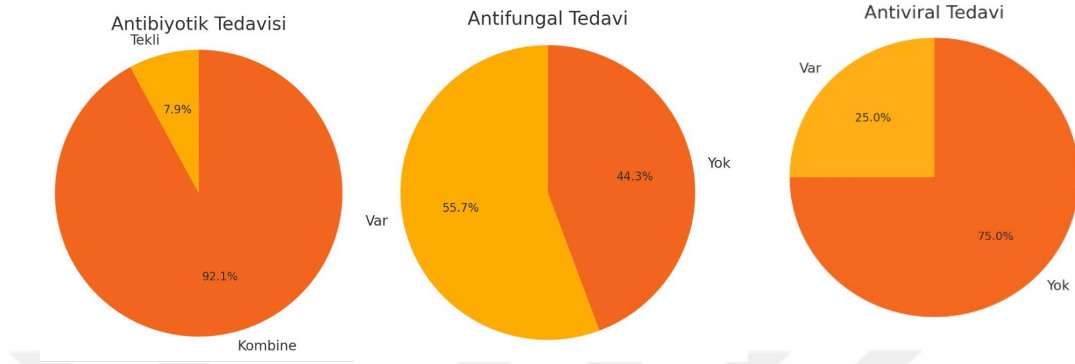
Enfeksiyon etmenlerine bakıldığında en sık görülenler %57.2 ile bakteri, %11.4 ile mantar ve bakteri enfeksiyonu vardı. Olguların %16.4'ünde enfeksiyon etmeni bilinmiyordu.

Enfeksiyon etmenleri dağılımı aşağıda Grafik 2'de belirtilmektedir.



Grafik 2: Enfeksiyon Etmenleri Dağılımı

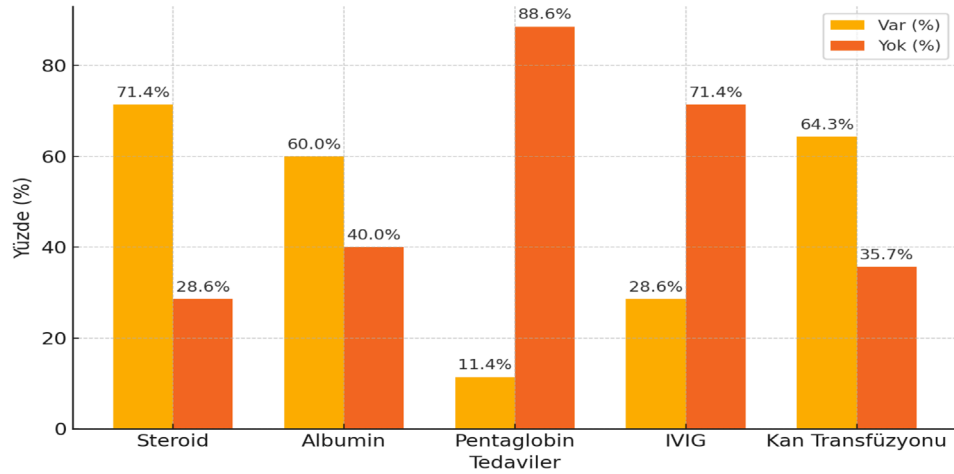
Hastaların saptanan etkenlere göre tedavi süresi ortalaması ortalaması 20.6 ± 12.3 , gündü. %7.9'u tekli, %92.1'i kombine antibiyotik tedavisi aldı. %55.7'si antifungal, %25'ine antiviral tedavi verilmişti (Şekil 1)



Şekil 1: Hastalara Uygulanan Antimikrobiyal Tedavilerin Dağılımı

Hastaların %71.4'üne steroid tedavisi, %60'ına albümin replasmanı, %11.4'üne pentaglobin tedavisi, %28.6'sına IVIG (intravenöz immunglobulin) tedavileri uygulanmıştı. %64.3'üne kan transfüzyonu yapılmıştı.

Destek tedavilerin dağılımı Grafik 3'te belirtilmektedir.



Grafik 3: Destek Tedavileri ve Dağılımları

Yaş ile Nötrofil/albümin oranı arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyli (%18.5) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p:0.028$; $p<0.05$).

Yaş ile CALLY indeksi arasında ters yönlü, zayıf düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p:0.007$; $p<0.05$).

MV gün sayısı ile CALLY indeksi ve diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$).

YBÜ yatış süresi ile CALLY indeksi arasında da bir ilişki saptanmadı. ($p>0.05$).

YBÜ yatış süresi ile prokalsitonin değeri arasında ters yönlü, zayıf düzeyli (%20.1) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p:0.017$; $p<0.05$). YBÜ yatış süresi ile Nötrofil/albumin oranı arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyli (%24.9) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p:0.003$; $p<0.05$).

YBÜ yatış süresi ile diğer laboratuvar parametreleri ve CALLY indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$).

Tablo 16: Yaş, Mekanik Ventilator Gün Sayısı ve YBÜ Yatış Süresi ile Laboratuvar Parametreleri ve Cally İndeksi Korelasyonu

		Yaş (ay)	MV gün sayısı	YBÜ yatış süresi (gün)
Albümin (g/dl))	r	0.048	0.002	-0.003
	p	0.573	0.980	0.976
CRP (mg/L)	r	0.161	0.004	-0.023
	p	0.058	0.963	0.783
PCT (ng/ml)	r	-0.006	-0.125	-0.201
	p	0.940	0.140	0.017*
Laktat (mmol/L)	r	0.003	-0.005	-0.133
	p	0.969	0.953	0.117
CRP/albumin	r	0.146	0.011	-0.016
	p	0.085	0.900	0.852
Nötrofil/albumin	r	0.185	0.157	0.249
	p	0.028*	0.063	0.003*
CALLY indeksi	r	-0.226	0.019	-0.067
	p	0.007*	0.826	0.430

Spearman's rho korelasyon testi

* $p<0.05$

*YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, MV: mekanik ventilatör Crp: c-reaktif protein, Pct: prokalsitonin

Pim3 skoru ile laktat düzeyi arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyli (%21.8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p:0.010$; $p<0.05$).

Prism3 skoru ile laktat düzeyi arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyli (%21.7) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p:0.010$; $p<0.05$).

Diğer skorlar ile laboratuvar parametreleri ve CALLY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$). VİS ile Cally indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p:0.111$; $p>0.05$).

Bu değerler Tablo 17’de aşağıda belirtilmektedir.

Tablo 17: Skorlar ile Laboratuvar Parametreleri ve Cally İndeksi Korelasyonu

		VİS	Pim3 skor	Prism 3	PELOD 2
Albümin	r	-0.196	-0.061	0.031	0.009
	p	0.104	0.474	0.715	0.917
CRP	r	0.119	0.005	-0.090	-0.099
	p	0.325	0.957	0.288	0.244
PCT	r	0.032	0.149	-0.035	-0.126
	p	0.793	0.079	0.681	0.138
Laktat	r	0.175	0.218	0.217	0.107
	p	0.148	0.010*	0.010*	0.209
CRP/albumin	r	0.141	0.006	-0.082	-0.089
	p	0.243	0.946	0.334	0.295
Nötrofil/albumin	r	-0.109	-0.145	0.057	0.036
	p	0.368	0.088	0.505	0.676
Cally indeksi	r	-0.192	-0.139	0.011	-0.050
	p	0.111	0.101	0.896	0.554
Spearman’s rho korelasyon testi		* $p<0.05$			

Cinsiyete göre incelendiğinde kızların VİS max skorları, erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p:0.041$; $p<0.05$).

Kızlar ve erkekler arasında laboratuvar bulguları ve Cally indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Altta yatan hastalık grupları arasında CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p:0.016$; $p<0.05$). Anlamlılığın tespiti için yapılan post hoc Dunn’s test sonucunda; romatolojik hastalık grubunun CRP düzeyi, solunum ($p:0.009$), KVS ($p:0.010$), nörolojik ($p:0.016$) ve travma ($p:0.045$) gruplarından anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$). Hematolojik hastalık grubunun CRP düzeyi, solunum ($p:0.012$), KVS ($p:0.010$), nörolojik ($p:0.008$) gruplarından anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Bu değerler Tablo 18’de aşağıda gösterilmektedir.

Tablo 18: Cinsiyete Göre Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Kız (n=63)	Erkek (n=77)	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Albümin	3.11±0.58 (3)	3.24±0.55 (3.2)	0.167
CRP	94.37±102.9 (62)	79.56±87.37 (52)	0.457
PCT	17.25±41.63 (1.15)	9.25±22.5 (0.66)	0.174
Laktat	2.84±2.99 (2)	2.52±3.15 (1.77)	0.079
CRP/albumin	32.68±37.22 (18.24)	27.4±33.21 (15.89)	0.358
Nötrofil/albumin	2.73±3.03 (1.81)	2.8±2.43 (2.39)	0.201
VİS	90.85±70.59 (80)	60.01±67.87 (24.5)	0.041*
CALLY indeksi	1.10±3.89 (0.06)	2.61±16.79 (0.10)	0.379
Mann Whitney U Test	*p<0.05		

Altta yatan hastalık grupları arasında CRP/albumin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.038; p<0.05). Anlamlılığın tespiti için yapılan post hoc Dunn's test sonucunda; romatolojik hastalık grubunun CRP/albumin düzeyi, solunum (p:0.018), KVS (p:0.026), nörolojik (p:0.046) ve travma (p:0.047) gruplarından anlamlı şekilde yüksekti (p<0.05). Hematonkolojik hastalık grubunun CRP/albumin düzeyi, solunum (p:0.014), KVS (p:0.016), nörolojik (p:0.019) gruplarından anlamlı şekilde yüksekti (p<0.05). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Altta yatan hastalık grupları arasında CALLY indeksi düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Anlamlılığın tespiti için yapılan post hoc Dunn's test sonucunda; Hematonkolojik hastalık grubunun CALLY indeksi düzeyi, solunum (p:0.004), KVS (p:0.016) ve nörolojik (p:0.001) gruplarından anlamlı şekilde düşüktü (p<0.05). İmmunolojik hastalık grubunun CALLY indeksi düzeyi, solunum (p:0.004), KVS (p:0.003) ve nörolojik (p:0.002) gruplarından anlamlı şekilde düşüktü (p<0.05). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Altta yatan hastalık grupları arasında VİS max ve CALLY indeksi ve diğer laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Altta yatan hastalığa göre değerlendirmeler Tablo-19'de aşağıda gösterilmektedir.

Tablo 19: Altta Yatan Hastalığa Göre Değerlendirmeler

	Solunum (n=7)	KVS (n=11)	Nörolojik (n=32)	Hematonkol ojik (n=30)	Romatoloj ik (n=7)	İmmunoloj ik (n=5)	Travma (n=5)	Diğer (n=17)	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Albümin (g/dl)	3.34±0.68 (3.3)	3.28±0.82 (3.5)	3.12±0.58 (3.1)	3.19±0.51 (3.1)	3.44±0.4 6 (3.4)	2.66±0.29 (2.7)	3.12±0.35 (3)	3.08±0.47 (3.2)	0.220
CRP (mg/l)	40.6±52.44 (22.5)	45.74±45. 16 (43.5)	64.87±73. 48 (38.2)	114.06±90. 11 (83.5)	195.7±16 0.3 (157)	111.37±10 8.79 (68)	61.18±46. 16 (46.4)	102.59±11 3.89 (69)	0.016*
PCT (ng/ml)	0.5±0.28 (0.6)	7.3±12.41 (1.7)	17.13±29 (1)	9.48±22.76 (1)	9.67±12. 42 (2.3)	7.02±13.4 5 (0.6)	0.53±0.41 (0.5)	15.84±30. 88 (3.4)	0.508
Laktat (mmol/l)	1.76±0.37 (2)	6.31±7.42 (3.8)	2.2±1.75 (1.6)	2.33±1.46 (2)	1.95±1.2 9 (1.1)	1.61±0.32 (1.8)	1.21±0.37 (1.3)	1.8±0.81 (1.8)	0.109
CRP/ albumin	12.25±14.78 (5.9)	15.9±17.7 3 (12.4)	22.91±27. 38 (14)	39.58±36.5 8 (25)	60.55±54 .04 (44.9)	45.99±50. 2 (23.4)	20.4±15.9 1 (15.5)	34.8±38.8 3 (22.3)	0.038*
Nötrofil/ albumin	1.44±1.1 (1.2)	2.95±2.52 (2.3)	2.94±2.72 (2.1)	1.7±1.62 (1.6)	4.84±3.6 3 (3.6)	2.21±3.01 (0.8)	4.12±3.55 (2.8)	3±3.03 (2.2)	0.093
VİS	64.33±78.24 (35)	72.89±76. 35 (41.3)	70.31±71. 43 (50)	95.59±64.1 6 (100)	-	133.33±57 .74 (100)	6.5±2.12 (6.5)	92.6±86.2 2 (100)	0.236
CALLY indeksi	21.64±55.29 (0.15)	2.58±4.53 (0.16)	1.64±5.22 (0.14)	0.06±0.10 (0.03)	0.76±1.9 6 (0.02)	0.02±0.02 (0.02)	0.31±0.37 (0.14)	0.31±0.58 (0.07)	0.001*

Kruskal Wallis test

*p<0.05

CRP:c-reaktif protein, PCT:prokalsitonin, VİS skoru:Vazoaktif inotropik skor,

CALLY indeksi:crp-albumin lenfosit indeksi

Uygulanan solunum destekleri arasında CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.009; p<0.06). NİMV grubunun CRP düzeyi, MV ile takip edilmeyen (p:0.016), İMV (p:0.036) grubundan anlamlı şekilde düşüktü (p<0.05). Diğer MV tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Uygulanan solunum destekleri arasında CRP/albumin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.008; p<0.06). NİMV grubunun CRP/albumin düzeyi, MV ile takip edilmeyen (p:0.016), İMV (p:0.029) grubundan anlamlı şekilde düşüktü (p<0.05). Diğer MV tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Uygulanan solunum destekleri arasında VİS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.004; p<0.06). İMV grubunun VİS skoru, MV ile

takip edilmeyen (p:0.026), NİMV (p:0.015) grubundan anlamlı şekilde yüksekti (p<0.05). Diğer MV tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Uygulanan solunum destekleri arasında CALLY indeksi düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.06). NİMV grubunun CALLY indeksi, MV ile takip edilmeyen (p:0.014), İMV (p:0.006) gruplarından anlamlı şekilde yüksekti (p<0.05). Diğer MV tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Solunum desteği uygulamaları ile laboratuvar parametreleri karşılaştırılması Tablo 20’de aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 20: Solunum Desteği Uygulamaları ile Laboratuvar Parametreleri Karşılaştırılması

	Yok (n=20) Ort±SS (medyan)	İMV (n=108) Ort±SS (medyan)	NİMV (n=12) Ort±SS (medyan)	p
Albumin	3.15±0.54 (3)	3.16±0.54 (3.1)	3.54±0.74 (3.3)	0.234
CRP	107.02±110.7 (68.6)	84.93±92.38 (57)	45.44±100.93 (3.6)	0.009*
PCT	20.68±63.07 (1.6)	11.14±23.52 (0.9)	9.53±19.95 (0.2)	0.333
Laktat	2.03±1.39 (1.3)	3.05±3.67 (1.9)	1.94±1.39 (1.6)	0.066
CRP/albumin	35.5±38.06 (20.5)	28.84±32.95 (17.9)	18.06±44.98 (1.1)	0.008*
Nötrofil/albumin	2.62±2.96 (1.5)	2.84±2.65 (2.3)	2.78±3.73 (1.8)	0.652
ViS	4±1.41 (4)	88.67±70.14 (80)	25±3.84 (10)	0.004*
Cally indeksi	0.33±0.45 (0.13)	2.52±1.85 (0.06)	3.16±3.05 (2.94)	0.001*

Kruskal Wallis test *p<0.05

*CRP:c-reaktif protein, PCT:prokalsitonin, SS:Standart sapma

Şok görülen olguların laktat düzeyleri, şok görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p:0.001; p<0.05).

Şok görülen ve görülmeyen olgular arasında CALLY indeksi açısından ve diğer laboratuvar bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Sepsis, septik şok gruplarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo-21’de aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 21: Sepsis, Septik Şok Gruplarının Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Şok Var (n=76)	Şok Yok (n=64)	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Albümin (g/dl)	3.13±0.56 (3.1)	3.24±0.57 (3.2)	0.463
CRP (mg/l)	85.99±90.09 (55.4)	86.5±100.44 (60)	0.722
PCT (ng/ml)	14.25±38.76 (0.95)	11.19±23.63 (0.85)	0.662
Laktat (mmol/l)	3.43±3.86 (2.27)	1.76±1.23 (1.29)	0.001*
CRP/albumin	30.4±35.79 (18.07)	29.03±34.4 (16.57)	0.636
Nötrofil/albumin	2.89±3.16 (1.96)	2.64±2.06 (2.06)	0.430
Cally indeksi	0.99±3.75 (0.06)	3.05±18.36 (0.10)	0.063
Mann Whitney U Test	*p<0.05		

Kaybedilen hastaların SOFA, PELOD, PİM ve VİS skorları ile laktat düzeyleri sağ kalanlara oranla belirgin olarak daha yüksekti(p<0.05). Bu hastaların Albümin düzeyi, GKS ve CALLY indeksi ise sağ kalanlara oranla anlamlı olarak daha düşüktü(p<0.05).

Tablo 22: Hastaların Prognozuna Göre Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Ex (n=53)	Sağ (n=87)	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Albümin (g/dl)	3.03±0.55 (3)	3.27±0.55 (3.2)	0.025*
CRP (mg/l)	91.63±88.72 (62)	82.93±98.38 (45)	0.225
PCT (ng/ml)	12.92±26.14 (0.99)	12.81±36.19 (0.84)	0.587
Laktat (mmol/l)	3.65±3.7 (2.63)	2.07±2.46 (1.43)	0.001*
CRP/albumin	32.85±35.6 (19.72)	27.9±34.77 (14.52)	0.156
Nötrofil/albumin	2.83±3.16 (1.86)	2.74±2.41 (2.06)	0.434
VİS	103.95±67.4 (100)	15.83±24.69 (8)	0.001*
CALLY indeksi	1.11±4.42 (0.04)	2.44±15.76 (0.10)	0.006*
Pim3	16.96±18.78 (11)	5.40±9.24 (2)	0.001*
Prism	15.72±9.50 (15)	13.54±8.32 (12)	0.180
Pelod2	13.64±11.27 (9)	9.91±8.96 (7)	0.019*
Sofa	7.42±2.65 (7)	5.14±2.52 (5)	0.001*
GKS	9.13±3.34 (9)	10.61±3.69 (11)	0.017*

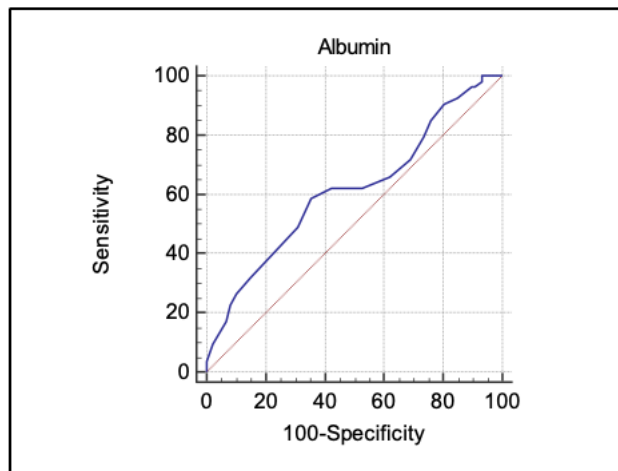
Univariate analizlerde mortalite üzerindeki etkisi anlamlı bulunan albümin, laktat, VİS max, CALLY indeksi, GKS, Pim3, Pelod2 ve sofa indeksi parametrelerinin mortaliteye etkilerini Backward stepwise lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; modelin anlamlı ($p:0.001$; $p<0.05$) bulunduğu ve Negelkerke R square değerinin 0.663 olarak saptandığı, modelin açıklayıcılık katsayısının (%85.1) iyi düzeyde olduğu görüldü. Modele VİS max'ın etkisi istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p:0.010$; $p<0.05$). VİS max skorunun 1.051 kat mortaliteyi arttırıcı etkisi olduğu görülmüştür. Albüminin modele etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmama ile birlikte ($p>0.05$); albüminin de modelde kaldığı ve albümindeki artışın mortaliteyi 0.212 kat azaltıcı etkisi olduğu görülmektedir.

Bu değerler aşağıda Tablo-23'da belirtilmektedir.

Tablo 23: Mortaliteye Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

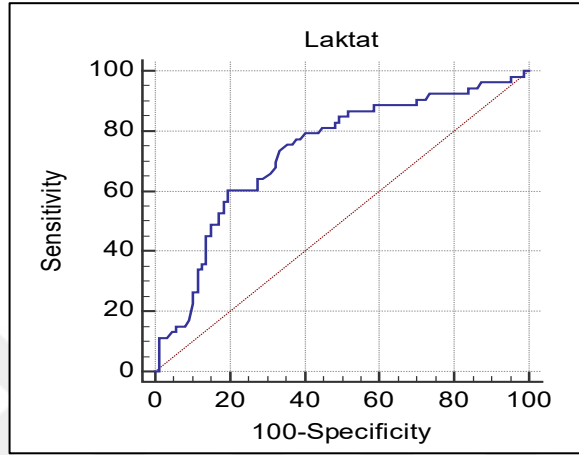
	Odds Oranı (OR)	%95 Güven Aralığı		p
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Albumin	0.212	0.041	1.101	0.065
VİSmax	1.051	1.012	1.091	0.010*
Constant	28.988			0.208

Modele dahil edilen parametreler: Albumin, Laktat, VİS, Cally, GKS, Pim3, Pelod2, sofa.



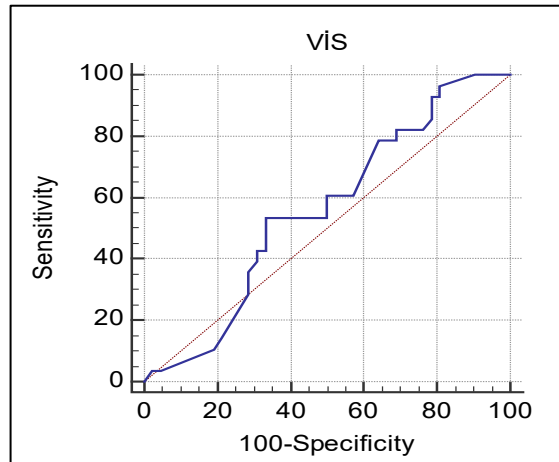
Grafik 4: Albumin düzeyi için ROC EĞRİSİ

Mortalite öngörüsü için albümin düzeyi ROC eğrisi çizilmiştir. Eğri altında kalan alan 0.613, standart hatası 0.05'ti. ROC eğrisi altında kalan alan 0.5'ten anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p:0.025$; $p<0.05$). Ölen hastaların tanısında albümin için tespit edilen cut-off noktası ≤ 3 'tü. Bu değerin duyarlılığı %58.5, özgüllüğü %64.3 olarak bulundu.



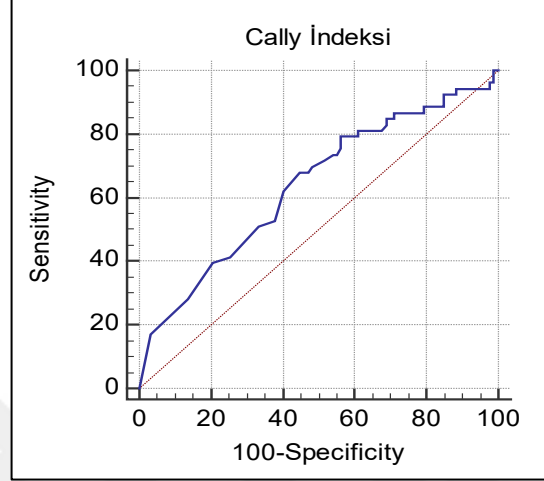
Grafik 5: Laktat düzeyi için ROC eğrisi

Mortalite öngörüsü için laktat düzeyi ROC eğrisi çizilmiştir. Eğri altında kalan alan 0.730, standart hatası 0.04'tü. ROC eğrisi altında kalan alan 0.5'ten anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p:0.001$; $p<0.05$). Mortalite öngörüsünde laktat için tespit edilen cut-off noktası >2.26 'dı. Bu değerin duyarlılığı %60.4, özgüllüğü %80.5 olarak bulundu.



Grafik 6: VIS max için ROC eğrisi

Mortalite öngörüsünde VİS max skoru için ROC eğrisi çizilmiştir. Eğri altında kalan alan 0.558, standart hatası 0.07'di. ROC eğrisi altında kalan alan 0.5'ten anlamlı şekilde yüksek bulunmadığı için cut off noktası tespit edilememiştir (p:0.400; p>0.05).



Grafik 7: CALLY İndeksi için ROC Eğrisi

Mortalite öngörüsünde CALLY indeksi için ROC eğrisi çizilmiştir. Eğri altında kalan alan 0.638, standart hatası 0.05'tü. ROC eğrisi altında kalan alan 0.5'ten anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0.005; p<0.05). Mortalite tanısında CALLY indeksi için tespit edilen cut-off noktası ≤ 0.07 'di. Bu değer duyarlılığı %67.9, özgüllüğü %55.2 olarak bulundu.

Tablo 24: Albümin, Laktat ve VİS max, CALLY için Roc Analizi Sonuçları

	AUC	Std Hata	%95 Güven aralığı	p	Cut Off Noktası	Sensitivite	Spesifisite
Albumin	0.613	0.05	0.527-0.694	0.025*	≤ 3	58.5	64.3
Laktat	0.730	0.04	0.649-0.802	0.001*	> 2.26	60.4	80.5
VİS max	0.558	0.07	0.434-0.677	0.400	-	-	-
CALLY İndeksi	0.638	0.05	0.552-0.717	0.005*	≤ 0.07	67.9	55.2

AUC: Eğri altında kalan alan

5. TARTIŞMA

Sepsis, dünya çapında çocuklarda yılda yaklaşık 1,2 milyon vakaya neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Hastaneye yatırılan çocukların %4'ünde ve yoğun bakım ünitelerine kabul edilenlerin %8'inde sepsis görülmekte, mortalite oranı %4 ile %50 arasında değişmektedir.(120,121,122)

Sepsisli çocuklarda prognozu iyileştirmek için erken tanı ile birlikte zamanında ve uygun resüsitasyon ve tedavi kritik bir öneme sahiptir. Hastalarımız demografik özellikleri ile incelendiğinde bizim çalışmamızda cinsiyet dağılımı %45'i kadın %55'i erkek şeklindeydi. Hastaların cinsiyet dağılımı görülme oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. (p:0.237) Pediatrik sepsisteki cinsiyet farklılıkları biyolojik, hormonal ve sosyokültürel faktörlerin bir kombinasyonunu içerir. Erkeklerde daha zayıf bağışıklık savunmaları ve daha agresif inflamatuvar tepkiler nedeniyle sepsis geliştirme ve daha kötü sonuçlar alma riski daha yüksek olabilirken, kadınlar hormonal aracılı immün korumadan faydalanır. Bu farklılıkların ardındaki mekanizmaları ve klinik etkilerini tam olarak açıklamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Yaptığımız literatür araştırmasında cinsiyet dağılımları arasında benzer dağılım ve erkek yüzdesinin fazla olduğu pediatrik ve erişkin sepsis çalışmaları mevcut olup (123,124,125) kadın cinsiyetin literatürde pediatrik sepsis insidansı daha düşük olsa da daha yüksek oranda mortalite görüldüğünü belirten çalışmalar da bulunmaktadır (126). Kennedy ve arkadaşlarının 2024 yılında üzerinde çalıştığı bir meta-analizde pediatrik sepsiste cinsiyet farklılığının mortaliteye etkisi belirlenmeye çalışılmış olup bu ve benzeri çalışmaların en büyük kısıtlaması değerlendirilen cinsiyet/toplumsal cinsiyet farklılıklarına katkı sağlayabilecek biyolojik veya sosyoekonomik bileşenlerin etkisi arasında ayırım yapamama olacaktır. (127)

Global sepsis çalışmaları sonucunda pediatrik sepsis için en riskli ve insidansı yüksek grubu yenidoğanlar ve 1 yaş altı çocuklar oluşturduğu görüldü.(121). Pediatrik sepsis üzerine Liu ve arkadaşlarının (124) yaptığı çalışmada medyan yaş 13,5 aydı. Shime ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yaş medyanı 23 aydı. (128) Çalışmamız çocuk yoğun bakım ünitesinde yapılmış olup yenidoğanlar çalışma grubumuzun dışındaydı. Hastaların yaş ortalamasına bakıldığında ortalama 70.25 ± 68.43 , medyan

yaş 44.5 aydı. Bu literatüre göre nispeten yüksek bir rakam olmakla birlikte bu duruma kronik ek hastalıkları fazla ve komplike 3.düzey yoğun bakım hastalarını takip etmemizden kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Sepsise neden olan enfeksiyonlar hastalık bölgesine göre incelendiğinde yüzdeler coğrafi bölgeler, pediatrik popülasyonlardaki yaş dağılımı, klinisyenlerin tanı yeteneği ve sağlık hizmetlerine erişimdeki farklılıklara göre değişebilmektedir. Pediatrik Sepsis'in Küresel Yüğü çalışmasında (181) solunum yolu enfeksiyonları, küresel olarak pediatrik sepsisin önde gelen kaynağı olarak rapor edildi. Kan enfeksiyonları ikinci sırada yer aldı. MSS ve gastrointestinal gibi diğer bölgeler vakaların daha küçük bir kısmına katkıda bulundu. Üçüncü Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Konsensüs Tanımları (Sepsis-3) çalışmasında solunum yolu enfeksiyonları, pediatri de dahil olmak üzere yaş grupları arasında sepsisin en sık görülen kaynağıydı. Farris ve ark. çalışmasında (129) da %34.6 solunum sistemi enfeksiyonları,%34.1 kan enfeksiyonu,%8.5 intraabdominal enfeksiyonlar,%7.8 sss enfeksiyonlarına bağlı olarak sepsis görüldü. Bizim çalışmamızda da %68.6'sında enfeksiyon bölgesi solunum sistemi, %11.4'ünde kan,%6.4'ünde üriner sistem, %5.7'sinde MSS, %2.9'unda yumuşak doku, %5'inde gastrointestinal sistem olarak görüldü. Yüzdeler farklı olmakla birlikte enfeksiyon bölgesi sıralaması solunum sistemi ve kan enfeksiyonu şeklinde geniş çalışmalar ve farklı ülke popülasyonlarında uyumlu görüldü ve bu bilgi de bize özellikle pnömoni vakalarında sepsis gelişim riskine karşı alınması gereken önlemlerin önemini tekrar gösterdi. Bizim çalışmamızda enfeksiyon bölgesi ile mortalite arasında ilişki görülmemiş olup Farris ve arkadaşlarının çalışmasında intraabdominal ve MSS enfeksiyonları mortalite ile anlamlı ilişkili olarak görüldü. ABD'de yapılan bir şiddetli sepsis çalışmasında ise en sık görülen enfeksiyon bölgesi solunum sistemiydi ve ölümcül enfeksiyonlar ise endokardit ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarında görülmekteydi.(130) Bu durum intraabdominal enfeksiyonlar, sss enfeksiyonları ve endokardite bağlı sepsis yüzde olarak daha az olsalar da mortaliteye katkılara sebebiyle önemini koruduğunu göstermekteydi.

Kolombiya'da Jaramillo-Bustamante (131) ve arkadaşları çybü'nde sepsis üzerine yaptıkları bir çalışmada hastaların %68'inde mekanik ventilasyon gerekti bu oran bizim çalışmamızda %85.7'ydi.Hermon ve ark. çalışmasında ise %83 oranında

hasta mekanik ventilasyon desteği almıştı bu da bizim çalışmamıza daha yakın bir orandı.(132) Bunun kolombiyada yapılan çalışmanın daha çok farklı seviyeden yoğun bakımları içeren ve toplumsal sepsis araştıran bir çalışma olmasına bizim çalışmamızın ise ileri düzey hastaların bakım aldığı bir 3.düzye yoğun bakımda yapılmış olmasıyla uyumlu olduğu düşünöldü.Bu da yine kolombiyada yapılan çalışmada %18 oranında mortalite görölürken bizde çok daha yüksek olmasını açıklamaktaydı. Pediatrik Şiddetli Sepsisin Küresel Epidemiyolojisi: (37) Sepsis Prevalansı, Sonuçlar ve Tedaviler Çalışmasında da yaygın tedaviler arasında mekanik ventilasyon (%74 hasta) bulunmaktaydı çalışmamıza yakın bir orandı ve mortalite oranının da aynı şekilde %25 ve bizim çalışmamıza daha yakın görölmüş olup daha yüksek oluşu daha çok mv ihtiyacı olan hastaların mortalite ilişkisini anlamlı bulan literatür ile açıklandı. (133)

Amerika Birleşik Devletleri'nde Çocuklarda Şiddetli Sepsis Epidemiyolojisi üzerine yapılan bir çalışmada(134) çocuklarda sepsiste; nöromüsküler (%12,4), kardiyovasküler (%11,1) ve solunum (%10,5) bozuklukları genel olarak en yaygın eşlik eden hastalık kategorileriydi. Farris ve arkadaşlarının çalışmasında da %11.7 nörolojik, %6.2 kvs,%6.2 solunum sistemi,%12.2 diğer komorbiditeler mevcuttu. Bizim çalışmamızda da %22 oranında nörolojik,%21.4 hematoonkolojik %7.8 hastada kardiyovasküler sistem alakalı,%5 hastada solunum sistemi,%5 hastada romatolojik sistem,%3.5 hastada immünolojik komorbiditeler mevcuttu. Hastalarımızda nörolojik komorbiditelerin daha yüksek oranda olması nörolojik ve hematoonkolojik komorbiditelere sahip sepsis hastalarının daha yüksek mortaliteye sahip olması tablosu ile uyumluydu. Çalışmamızda nörolojik ve hematonkolojik komorbidite görölme oranları, diğer komorbiditelerden anlamlı şekilde yüksekti (p:0.001; p<0.05).

Sepsisli çocukların Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde (ÇYBÜ) kalış süresi (LOS), hastalığın şiddeti, eşlik eden hastalıklar ve tedavi yanıtları gibi faktörlere bağılı olarak değışmektedir. Çalışmalar ortalama ÇYBÜ kalış süresinin 6 ila 17 gün arasında değıştığını bildirmiştir. Bu varyasyonlar pediatrik sepsisin çeşitli klinik seyrini vurgulamakta ve sonuçları optimize etmek için bireyselleştirilmiş bakım planlarının önemini vurgulamaktadır. (133,135) Çalışmamızda yoğun bakım yatış süresi 0 ile 283 gün arası değışim gösterdi ortalaması 34.69±48.02, medyanı 15 gündü. Amerika'da

yapılan ciddi sepsis çalışmasında ise medyan 19 gündü bizim çalışmamıza yakındı.(136)

Çalışmamızda %25.7 oranında immunsupresif hasta bulunmaktaydı. Farris ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %8.85 olarak görüldü diğer çalışmalara oranla immunkompremize hasta oranımızın yüksek oluşu çalışmamızda daha yüksek mortalite olmasını açıklayan nedenlerden birini oluşturmaktaydı.

Humoodi ve arkadaşlarının yaptığı (137) çalışmada hastaların %50,4'ü septik şok tanımını karşıladı. Bu oran bizim çalışmamızda da %54.3 ile benzerdi. Diğer bir çalışmada ise (125) %73,7 oranında hasta septik şoka ilerledi. Bu hastaların sahip olduğu komorbiditelere ve bölgesel faktörlere bağlanmaktaydı.

Uluslararası (121) ve 94 çalışma ve 7561 hastayı kapsayan bir meta analizde pediatrik hastalarda sepsis ve septik şok tanılı hastaların vaka bazlı ölüm oranı hesaplandı. Birleştirilmiş vaka mortalite oranları gelişmekte olan ülkelere (31,7%) gelişmiş ülkelere (19,3%) göre daha yüksek olarak görüldü. (121) Avrupa'daki pediatrik yoğun bakım ünitelerinde toplum kökenli sepsiste mortalite ve morbidite belirlemek için yapılan bir çalışmada (138) 2018 yılında mortalite %6 idi ve septik şok varlığında %10'a yükseldiği görüldü. Bizim çalışmamızda mortalite oranı %37.9'du. Bu yüzde 3. düzey ve ağır komorbiditelere özellikle ciddi bir hematolojik komorbiditeye sahip hasta yüzdesine sahip bir yoğun bakım ünitesi olmamıza bağlanmış olup yine de sosyoekonomik düzeyi daha düşük ülkelere daha yakın bir mortalite oranına sahip olmamız daha iyi bir sepsis politikasını geliştirmenin erken tanı ve erken endikasyonu olan hastalarda çybü internasyonunun yine başarılı bir aşılama ve aile bilgilendirme programının yürütülmesine ihtiyaç duyduğumuzun göstergesiydi.

Japonya'da yapılan çalışmada (128) çocuk yoğun bakım ünitesinde %70.7 oranında bakteriyel enfeksiyonlara bağlı sepsis görüldü bizim çalışmamızda da %74.7 oranında yakın oranda bakteriyel enfeksiyon görüldü. Sepsise neden olan diğer mikroorganizmalar açısından karşılaştırma yapıldığında bu çalışmada %5.5 oranında mantar enfeksiyonu %7.8 oranında virüs enfeksiyonuna bağlı sepsis görüldü Farris ve arkadaşlarının (129) çalışmasında da %57.5 bakteriyel,%3.9 viral,%6.2 mantar enfeksiyonu görüldü. Yine en yüksek ve ciddi oranda farklı bölgelerde farklı çalışmalarda bakteriyel enfeksiyon görülmüş olması erken dönemde ampirik geniş

spektrumlu antibiyotik tedavisi başlamanın önemini vurgulayan bir oran olarak değerlendirildi..Bizim çalışmamızda bu oran mantar enfeksiyonları için %18.5 viral enfeksiyonlar için %6.4 olarak sonuçlandı. Mantar enfeksiyonu yüzdemizin yüksek olması ve Farris ve ark.(129) çalışması gibi diğer çalışmalarda da aynı oranın görülmüş olması özellikle dirençli tedaviye iyi yanıt alınamayan sepsis vakalarında antifungal tedavinin önemini göstermekteydi. Çalışmamızda %16.4 oranında patojen saptanmayan sepsis vakası mevcuttu yine Japonyadaki çalışmada da %11.8 olarak bilinmeyen patojene bağlı sepsis görüldü. Bu da ileri laboratuvar imkanlarına ve teknolojisine sahip iki 3.düzye yoğun bakım ünitesinde yapılan çalışmada beklenen ve benzer bir sonuçtu.

IgM ile zenginleştirilmiş bir intravenöz immünoglobulin preparatı olan Pentaglobin, özellikle hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) geçiren hastalar arasında pediatrik sepsiste yardımcı bir tedavi olarak araştırılmıştır. Potansiyel faydaları, IgM'nin endotoksinleri nötralize etme ve bağışıklık tepkisini modüle etme konusundaki gelişmiş yeteneğine atfedilir.

Retrospektif bir çalışma, HSCT uygulanan pediatrik hastalarda Pentaglobin'in etkinliğini değerlendirdi. Bulgular, aplazi aşamasında Pentaglobin'in erken uygulanmasının, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında enfeksiyona bağlı ölümlerde önemli bir azalmaya yol açtığını ortaya koydu.Çalışmamızda hematoonkolojik hasta yüzdemizin de yüksek oluşuyla uyumlu olarak %11.4 hasta pentaglobin tedavisi aldı.Bununla birlikte çalışmalarda umut verici sonuçlar olsa da Çocuklarda septik şok ve sepsisle ilişkili organ fonksiyon bozukluklarının tedavisine yönelik Sepsisten Kurtulma Kampanyası Uluslararası Kılavuzları, yetersiz kanıt nedeniyle şu anda Pentaglobin de dahil olmak üzere immünoglobulinlerin rutin kullanımı için bir öneri sunmamaktadır (139)

Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO), sepsisli pediatrik hastalarda, özellikle geleneksel tedavilere yanıt vermeyen dirençli septik şok vakalarında kurtarma tedavisi olarak kullanılır. 2020 Pediatrik Sepsisten Kurtulma Kampanyası kılavuzları, bu tür senaryolar için venoarteriyel ECMO'nun değerlendirilmesini önermektedir, ancak bu öneri düşük kaliteli kanıtlara dayanmaktadır.(140)Bizim çalışmamızda da ECMO ile takip edilen hastalar yüksek

mortalite oranına sahip olmakla birlikte %5 oranında ECMO ile takip edilen hastamız mevcuttu.

CVVH, hastanın kanını bir hemofiltreden geçirerek çalışır ve çözünen maddelerin ve sıvıların konveksiyona dayalı olarak uzaklaştırılmasına olanak tanır. Bu süreç, özellikle septik hastalarda faydalı olan inflamatuvar araçları ortadan kaldırarak inflamatuvar yanıtın modüle edilmesine yardımcı olabilir. Bir yıllık bir süre boyunca yürütülen bir çalışmada, sepsisli 9 pediatrik hastaya CVVH veya sürekli veno-venöz hemodiyafiltrasyon (CVVHDF) uygulandığı bildirildi. Bu çocukların yaş aralığı yenidoğandan 17 yaşına kadardı; bu da CVVH'nin geniş bir pediatrik yaş spektrumunda uygulandığını göstermekteydi (141). Çalışmamızda sepsise bağlı gelişen akut böbrek yetmezliği tablosu olan çocuklarda %9.3'ünde ccvh uygulandı.

Terapötik Plazma Değişimi (TPE), sepsisli pediatrik hastalarda, özellikle trombositopeni ile ilişkili çoklu organ yetmezliği (TAMOF) ile komplike olan vakalarda kullanılır. Bu bağlamda TPE uygulamasının sıklığı çalışmalara ve klinik ortamlara göre değişmektedir. Pediatrik yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) yapılan bir çalışmada, TPE uygulanan 25 hastadan 7'sinin (%28) çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromu (MODS) ile birlikte sepsis nedeniyle tedavi edildiği bildirildi. Bu, kritik hasta çocuklarda TPE işlemlerinin önemli bir kısmının septik durumlar için yapıldığını göstermektedir. TPE uygulanan 84 pediatrik hastayı kapsayan başka bir çalışmada %40,4'ünün (n=34) trombositopeni ile ilişkili çoklu organ yetmezliği ve sepsis olduğu bulunmuş olup, pediatrik hastalarda sepsisin TPE için yaygın bir endikasyon olduğu vurgulanmıştır (142,143) Bizim çalışmamızda da hastaların %10'una plazmaferez uygulanarak sepsis tedavisine ve mortalitenin önlenmesine katkı sağlamak amaçlandı.

Dünya genelinde farklı sosyoekonomik seviyelerde çok sayıda çocuk hasta ile yapılan bir çok pediatrik sepsis araştırmasında olduğu gibi bizim araştırmamızda da mortal olan olguların pim3 skoru, pelod-2 skoru, psofa skoru sağ olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ve pediatrik sepsis hastalarının takibinde ve prognozunu öngörmede başarısı çalışmamızla tekrar doğrulandı.(p:0.001; p<0.05). (144,145,146) Çalışmamızda Prism3 skoru ile laktat düzeyi arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyli (%21.7) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p:0.010; p<0.05).Laktat düzeyi yüksekliği ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu

görüldü. ($p:0.001$; $p<0.05$).Bununla birlikte prism skoru açısından mortal olan grup ve sağ kalan grup açısından anlamlı bir fark yoktu. Bunu çalışmamızın kısıtlı sayıda benzer hastayla yapılmış olması nedeniyle oluşan bir istatistik hata olarak değerlendirildi.

Yüksek laktat seviyeleri, pediatrik sepsis ve septik şokta, artan mortalite riskiyle ilişkili olan önemli bir prognostik göstergedir. Anaerobik metabolizmanın bir yan ürünü olan laktat, septik durumlarda yaygın olarak görülen doku hipoperfüzyonu ve hipoksi nedeniyle birikir. Laktat düzeylerinin izlenmesi, hastalığın şiddetini değerlendirmek ve kritik hastalığı olan çocuklarda terapötik müdahalelere rehberlik etmek açısından çok önemlidir. Bu amaçla laktat üzerine yapılmış bir pediatrik sepsis çalışmasında Song ve ark. laktatı kategorik bir değişken olarak ele aldı, laktat düzeyleri $\geq 2,2$ mmol/L olan hastaların mortalite riskinin önemli seviyede arttığı görüldü. (147) Bizim çalışmamızda da mortal hastaların tanısında laktat için tespit edilen cut-off noktası >2.26 'dı. Gulla ve ark. yaptığı pediatrik septik şok çalışmasında 24 saatte $\geq 2,6$ mmol/L serum laktat değeri erken yoğun bakım mortalitesini %83,3 ve %85,7 duyarlılık ve özgüllükle öngörmekteydi.(148) Bu değerler birbirlerine ciddi seviyede benzerlik gösterdi. Yine Jat ve arkadaşlarının yaptığı pediatrik septik şok çalışmasında serum laktat seviyelerindeki artışın yüksek mortaliteyi öngördüğünü gösterdi.(149)Bizim çalışmamızda da literatürdeki gibi mortal olan olguların laktat düzeyleri, sağ olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p:0.001$; $p<0.05$). (150) Sonuç olarak, pediatrik sepsiste laktat düzeyleri ve klirensi önemli prognostik göstergelerdir; ancak, spesifik cut-off değerleri klinik duruma ve mevcut kılavuzlara göre dikkatlice değerlendirilmelidir. Çalışmamızdaki veriler de kısıtlı bir vaka sayısı ve tek merkezli bir analiz olmakla birlikte laktat seviyeleri mortalite ile anlamlı ilişkiliydi ve literatüre uyumlu bir cut-off değeri ile mortalite öngörmekteydi. Laktat değerinin bu yüksek öngörüsü bize sepsis tanısı ile takip edilen hastalarda takip ve tedavi kolaylaştırmak ve planlamak amacıyla erken dönemden başlanarak laktat seviyesi takibi yapılması ve seri ölçümlerin tekrarlanmasıyla önemini göstermekteydi.

Glasgow Koma Skalası (GKS) hastaların bilinç seviyesini objektif olarak ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir araçtır ve sepsisli hastalarda prognoz değerlendirmesinde kritik bir rol oynar. Sepsis tanısında kullanılan hızlı SOFA (qSOFA) skorunda, GKS ≤ 13 kriteri yer alır. Bu skor, sepsisli hastalarda kötü

prognozu öngörmede yardımcıdır. Knaus ve arkadaşlarının(151) çalışmasında da düşük GKS'nin mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmuş, yine 1996'da yapılan bir septik ensefalopati çalışmasında da GKS ile orantılı olarak yüksek ölüm riski ilişkisi bildirilmiştir(152) Bossink ve ark. yaptığı çalışmada da düşük GKS yüksek ölüm riski ile ilişkili bulunmuştu.(153) GKS'nin mortalite ile ilişkili bulunmadığı çalışmalar da literatürde mevcut olup (154) bizim çalışmamızda mortal olan olguların GKS skoru, sağ olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p:0.017$; $p<0.05$).

Serum albümin düzeyleri, sepsisli hastalarda sıklıkla düşer ve bu durum, hastalığın prognozu açısından önemli bir belirteç olarak kabul edilir. Kim ve ark. (155) ÇYBÜ'deki çocuk hastalar üzerine yaptığı çalışmada hipoalbuminemili çocuklarda 28 günlük ölüm oranı daha yüksek olduğu görülmüştü. Qian ve ark. yaptığı çalışmada sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok grubundaki hayatta kalan vakalarda hipoalbuminemi oranlarının kaybedilen hastalara vakalara göre belirgin olarak daha az olduğunu (%69.1 ve %94.1, $p<0.05$) ve mortalite ile serum albümin düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğunu gösterdiler (156) Bizim çalışmamızda da mortal olan olguların albümin düzeyleri, sağ olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p:0.025$; $p<0.05$) ve albümindeki artışın mortaliteyi 0.212 kat azaltıcı etkisi olduğu görüldü ve albümin için cut-off değeri ≤ 3 olarak hesaplandı.Turcato ve ark.(157) yaptığı sepsis çalışmasında albüminin 30 günlük mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü.Bu literatür bilgisi ile uyumlu şekilde çalışmamızda albümindeki artışın mortalite azaltıcı etkisi hesaplanmış ve albümin replasmanı tedavi sürecinde uygulandı. Sepsiste albümin replasmanının mortaliteye etkisini araştıran bir çalışmada (158) %75,5'inde albümin uygulamasının 28. günde ölüm ihtimali oranında bir azalma ile ilişkili olduğu görüldü. SAFE çalışmasında(159) ise albümin ve %0.9 salin sıvı resüsitasyonunda kullanım açısından karşılaştırıldı ve sepsis tanılı hastalarda albümin potansiyel olarak faydalı bulundu. ALBIOS çalışması (160) sepsisli hastalarda insan albümin solüsyonu kullanımının etkinliğini inceleyen önemli bir randomize kontrollü çalışma olarak albümin infüzyonunun hemodinamik stabiliteyi iyileştirdiğini göstermiştir. Bununla birlikte, albümin tedavisinin 28 ve 90 günlük mortalite oranlarında anlamlı bir azalma sağlamadığı rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, albüminin sepsis yönetiminde özellikle hemodinamik destek açısından faydalı olabileceğini, ancak genel sağkalım üzerindeki

etkisinin sınırlı kaldığını ortaya koymuştur. Septik hastalarda insan albümin solüsyonu kullanımının iki temel endikasyonu bulunmaktadır. Bunlardan ilki, intravasküler hacmi yeniden sağlamak, korumak veya genişletmektir; bu durum özellikle hemodinamik instabilite ve hipovolemi varlığında önem taşır. İkinci endikasyon ise, sepsis ve/veya kritik hastalıkla ilişkili hipoalbümineminin olası zararlı etkilerini azaltmak ve serum albümin düzeylerini desteklemek amacıyla uygulanmasıdır. Albümin replasmanı, sepsisli hastalarda doku perfüzyonunu iyileştirmek ve organ fonksiyonlarının korunmasını desteklemek amacıyla bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Bizim çalışmamızda sepsis ve septik şok ile takip ettiğimiz hastaların %60'ına albümin replasmanı uygulandığı görüldü.

İnotropik skor ilk defa Wernovsky ve arkadaşları tarafından pediatrik kalp cerrahisi sonrası inotrop ajanların kullanımını ölçmek ve standardize etmek amacıyla geliştirildi. (82)

Gaies ve arkadaşlarının (83) kardiyovasküler yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada ilk 48 saatteki yüksek vazoaktif-inotropik skorun(VİS) kötü prognoz ile ilişkili olduğu ortaya konuldu. Yüksek VIS skoru, daha uzun mekanik ventilatör süresi ve yoğun bakım kalış süresi ile de ilişkiliydi. Pudjehadi ve arkadaşlarının(161) yaptığı çalışmada da yüksek VIS skoru ($VIS > 25$) olan hastaların mortalite oranı düşük VIS skoru olan hastalara göre belirgin olarak daha yüksekti($p:0,0051$). VIS skorunun 11 olmasının mortalite öngörüsünde %78,87 duyarlılık, %72,22 özgüllüğe sahip olduğu belirtildi. Bizim çalışmamızda da VİS skorunun mortaliteye etkisi istatistiksel olarak önemli bulundu ($p:0.010$). VİS skorunun 1.051 kat mortaliteyi artırıcı etkisi olduğu görüldü. Septik şoku olan hastalarda laktat düzeyi, şok olmayan septik hastalara göre daha yüksekti, mortaliteyi öngörmede >2.26 laktat düzeyinin %60.4 duyarlılığa ve %80.3 özgüllüğe sahip olduğu saptandı. Kaybedilen hastalarımızın SOFA, PELOD, PİM ve VİS skorları daha yüksek, GKS, CALLY indeksi ve albümin düzeyleri ise daha düşüktü.

Çalışmamızda solunum destek uygulamaları arasında VİS skoru açısından anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p:0.004$). İMV uygulanan hastaların VİS skoru, solunum desteği almayan ya da NIV uygulanan hastalara göre daha düşüktü($p<0.05$), mekanik ventilasyon süresi ile VIS skoru arasında bir ilişki saptanamadı ancak mekanik ventilasyon ihtiyacı ile yüksek VİS skoru arasındaki ilişki anlamlıydı.

Çalışmamızda kız hastaların VİS skoru, erkek hastaların VİS skorundan daha yüksek bulundu($p:0.041$). Çocukluk yaş grubunda VİS ile cinsiyet arasındaki ilişkiyi değerlendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Cinsiyetin VİS'in prognostik değerini etkileyip etkilemediğini, kız ve erkek hastaların VİS skorlarına göre farklı terapötik yaklaşımlara ihtiyaç olup olmadığını belirlemek için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır. Pediatrik sepsisin izleminde, hastalık şiddetini değerlendirmek ve tedavi kararlarına rehberlik etmek için VİS skorunun monitorizasyonu hayati önem taşımaktadır. Klinisyenler, tüm pediatrik sepsis hastalarına en iyi bakımı sağlamak için diğer klinik göstergelerin yanı sıra VİS skorunu da kullanmaya devam etmelidir.

C-Reaktif Protein (CRP)/Albümin oranı, sistemik inflamasyon ve beslenme durumu gibi iki önemli klinik parametreyi birleştiren prognostik bir belirteçtir. Bu oran, enfeksiyon varlığında CRP düzeylerinin yükselmesi ve aynı zamanda serum albümin seviyelerindeki düşüş ile karakterizedir. Özellikle sepsis tanısı konan hastalarda, CRP/albümin oranı, inflamasyonun şiddetini ve hastalığın prognozunu değerlendiren güvenilir bir araç olarak kullanılmaktadır. 2019 yılında sepsisli hastalarda yapılan bir çalışmada başvuru anındaki CRP/albümin oranı 180 günlük mortalitenin bağımsız öngörmede etkiliydi. (163) Ranzani ve ark. da(164) septik hastalarda CRP/albümin oranı >2 olmasının 90 günlük mortaliteyi öngörmede yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olduğunu ortaya koydular.

Güneş ve arkadaşlarının yenidoğanlarda yaptığı çalışmada CRP/albümin oranının yenidoğan sepsisinde gram negatif bakteriyemisinin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu gösterdiler (165)

Kritik hasta çocuklarda yapılan çalışmalarda da (166 ve 167) düşük albümin ve CRP düzeylerinin mekanik ventilasyon ve inotrop ilaç ihtiyacı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yanni ve arkadaşlarının kritik çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada, ÇYBÜ'ne başvuruda hesaplanan yüksek CRP/albümin oranının daha yüksek mortalite oranı ve daha uzun süre ÇYBÜ kalış süresi ile ilişkili olduğunu, hipoalbuminemi olan hastaların ÇYBÜ'nde ortalama kalış süresinin normal albümin düzeylerine sahip olanlara göre 7,6 gün daha uzun bulunduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda romatolojik komorbiditesi olan hastaların CRP/albumin düzeyinin, diğer hastalık gruplarına göre daha yüksek olduğunu tespit ettik($p<0.05$). Bu hastalıkların fizyopatolojisinde yeralan kronik inflamasyon, immün

disfonksiyon ve protein metabolizmasındaki bozulmalar gibi nedenlerin bu sonuca yolaçtığını düşündük. Bu bulgular, CRP/albumin oranının hastalığın ciddiyetini ve kritik destek gereksinimini öngörmeye etkili bir prognostik belirteç olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda romatolojik komorbiditesi olan hastaların CRP/albumin düzeyinin, diğer hastalık gruplarına göre daha yüksek olduğunu tespit ettik ($p<0.05$). Bu hastalıkların fizyopatolojisinde yeralan kronik inflamasyon, immün disfonksiyon ve protein metabolizmasındaki bozulmalar gibi nedenlerin bu sonuca yolaçtığını düşündük. Bu bulgular, CRP/albumin oranının hastalığın ciddiyetini ve kritik destek gereksinimini öngörmeye etkili bir prognostik belirteç olabileceğini göstermektedir.

Hu ve arkadaşlarının (18) yaptığı çalışmada sepsis hastalarında Nötrofil/albumin oranı (NAR) yükseldikçe mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda yaş, ÇYBÜ yatış süresi ile NAR arasında pozitif yönlü, anlamlı bir ilişki vardı. Pediatrik popülasyonlarda doğrudan kanıtlar sınırlı olsa da, yetişkin çalışmalarında elde edilen bulgular, sepsis hastalarında NAR'ın farklı yaş gruplarında yararlı bir prognostik belirteç olabileceğini düşündürmektedir (171)

Çalışmamızda NİV uygulanan hastaların CRP düzeyi, IMV uygulanan hastalara göre daha düşüktü. Bu sonucun, genellikle mekanik ventilasyon gibi yoğun müdahaleler gerektiren hastalarda hastalığın daha şiddetli seyretmesi ve prognoz skorlarının daha yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Kritik derecede hasta pediatrik hastalarda, daha yüksek CRP seviyeleri akciğer fonksiyonunu etkileyen şiddetli inflamatuvar yanıtlar nedeniyle solunum desteğine ihtiyaç duyulmasıyla da ilişkili olabilir.

CRP seviyelerinin düzenli olarak izlenmesi hastalığın ilerlemesi hakkında değerli bilgiler sağlayabilir ve kritik derecede hasta çocuklarda solunum desteği konusunda bilinçli kararlar alınmasına yardımcı olabilir. Altta yatan hastalık grupları arasında CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0.016$; $p<0.05$). Anlamlılığın tespiti için yapılan post hoc Dunn's test sonucunda; romatolojik hastalık grubunun CRP düzeyi, solunum ($p=0.009$), KVS ($p=0.010$), nörolojik ($p=0.016$) ve travma ($p=0.045$) gruplarından anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$). Hematolojik hastalık grubunun CRP düzeyi, solunum ($p=0.012$), KVS ($p=0.010$), nörolojik ($p=0.008$)

gruplarından anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). C-Reaktif Protein (CRP) düzeylerinin, öncelikle kronik inflamasyon, bağışıklık düzensizliği ve enfeksiyon duyarlılığı ile ilişkili çeşitli birbirine bağlı mekanizmalar nedeniyle, altta yatan hematolojik ve romatolojik hastalıkları olan sepsis hastalarında daha yüksek olarak görüldüğü düşünüldü.

Yükselmiş prokalsitonin seviyeleri bakteriyel enfeksiyon ve sepsis belirtisi olsa da, PICU kalış süresini güvenilir bir şekilde tahmin edemeyebilir. Klinisyenler, pediatrik hastalar için yoğun bakımın beklenen süresini tahmin ederken klinik değerlendirmeler ve diğer biyobelirteçler dahil olmak üzere birden fazla faktörü göz önünde bulundurmalıdır. Çalışmamızda ÇYBÜ yatış süresi ile prokalsitonin değeri arasında ters yönlü, zayıf düzeyli (%20.1) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p:0.017$; $p<0.05$).

Pediyatrik hastalarda prokalsitonin üzerine yapılan Sharma ve ark. çalışmasında PCT (prokalsitonin) seviyeleri ile PICU kalış süresi ($p=0,175$) ve toplam hastanede kalış süresi($p=0,078$) arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Bu bulgular, prokalsitonin seviyelerinin PICU ve hastanede kalış süreleri üzerinde belirleyici bir rol oynamadığını gösterebilir.

Literatürde CALLY indeksi'nin pediatrik popülasyonda etkinliğini değerlendiren bir çalışma bulunamadı. Zhang ve arkadaşları (78) YBÜ'nde yatan sepsisli hastalarda yaptıkları çalışmada, CALLY indeksinin 30 günlük ve 60 günlük mortaliteyi öngörmede anlamlı bulunduğu, yaş arttıkça CALLY indeksinin daha düşük olma eğiliminde olduğunu bildirdiler. Çalışmamızda da kaybedilen hastaların CALLY indeksi sağ kalan hastalara göre belirgin olarak daha düşük saptandı. Benzer şekilde yaş ile CALLY indeksi arasında ters yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p:0.007$).

CALLY indeksi ile ilgili yapılan çalışmaların erişkin kanser hastaları üzerine yoğunlaştığı görülmektedir.. Yang ve arkadaşları (180) kolorektal kanserli hastalarda CALLY indeksinin mortalite ile negatif ilişkili olduğunu gösterdiler. Liu ve ark. (174) ise akciğer kanseri hastalarında düşük CALLY indeksi olan hastaların sağkalım oranının yüksek CALLY indeksi olan hastalara göre daha düşük olduğunu saptadılar. Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da sars-cov-2 ile enfekte hastalarda CALLY indeksi hayatta kalanlarda anlamlı olarak daha yüksekti (173). İndeksin

duyarlılığının %76,15 ve özgüllüğünün ise %62,50 olduğu, 2,72'nin altındaki CALLY endeksinin, hastane içi ölüm riskini 5,32 kat artırdığı belirtildi.. Bizim çalışmamızda ise mortalite tanısında CALLY indeksi için tespit edilen cut-off noktası ≤ 0.07 'di. Bu değerin duyarlılığı %67.9, özgüllüğü %55.2 olarak benzerdi. görüldü.(174,175,176)

Bizim çalışmamızda altta yatan hastalık grupları arasında CALLY indeksi düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.001; p<0.05). Anlamlılığın tespiti için yapılan post hoc Dunn's test sonucunda; hematolojik hastalık grubunun CALLY indeksi düzeyi, solunum (p:0.004), KVS (p:0.016) ve nörolojik (p:0.001) gruplarından anlamlı şekilde düşüktü (p<0.05). Bu farklılığın cally indeksinin inflamasyonu gösteren c-reaktif protein düzeyi ile ters orantılı olması ve hematoonkolojik ek hastalıklara sahip hastaların daha mortal seyretmesiyle uyumlu olduğu düşünüldü. Literatürde cally indeksi ve sepsisle ilgili yapılan çalışmada hasta grubunun sahip olduğu komorbiditeler çalışmamızdan bağımsız olduğundan, diğer çalışmalarda hasta grubu total bir onkolojik hasta grubunu içerdiğinde oranlar karşılaştırılamadı. Sonuçta çalışmamız tek merkezli ve sınırlı bir zaman diliminde yapılmış bir çalışma olup bulunduğumuz çevre, sosyoekonomik düzey, hasta komorbiditeleri ve demografik özelliklerine yüksek oranda bağımlıydı bununla birlikte CALLY indeksi sepsi ve septik şok tanılı hastalarda mortalite öngörmede etkin olarak saptanmış olup bu çalışmanın pediatrik hasta grubunda ileri çalışmalar için başlangıç niteliği taşıyabileceği ve CALLY indeksinin pediatrik hastalarda özellikle sepsis tanısında etkin olarak kullanılabileceği düşünüldü.

Çalışmamızın esas amaçlarından biri olan CALLY indeksi ve VİS skoru arasındaki ilişkiye bakıldığında VİS ile CALLY indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p:0.111; p>0.05). Bununla birlikte VİS skoru ve CALLY indeksi her ikisi de çalışma grubumuzun mortalitesini öngörmede başarılı bulundu.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya dahil edilen 140 hastanın yaş ortalaması 70.25 ± 68.43 aydı.
- Yoğun bakım yatış süresi ortalama 34.69 ± 48.02 gün (medyan: 15 gün) olarak bulundu.
- Cinsiyet dağılımı anlamlı bir fark göstermedi (%45 kız, %55 erkek; $p=0.237$).
- Hastaların %82.1'inde eşlik eden komorbidite vardı; nörolojik (%27.8) ve hematoonkolojik (%26.1) komorbiditeler en sık görülenlerdi.
- Komorbidite varlığı ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0.001$).
- %77.2'si invaziv mekanik ventilasyon (IMV), %8.6'sı noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ile takip edildi.
- Hastaların %10.7'sine plazmaferez, %5'ine ECMO ve %9.3'üne CCVH uygulandı.
- Enfeksiyon bölgeleri sıklıkla solunum sistemi (%68.6), kan (%11.4), ve üriner sistem (%6.4) olarak tespit edildi.
- Kültür üremesi %70 oranında görüldü; %57.2'sinde bakteri, %11.4'ünde mantar ve bakteri birlikte saptandı.
- CRP/Albümin oranı medyanı 17.3, Nötrofil/Albümin oranı medyanı 2.06 olarak bulundu.
- Laktat seviyeleri mortalite ile anlamlı ilişki gösterdi (cut-off: >2.26 ; $p=0.001$).
- Mortalite oranı %37.9 olarak bulundu.
- Mortal olan hastalarda:
 - Laktat seviyeleri ($p=0.001$) ve VIS max skorları ($p=0.001$) daha yüksek bulundu.
 - Albümin düzeyleri anlamlı şekilde daha düşüktü ($p=0.025$; cut-off: ≤ 3).
- CALLY indeksi mortalite öngörmede başarılı bulundu (cut-off: ≤ 0.07 ; $p=0.005$).
- PIM3, SOFA ve PELOD2 skorları mortalite ile anlamlı ilişki gösterdi ($p<0.05$).
- CALLY indeksi ile mortalite arasında ters yönlü bir ilişki saptandı ($p=0.006$).
- VIS max skoru mortaliteyi 1.051 kat artırıcı etkisiyle anlamlı bulundu ($p=0.010$).

- Albümin düzeyindeki artışın mortaliteyi 0.212 kat azaltıcı etkisi olduğu gözlemlendi.
- Mortal olan hastalar için yapılan ROC Analizi sonucu:
 - Albümin için cut-off ≤ 3 (duyarlılık %58.5, özgüllük %64.3).
 - Laktat için cut-off > 2.26 (duyarlılık %60.4, özgüllük %80.5).
 - CALLY indeksi cut-off ≤ 0.07 (duyarlılık %67.9, özgüllük %55.2) olarak hesaplandı.
- CALLY indeksi ve VIS skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte, her iki parametre de mortalite tahmininde etkili bulundu.



7. KAYNAKÇA

1. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., et al. (2016). "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)." *JAMA*, 315(8), 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
2. Levy, M. M., Evans, L. E., & Rhodes, A. (2018). "The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update." *Critical Care Medicine*, 46(6), 997–1000. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003119
3. World Health Organization (WHO). (2020). "Global Report on the Epidemiology and Burden of Sepsis: Current Evidence, Identifying Gaps, and Future Directions." *WHO Report*.
4. Hotchkiss, R. S., Monneret, G., & Payen, D. (2013). "Immunosuppression in Sepsis: A Novel Understanding of the Disorder and a New Therapeutic Approach." *The Lancet Infectious Diseases*, 13(3), 260–268. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X
5. Angus, D. C., & van der Poll, T. (2013). "Severe Sepsis and Septic Shock." *New England Journal of Medicine*, 369(9), 840–851. DOI: 10.1056/NEJMr1208623
6. Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., et al. (1992). "Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis." *Chest*, 101(6), 1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644
7. Delano, M. J., & Ward, P. A. (2016). "The Immune System's Role in Sepsis Progression, Resolution, and Long-Term Outcome." *Immunological Reviews*, 274(1), 330–353. DOI: 10.1111/imr.12499
8. van der Poll, T., & Opal, S. M. (2008). *Host–Pathogen Interactions in Sepsis*. *The Lancet Infectious Diseases*, 8(1), 32–43. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70265-7
9. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., et al. (2021). *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021*. *Critical Care Medicine*, 49(11), e1063–e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337
10. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., et al. (2017). *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. *Intensive Care Medicine*, 43(3), 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
11. López-Herce, J., & García, C. (2015). *Scores for the Assessment of Organ Dysfunction and Mortality Risk in Critically Ill Children*. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 19(4), 203–209. DOI: 10.4103/0972-5229.154544
12. Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). *APACHE II: A Severity of Disease Classification System*. *Critical Care Medicine*, 13(10), 818–829.
13. Tan, C., & Liu, Y. (2019). *C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Predicting Mortality of Severe Sepsis and Septic Shock Patients*. *Intensive Care Medicine*, 45(4), 558–559. DOI: 10.1007/s00134-019-05527-2
14. Gaies, M. G., Gurney, J. G., Yen, A. H., et al. (2010). *Vasoactive-Inotropic Score as a Predictor of Morbidity and Mortality in Infants After Cardiopulmonary Bypass*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 11(2), 234–238. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181b806fc

15. Matics, T. J., & Sanchez-Pinto, L. N. (2017). *Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. JAMA Pediatrics*, 171(10), e172352. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352
16. Majno, G. (1991). *The Ancient Roots of Modern Medicine: Sepsis and Septicemia in Antiquity. Journal of Infectious Diseases*, 163(5), 934–945. DOI: 10.1093/infdis/163.5.934
17. Hughes, J. M. (2009). *Historical Perspectives on the Sepsis Concept. Clinical Infectious Diseases*, 48(10), 1438–1443. DOI: 10.1086/598327
18. Lemke, H. (2014). *Sepsis: From Ancient History to the Modern Era. Infection and Immunity*, 82(7), 2565–2570. DOI: 10.1128/IAI.01450-13
19. Hippocrates. (400 BCE). *The Corpus Hippocraticum*. (Çeviri: W. H. S. Jones, 1923). Harvard University Press.
20. Galen. (200 CE). *On the Natural Faculties*. (Çeviri: Arthur John Brock, 1916). Heinemann.
21. Willis, T. (1679). *Pharmaceutice Rationalis: Or, An Exercitation of the Operations of Medicines in Humane Bodies*. London: Dring, Harper, and Leigh.
22. Hanninen, O., Farago, M., & Monos, E. (1983). *Ignaz Semmelweis and the Conquest of Puerperal Sepsis. The Lancet*, 1(8326), 1056–1058. DOI: 10.1016/S0140-6736(83)92121-8
23. Pasteur, L. (1878). *The Germ Theory and Its Applications to Medicine and Surgery. Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*.
24. Koch, R. (1876). *Die Ätiologie der Milzbrand-Krankheit, Begründet auf die Entwicklungsgeschichte des Bacillus Anthracis. Beiträge zur Biologie der Pflanzen*, 2(2), 277–310.
25. Lister, J. (1867). *On the Antiseptic Principle in the Practice of Surgery. The Lancet*, 90(2299), 353–356. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)63874-4
26. Porter, R. (1997). *The Greatest Benefit to Mankind: A Medical History of Humanity*. New York: W. W. Norton & Company.
27. Schottmüller, H. (1914). *Die Pathologie und Therapie der Sepsis*. Leipzig: Verlag von F.C.W. Vogel.
28. Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K. J., et al. (2016). *Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis: Current Estimates and Limitations. America*
29. *Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(3), 259–272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC
30. Dock, G. (1914). *The Modern Treatment of Septicemia and Sepsis. Journal of the American Medical Association*, 63(18), 1536–1540. DOI: 10.1001/jama.1914.02570200028007
31. Greenwood, D. (2008). *Antimicrobial Drugs: Chronicle of a Twentieth Century Medical Triumph*. Oxford: Oxford University Press.
32. Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., et al. (1992). *Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. Chest*, 101(6), 1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644
33. Cohen, J., & Vincent, J. L. (2012). *The Global Sepsis Alliance: Sepsis: A Call to Arms. Critical Care*, 16(6), 229. DOI: 10.1186/cc11838

34. World Health Organization (WHO). (2017). *Improving the Prevention, Diagnosis, and Clinical Management of Sepsis*. Erişim: <https://www.who.int/>
35. Reinhart, K., Daniels, R., Kissoon, N., Machado, F. R., Schachter, R. D., & Finfer, S. (2017). *Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution*. *New England Journal of Medicine*, 377(5), 414–417. DOI: 10.1056/NEJMp1707170
36. Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., et al. (2020). *Global, Regional, and National Sepsis Incidence and Mortality, 1990–2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study*. *The Lancet*, 395(10219), 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7
37. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2023). *Sepsis: Data and Reports*. Erişim: <https://www.cdc.gov/sepsis/>
38. Weiss, S. L., Peters, M. J., Alhazzani, W., et al. (2020). *Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 21(2), e52–e106. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002198
39. Fleischmann-Struzek, C., Goldfarb, D. M., Schlattmann, P., Schlapbach, L. J., Reinhart, K., & Kissoon, N. (2018). *The Global Burden of Paediatric and Neonatal Sepsis: A Systematic Review*. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(3), 223–230. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8
40. Alhazzani, W., Möller, M. H., Arabi, Y. M., et al. (2021). *Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Adults with Sepsis and Septic Shock, 2021*. *Critical Care Medicine*, 49(11), e1063–e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337
41. Aygün, F., Öztürk, C., Horasan, E. S., et al. (2016). *Assessment of the Prevalence and Outcomes of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Turkey: Results from the National Point Prevalence Study*. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 46(5), 1457–1465. DOI: 10.3906/sag-1512-31
42. Fleischmann-Struzek, C., Goldfarb, D. M., Schlattmann, P., Schlapbach, L. J., Reinhart, K., & Kissoon, N. (2018). *The Global Burden of Paediatric and Neonatal Sepsis: A Systematic Review*. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(3), 223–230. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8
43. Weiss, S. L., Fitzgerald, J. C., Pappachan, J., et al. (2015). *Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191(10), 1147–1157. DOI: 10.1164/rccm.201412-2323OC
44. World Health Organization (WHO). (2020). *Global Report on the Epidemiology and Burden of Sepsis*. Erişim: <https://www.who.int/>
45. Kissoon, N., Uyeki, T. M., & Fink, E. L. (2015). *Sepsis in Children: Global Implications of the Disease*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 16(2), 85–86. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000313
46. Vincent, J. L., Sakr, Y., Singer, M., et al. (2009). *Empiric Antimicrobial Therapy in Septic Shock: The Extent of Its Impact on Survival*. *Critical Care Medicine*, 37(1), 265–272. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819285f5

47. Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., et al. (2006). *Duration of Hypotension Before Initiation of Effective Antimicrobial Therapy Is the Critical Determinant of Survival in Human Septic Shock. Critical Care Medicine*, 34(6), 1589–1596. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
48. Leroy, O., Santre, C., Gachot, B., et al. (1995). *Cryptogenic Pneumonia and Septic Shock in Intensive Care Unit Patients. Clinical Infectious Diseases*, 21(3), 630–636. DOI: 10.1093/clinids/21.3.630
49. Timsit, J. F., Ruppé, E., Barbier, F., et al. (2014). *Bloodstream Infections in Critically Ill Patients: An Expert Statement. Intensive Care Medicine*, 40(2), 264–284. DOI: 10.1007/s00134-014-3222-x
50. Kollef, M. H., Morrow, L. E., Niederman, M. S., et al. (2012). *Clinical Characteristics and Treatment Patterns Among Patients with Severe Sepsis Due to Gram-negative Bacterial Infections. Chest*, 142(5), 1405–1412. DOI: 10.1378/chest.11-2996
51. Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., & Kullberg, B. J. (2018). *Invasive Candidiasis. Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 18026. DOI: 10.1038/nrdp.2018.26
52. Eggimann, P., & Pittet, D. (2001). *Infections in the ICU: Diagnosis, Prevention, and Therapy of Fungal Infections. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 22(3), 265–275. DOI: 10.1055/s-2001-13830
53. Kumar, B., Venkatakrishnan, A., & Das, D. (2021). *COVID-19 and Sepsis: Mechanisms of Severe Disease, Pathophysiology, and Implications for Management. Frontiers in Immunology*, 12, 698009. DOI: 10.3389/fimmu.2021.698009
54. Rogerson, S. J., & Carter, R. (2008). *Severe Malaria and Plasmodium falciparum. Infectious Disease Clinics of North America*, 22(2), 377–388. DOI: 10.1016/j.idc.2008.03.007
55. Weiss, S. L., Fitzgerald, J. C., Balamuth, F., et al. (2015). *Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191(10), 1147–1157. DOI: 10.1164/rccm.201412-2323OC
56. Vincent, J. L., Rello, J., Marshall, J., et al. (2009). *International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. JAMA*, 302(21), 2323–2329. DOI: 10.1001/jama.2009.1754
57. Camacho-Gonzalez, A., Spearman, P. W., & Stoll, B. J. (2013). *Neonatal Infectious Diseases: Evaluation of Neonatal Sepsis. Pediatric Clinics of North America*, 60(2), 367–389. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.12.003
58. Dong, Y., & Speer, C. P. (2015). *Late-Onset Neonatal Sepsis: Recent Developments. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 100(3), F257–F263. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306213
59. Müller, M. L., Ostermann, M., & Choi, G. (2020). *Catheter-Associated Bloodstream Infections in Pediatric Intensive Care Units. Critical Care Clinics*, 36(4), 535–550. DOI: 10.1016/j.ccc.2020.06.002

60. Zhang, Y., Zhou, M., He, M., et al. (2019). *Pathogens Causing Sepsis in Neonatal and Pediatric Intensive Care Units*. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 265. DOI: 10.3389/fped.2019.00265
61. Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., et al. (1992). *Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis*. *Chest*, 101(6), 1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644
62. Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., et al. (2003). *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. *Critical Care Medicine*, 31(4), 1250–1256. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
63. Jabornisky R, Kuppermann N, González-Dambrauskas S. Transitioning From SIRS to Phoenix With the Updated Pediatric Sepsis Criteria—The Difficult Task of Simplifying the Complex. *JAMA*. 2024;331(8):650–651. doi:10.1001/jama.2023.27988
64. Schulte, W., Bernhagen, J., & Bucala, R. (2013). *Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets—An Updated View*. *Mediators of Inflammation*, 2013, 165974. DOI: 10.1155/2013/165974
65. Tisoncik, J. R., Korth, M. J., Simmons, C. P., Farrar, J., Martin, T. R., & Katze, M. G. (2012). *Into the Eye of the Cytokine Storm*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 76(1), 16–32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11
66. Levi, M., & van der Poll, T. (2010). *Inflammation and Coagulation*. *Critical Care Medicine*, 38(2), S26–S34. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c98d21
67. Rittirsch, D., Flierl, M. A., & Ward, P. A. (2008). *Harmful Molecular Mechanisms in Sepsis*. *Nature Reviews Immunology*, 8(10), 776–787. DOI: 10.1038/nri2402
68. Schmidt, C. Q., Lambris, J. D., & Ricklin, D. (2016). *Protection of Host Cells by Complement Regulators*. *Nature Reviews Immunology*, 16(3), 147–158. DOI: 10.1038/nri.2016.8
69. Fan, E., Brodie, D., & Slutsky, A. S. (2018). *Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment*. *JAMA*, 319(7), 698–710. DOI: 10.1001/jama.2017.21907
70. Kellum, J. A., & Prowle, J. R. (2018). *Acute Kidney Injury: Recovery and Long-term Sequelae*. *Nature Reviews Nephrology*, 14(4), 241–255. DOI: 10.1038/nrneph.2018.16
71. Jozwiak, M., Persichini, R., Monnet, X., & Teboul, J. L. (2018). *Sepsis-Induced Cardiovascular Dysfunction: From Pathophysiology to Therapy*. *Annals of Intensive Care*, 8(1), 119. DOI: 10.1186/s13613-018-0459-4
72. Ziaja, M., Kamiński, B., & Smolen, A. (2020). *Sepsis-Associated Encephalopathy: A Review of Current Literature*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(14), 5355. DOI: 10.3390/ijerph17145355
73. Lamar, C. D., & Hurley, R. A. (2016). *Sepsis-Associated Encephalopathy: Evolving Understanding of the Pathophysiology and Clinical Implications*. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 28(3), 179–185. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.16020036
74. Berlot, G., Vassallo, M. C., Zanaletti, N., et al. (2017). *The Role of IgM-Enriched Immunoglobulins in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock*. *Journal of Critical Care*, 42, 345–349. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.07.041

75. Pollack, M. M., Patel, K. M., & Ruttimann, U. E. (1996). *PRISM III: An Updated Pediatric Risk of Mortality Score*. *Critical Care Medicine*, 24(5), 743–752. DOI: 10.1097/00003246-199605000-00004
76. Straney, L., Clements, A., & Parslow, R. C. (2013). *PIM3: An Updated Model for Predicting Mortality in Pediatric Intensive Care*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 14(7), 673–681. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31829760cf
77. Leteurtre, S., Duhamel, A., Salleron, J., et al. (2013). *PELOD-2: An Update of the Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score*. *Critical Care Medicine*, 41(7), 1761–1773. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a2bbd
78. Schlapbach, L. J., Straney, L., Bellomo, R., et al. (2018). *Prediction of Pediatric Sepsis Mortality Within 1 Hour of Intensive Care Admission*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 19(3), 227–236. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001435
79. Zhang, J., et al. (2024). *Clinical predictive value of the CRP-albumin-lymphocyte index for prognosis of critically ill patients with sepsis in intensive care unit*. *Frontiers in Public Health*, 12, 1395134. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1395134
80. Kim, M. H., & Ahn, J. Y. (2015). *The C-reactive protein/albumin ratio as an independent predictor of mortality in patients with severe sepsis or septic shock treated with early goal-directed therapy*. *PLoS ONE*, 10(7), e0132109. DOI: 10.1371/journal.pone.0132109
81. Ranzani, O. T., et al. (2013). *C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients*. *PLoS ONE*, 8(3), e59321. DOI: 10.1371/journal.pone.0059321
82. Karagoz, I., et al. (2023). *The Importance of the CALLY Index as a Non-Invasive Prognostic Biomarker in SARS-CoV-2 Infected Patients: An Analytical Study*. *Medical Science and Discovery*, 10(7), 967. DOI: 10.36472/msd.v10i7.967
83. Wernovsky, G., Wypij, D., Jonas, R. A., et al. (1995). *Postoperative Course and Hemodynamic Profile After the Arterial Switch Operation in Neonates and Infants: A Comparison of Low-Flow Cardiopulmonary Bypass and Circulatory Arrest*. *Circulation*, 92(8), 2226–2235. DOI: 10.1161/01.CIR.92.8.2226
84. Dayton, J. D., Griffin, D. A., Deatrick, K. B., et al. (2016). *Vasoactive Inotrope Score as a Predictor of Clinical Outcomes After Stage 1 Palliation for Hypoplastic Left Heart Syndrome*. *Pediatric Cardiology*, 37(5), 899–905. DOI: 10.1007/s00246-016-1368-y
85. Ibrahim, A., Motallebzadeh, R., & Sullivan, I. D. (2014). *The Role of Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Intensive Care Unit*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 15(6), 554–558. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000148
86. Zanatta, A., Veronese, F., Bosco, E., et al. (2019). *The Role of Vasoactive-Inotropic Score (VIS) in Predicting Mortality in Pediatric Patients with Septic Shock*. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 369. DOI: 10.3389/fped.2019.00369
87. Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., et al. (2013). *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012*. *Critical Care Medicine*, 41(2), 580–637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af

88. Annane, D., Sébille, V., Charpentier, C., et al. (2002). *Effect of Treatment with Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients with Septic Shock*. *JAMA*, 288(7), 862–871. DOI: 10.1001/jama.288.7.862
89. Belletti, A., Castro, M. L., Silvetti, S., et al. (2015). *The Effect of Inotropes and Vasopressors on Mortality: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials*. *British Journal of Anaesthesia*, 115(5), 656–675. DOI: 10.1093/bja/aev285
90. Milrinone in Pediatric Shock: A Critical Review. *Pediatric Critical Care Medicine*, 16(3), 241–247. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000360
91. Russell, J. A. (2011). *Vasopressin in Septic Shock*. *New England Journal of Medicine*, 358(9), 877–887. DOI: 10.1056/NEJMra074509
92. Schlapbach, L. J., & Kissoon, N. (2019). *Defining Pediatric Sepsis*. *JAMA Pediatrics*, 173(10), 903–905. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.2735
93. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., et al. (2017). *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. *Intensive Care Medicine*, 43(3), 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
94. Carcillo, J. A., Halstead, E. S., Hall, M. W., et al. (2017). *American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock*. *Critical Care Medicine*, 45(6), 1061–1093. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002425
95. Maitland, K., Kiguli, S., Opoka, R. O., et al. (2011). *Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection*. *New England Journal of Medicine*, 364(26), 2483–2495. DOI: 10.1056/NEJMoal1101549
96. Brierley, J., Carcillo, J. A., Choong, K., et al. (2009). *Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock*. *Critical Care Medicine*, 37(2), 666–688. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819323c6
97. Fitzgerald, J. C., Basu, R. K., Akcan-Arikan, A., et al. (2022). *Management of Pediatric Sepsis and Septic Shock in Resource-Limited Settings*. *Pediatric Research*, 91(4), 865–878. DOI: 10.1038/s41390-021-01885-2
98. Brierley, J., Carcillo, J. A., Choong, K., et al. (2009). *Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock: 2007 Update from the American College of Critical Care Medicine*. *Critical Care Medicine*, 37(2), 666–688. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819323c6
99. van den Berg, C., & Berger, S. P. (2019). *Empirical Antimicrobial Therapy in Pediatric Sepsis: Navigating Resistance and Risk*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(3), 512–520. DOI: 10.1093/jac/dky488
100. Annane, D., Renault, A., Brun-Buisson, C., et al. (2002). *Hydrocortisone for Severe Sepsis and Septic Shock: A Randomized Controlled Trial*. *JAMA*, 288(7), 862–871. DOI: 10.1001/jama.288.7.862
101. Choong, K., Bohn, D., & Kissoon, N. (2007). *Ventilation Strategies in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Critical Care Clinics*, 23(2), 309–325. DOI: 10.1016/j.ccc.2006.12.005

102. Cobb, B. A., Choong, K., & O'Brien, S. (2018). *Nutrition and Metabolic Management in Pediatric Sepsis. Journal of Pediatric Intensive Care*, 7(4), 145–157. DOI: 10.1055/s-0038-1670652
103. Kaplan, L. J., & Kellum, J. A. (2010). *Acid-Base Balance and Continuous Renal Replacement Therapy in Sepsis. Critical Care Research and Practice*, 2010, 1–8. DOI: 10.1155/2010/930452
104. Cobb, B. A., Choong, K., & O'Brien, S. (2018). *Nutrition and Metabolic Management in Pediatric Sepsis. Journal of Pediatric Intensive Care*, 7(4), 145–157. DOI: 10.1055/s-0038-1670652
105. Simon, L., Gauvin, F., Amre, D. K., et al. (2004). *Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical Infectious Diseases*, 39(2), 206–217. DOI: 10.1086/421997
106. Jensen, J. U., Hein, L., Lundgren, B., et al. (2011). *Procalcitonin-Guided Interventions Against Infections to Increase Early Appropriate Antibiotics and Improve Survival in the Intensive Care Unit: A Randomized Trial. Critical Care Medicine*, 39(9), 2048–2058. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821e8791
- Bouadma, L., Luyt, C. E., Tubach, F., et al. (2010). *Use of Procalcitonin to Reduce Patients' Exposure to Antibiotics in Intensive Care Units (PRORATA Trial): A Multicentre Randomised Controlled Trial. The Lancet*, 375(9713), 463–474. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61879-1
107. Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). *C-Reactive Protein: A Critical Update. The Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805–1812. DOI: 10.1172/JCI18921
108. Chan, T., Gu, F. (2011). *Early Diagnosis of Sepsis Using Serum Biomarkers. Expert Review of Molecular Diagnostics*, 11(5), 487–496. DOI: 10.1586/erm.11.40
109. Enguix, A., Rey, C., Concha, A., et al. (2011). *Comparison of Procalcitonin and C-Reactive Protein for the Early Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Infection*, 63(5), 366–376. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.07.017
110. Chousterman, B. G., Swirski, F. K., & Weber, G. F. (2017). *Cytokine Storm and Sepsis Disease Pathogenesis. Seminars in Immunopathology*, 39(5), 517–528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8
111. Kellum, J. A., Kong, L., Fink, M. P., et al. (2007). *Understanding the Inflammatory Cytokine Response in Sepsis: Results of the ProCESS Trial. Critical Care Medicine*, 35(12), 2638–2646. DOI: 10.1097/01.CCM.0000287595.10588.A0
112. Endo, S., Suzuki, Y., Takahashi, G., et al. (2012). *Presepsin as a Marker of Sepsis. Journal of Infection and Chemotherapy*, 18(6), 891–897. DOI: 10.1007/s10156-012-0435-2
113. Loonen, A. J., Bos, M. P., van Meerbergen, B., et al. (2014). *Biomarkers for the Diagnosis of Sepsis and Bacterial Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical Microbiology and Infection*, 20(11), 1167–1176. DOI: 10.1111/1469-0691.12755
114. Christ-Crain, M., Morgenthaler, N. G., Stolz, D., et al. (2006). *Proadrenomedullin to Predict Severity and Outcome in Community-Acquired Pneumonia. Critical Care*, 10(3), R96. DOI: 10.1186/cc4944
115. Wang, H., Bloom, O., Zhang, M., et al. (1999). *HMG-1 as a Late Mediator of Endotoxin Lethality in Mice. Science*, 285(5425), 248–251. DOI: 10.1126/science.285.5425.248

116. Marik, P. E., Khangoora, V., Rivera, R., et al. (2017). *Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study*. *Chest*, 151(6), 1229–1238.
DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.036
117. McIntyre, L. A., Moher, D., Fergusson, D. A., et al. (2016). *Efficacy of Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Acute Lung Injury in Preclinical Models: A Systematic Review*. *PloS One*, 11(1), e0147170.
DOI: 10.1371/journal.pone.0147170
118. Laffey, J. G., & Matthay, M. A. (2017). *Cell-Based Therapy for Sepsis: Biology and Potential Therapeutic Value*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(3), 287–290.
DOI: 10.1164/rccm.201612-2475ED
119. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
120. Tan B, Wong JJ, Sultana R, et al. Global Case-Fatality Rates in Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173(4):352–362. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.4839
121. Li J, Shen L, Qian K. Global, regional, and national incidence and mortality of neonatal sepsis and other neonatal infections, 1990-2019. *Front Public Health*. 2023 Mar 14;11:1139832. doi: 10.3389/fpubh.2023.1139832. PMID: 36998277; PMCID: PMC10043440.
122. Hökenek ÜD, Özcan FG, Sevdı MS, Erkalp K, Selcan A. Sepsiste Mortalite Prediktörleri: Retrospektif Bir Çalışma. *J Turk Soc Intens Care*. 2021 Jun;19(2):82-89. doi:10.4274/tybd.galenos.2020.30074.
123. jing Liu, Qin Hui, Xiuxiu Lu, Wei Li, Ning Li, Yuanmei Chen, Qi Zhang - Predictive value of laboratory indicators for in-hospital death in children with community-onset sepsis: a prospective observational study of 266 patients: *BMJ Paediatrics Open* 2024;8:e002329.
124. Desy Rusmawatiningsih1*, Arini Rahmawati1, Firdian Makrufardi1, Nurul Mardhiah1, Indah Kartika Murni1, Cuno S. P. M. Uiterwaal2, Ary I. Savitri2, Intan Fatah Kumara1 and Nurnaningsih1
125. La Via, L.; Sangiorgio, G.; Stefani, S.; Marino, A.; Nunnari, G.; Cocuzza, S.; La Mantia, I.; Cacopardo, B.; Stracquadanio, S.; Spampinato, S.; et al. The Global Burden of Sepsis and Septic Shock. *Epidemiologia* 2024, 5, 456-478. <https://doi.org/10.3390/epidemiologia5030032>
126. Kennedy, U., Moulin, J., Schlapbach, L.J. et al. Sex differences in pediatric sepsis—a systematic review protocol. *Syst Rev* 13, 214 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13643-024-02631-z>
127. Shime N, Kawasaki T, Saito O, Akamine Y, Toda Y, Takeuchi M, 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(7):1191-7.
128. Farris RW, 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 Nov;14(9):835-42. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182a551c8. PMID: 24108117; PMCID: PMC4080839.

129. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar 1;167(5):695-701. doi: 10.1164/rccm.200207-682OC. Epub 2002 Nov 14. PMID: 12433670.
131. Jaramillo-Bustamante, Juan C. MD; Marín-Agudelo, Alejandro MD; Fernández-Laverde, Mauricio MD; Bareño-Silva, José MD. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colombian Multicenter Study*. *Pediatric Critical Care Medicine* 13(5):p 501-508, September 2012. | DOI: 10.1097/PCC.0b013e31823c980f
132. Hermon MM, Etmayr T, Brandt JB, Sadeghi K, Burda G, Golej J. Pediatric infection and sepsis in five age subgroups: single-center registry. *Wien Med Wochenschr*. 2021 Feb;171(1-2):29-35. doi: 10.1007/s10354-020-00787-6. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33108806; PMCID: PMC7835161.
133. Rusmawatiningsih D, Rahmawati A, Makrufardi F, Mardhiah N, Murni IK, Uiterwaal CSPM, Savitri AI, Kumara IF, Nurnaningsih. Factors associated with mortality of pediatric sepsis patients at the pediatric intensive care unit in a low-resource setting. *BMC Pediatr*. 2021 Oct 25;21(1):471. doi: 10.1186/s12887-021-02945-0. PMID: 34696763; PMCID: PMC8543407.
134. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar 1;167(5):695-701. doi: 10.1164/rccm.200207-682OC. Epub 2002 Nov 14. PMID: 12433670.
135. Botan E, Gün E, Şden EK, Yöndem C, Gurbanov A, Balaban B, Kahveci F, Özen H, Uçmak H, Gençay AG, Kendirli T. Characteristics and timing of mortality in children dying in pediatric intensive care: a 5-year experience. *Acute Crit Care*. 2022 Nov;37(4):644-653. doi: 10.4266/acc.2022.00395. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36442468; PMCID: PMC9732210.
136. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 May;6(3 Suppl):S3-5. doi: 10.1097/01.PCC.0000161289.22464.C3. PMID: 15857554.
137. Humoodi MO, Aldabbagh MA, Salem MM, Al Talhi YM, Osman SM, Bakhsh M, Alzahrani AM, Azzam M. Epidemiology of pediatric sepsis in the pediatric intensive care unit of king Abdulaziz Medical City, Jeddah, Saudi Arabia. *BMC Pediatr*. 2021 May 7;21(1):222. doi: 10.1186/s12887-021-02686-0. PMID: 33962589; PMCID: PMC8103596.
138. Boeddha, N.P., Schlapbach, L.J., Driessen, G.J. *et al*. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care* 22, 143 (2018).
139. Carlone, G.; Torelli, L.; Maestro, A.; Zanon, D.; Barbi, E.; Maximova, N. Pentaglobin® Efficacy in Reducing the Incidence of Sepsis and Transplant-Related Mortality in Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study. *J. Clin. Med*. 2020, 9, 1592. <https://doi.org/10.3390/jcm9051592>
140. Beretta-Piccoli, X., Biarent, D., De Bels, D. *et al*. ECMO in paediatric septic shock: an urgent need for prospective trial. *Crit Care* 24, 88 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2789-7>

141. Bunchman TE, Maxvold NJ, Brophy PD. Pediatric convective hemofiltration: Normocarbox replacement fluid and citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis.* 2003 Dec;42(6):1248-52. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.08.026. PMID: 14655197.
142. Özsoylu S, Dursun A, Çelik B. Therapeutic Plasma Exchange in Pediatric Intensive Care Unit: A Single-center Experience. *Indian J Crit Care Med.* 2021 Oct;25(10):1189-1192. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23985. PMID: 34916754; PMCID: PMC8645823.
143. Öztürk AG, Küçük ZE, Özcan S, Havan M, Gün E, Botan E, Kendirli T. Use of Therapeutic Plasma Exchange in the Pediatric Intensive Care Unit. *Turk Arch Pediatr.* 2022 Mar;57(2):186-192. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2022.21209. PMID: 35383013; PMCID: PMC9366156.
144. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017 Oct 2;171(10):e172352. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28783810; PMCID: PMC6583375.
145. Niederwanger C, Varga T, Hell T, Stuerzel D, Prem J, Gassner M, Rickmann F, Schoner C, Hainz D, Cortina G, Hetzer B, Tremel B, Bachler M. Comparison of pediatric scoring systems for mortality in septic patients and the impact of missing information on their predictive power: a retrospective analysis. *PeerJ.* 2020 Oct 5;8:e9993. doi: 10.7717/peerj.9993. PMID: 33083117; PMCID: PMC7543722.f
146. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017 Oct 2;171(10):e172352. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28783810; PMCID: PMC6583375.
147. Song, Y., Wang, N., Xie, X. *et al.* Relationship between lactate levels and 28-day mortality in pediatric sepsis: results from the pediatric intensive care database. *BMC Pediatr* 24, 712 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05200-4>
148. Gulla, Krishna Mohan^{1,2,;} Sahoo, Tanushree³; Gupta, Dhiren¹; Sachdev, Anil¹. Prediction of early intensive care unit mortality with serial serum lactate levels and its clearance in children with septic shock and multiorgan dysfunction syndrome. *Journal of Pediatric Critical Care* 7(6):p 321-326, Nov–Dec 2020. | DOI: 10.4103/JPCC.JPCC_114_20
149. Jat KR, Jhamb U, Gupta VK. Serum lactate levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *Indian J Crit Care Med.* 2011 Apr;15(2):102-7. doi: 10.4103/0972-5229.83017. PMID: 21814374; PMCID: PMC3145293.
150. Yuniar I, Hafifah CN, Adilla SF, Shadrina AN, Darmawan AC, Nasution K, Ranakusuma RW, Safitri ED. Prognostic factors and models to predict pediatric sepsis mortality: A scoping review. *Front Pediatr.* 2023 Feb 23;10:1022110. doi: 10.3389/fped.2022.1022110. PMID: 36908280; PMCID: PMC9998070.
151. Knaus WA, Sun X, Nystrom PO, Wagner DP et al. (1992): Evaluation of definitions for sepsis. *Chest*,101(6):1656–62.

152. Eidelman L a, Putterman D, Putterman C, Sprung CL et al. (1996): The Spectrum of Septic Encephalopathy. *Jama.*, 275(6):470–3.
153. Bossink AWJ, Groeneveld ABJ, Hack CE, Thijs LG et al. (1998): Prediction of mortality in febrile medical patients: How useful are systemic inflammatory response syndrome and sepsis criteria? *Chest. The American College of Chest Physicians*, 113(6):1533–41.
154. Russell Dolan , Carmen Polito , Alexander Isakov , Arthur Yancey , Ingrid Bloom , Gregory S. Martin JES et al. (2016): Utility of Pre-Hospital Glasgow Coma Scale in Predicting In-Hospital Mortality in Patients with Sepsis [Internet]. *AM J Respir Crit Care Med* .Available from: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrcm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A7619
155. Kim YS, Sol IS, Kim MJ, Kim SY, Kim JD, Kim YH, Kim KW, Sohn MH, Kim KE. Serum Albumin as a Biomarker of Poor Prognosis in the Pediatric Patients in Intensive Care Unit. *Acute Crit Care*. 2017;32(4):347-355. doi: 10.4266/kjccm.2017.00437
156. Qian SY, Liu J. [Relationship between serum albumin level and prognosis in children with sepsis, severe sepsis or septic shock]. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese Journal of Pediatrics*. 2012 Mar;50(3):184-187. PMID: 22801198.
157. Turcato G, Zaboli A, Sibilio S, Rella E, Bonora A, Brigo F. Albumin as a prognostic marker of 30-day mortality in septic patients admitted to the emergency department. *Intern Emerg Med*. 2023 Nov;18(8):2407-2417. doi: 10.1007/s11739-023-03387-5. Epub 2023 Aug 10. PMID: 37563529.
158. Glassford, N. J., & Bellomo, R. (2017). Albumin Administration in Sepsis: The Case for and Against. *ICU Management & Practice*, 17(1), 36-43. <https://healthmanagement.org/c/icu/issuearticle / albumin-administration- in-sepsis-the-case-for-and-against>
159. Finfer S, Norton R, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J. The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox Sang*. 2004 Jul;87 Suppl 2:123-31. doi: 10.1111/j.1741-6892.2004.00468.x. Retraction in: *Vox Sang*. 2004 Aug;87(2):142. doi: 10.1111/j.1423-0410.2004.00547.x. PMID: 15209896.
160. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, Fanizza C, Caspani L, Faenza S, Grasselli G, Iapichino G, Antonelli M, Parrini V, Fiore G, Latini R, Gattinoni L; ALBIOS Study Investigators. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1412-21. doi: 10.1056/NEJMoa1305727. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24635772.
161. Pudjiadi AH, Pramesti DL, Pardede SO, Djer MM, Rohsiswatmo R, Kaswandani N. Validation of the vasoactive-inotropic score in predicting pediatric septic shock mortality: A retrospective cohort study. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2021 Jul-Sep;11(3):117-122. doi: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_98_20. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34760657; PMCID: PMC8547676.
162. Sun YT, Wu W, Yao YT. The association of vasoactive-inotropic score and surgical patients' outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024 Jan 6;13(1):20. doi: 10.1186/s13643-023-02403-1. PMID: 38184601; PMCID: PMC10770946.

163. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, Kim JH, Jeon YD, Kim SB, Jeong SJ, Ku NS, Han SH, Song YG, Choi JY, Kim YS, Kim JM. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One*. 2015 Jul 9;10(7):e0132109. doi: 10.1371/journal.pone.0132109. Erratum in: *PLoS One*. 2019 Nov 18;14(11):e0225620. doi: 10.1371/journal.pone.0225620. PMID: 26158725; PMCID: PMC4497596.
164. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e59321. doi: 10.1371/journal.pone.0059321. Epub 2013 Mar 12. PMID: 23555017; PMCID: PMC3595283.
165. Güneş H, Yurttutan S, Çobanuşağı M, Doğaner A. CRP/albumin ratio: A promising marker of gram-negative bacteremia in late-onset neonatal sepsis. *Turk Arch Pediatr*. 2021 Jan 1;56(1):32-36. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.99076. PMID: 34013227; PMCID: PMC8114609.
166. Arslan G, Besci T, Özdemir G, Evren G, Ilgaz Tüzen H, Prencuva P, Turan B, Benligül EM. Predictive Value of PRISM-4, PIM-3, CRP, Albumin, CRP/Albumin Ratio and Lactate in Critically Ill Children. *Children (Basel)*. 2023 Oct 26;10(11):1731. doi: 10.3390/children10111731. PMID: 38002822; PMCID: PMC10670452.
167. Sai IN, Prasad R, T V. Assessing the Prognostic Value of Crp/Albumin Ratio and Lactate/Albumin Ratio in Critically Ill Patients. *J Assoc Physicians India*. 2022 Apr;70(4):11-12. PMID: 35443483.
168. Hu C, He Y, Li J, et al. Association between neutrophil percentage-to-albumin ratio and 28-day mortality in Chinese patients with sepsis. *The Journal of International Medical Research*. 2023 Jun;51(6):3000605231178512. DOI: 10.1177/03000605231178512. PMID: 37314249; PMCID: PMC10291015.
169. Shereen A. Mohamed Rabab ElHawary C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Critically Ill Pediatric Patients BY 4.0 · *Journal of Child Science* 2020; 10(01): e1-e11DOI: 10.1055/s-0040-1701623
170. Yanni GN, Lubis M, Ali M. The Influence of Albumin Level in Critically Ill Children to Length of Stay and Mortality in Paediatric Intensive Care Unit. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Oct 14;7(20):3455-3458. doi: 10.3889/oamjms.2019.445. PMID: 32002073; PMCID: PMC6980804.
171. Gong Y, Li D, Cheng B, Ying B, Wang B. Increased neutrophil percentage-to-albumin ratio is associated with all-cause mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Epidemiology and Infection*. 2020;148:e87. doi:10.1017/S0950268820000771
172. Xu Z, Tang J, Xin Chen, Jin Y, Zhang H, Liang R. Associations of C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index with cardiorenal syndrome: Insights from a population-based study. *Heliyon*. 2024 Sep 3;10(17):e37197. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e37197. PMID: 39296012; PMCID: PMC11408039.
173. Zhang H, Shi J, Xie H, Liu X, Ruan G, Lin S, Ge Y, Liu C, Chen Y, Zheng X, Song M, Yang M, Zhang X, Shi HP. Superiority of CRP-albumin-lymphocyte index as a prognostic biomarker for patients with gastric cancer. *Nutrition*. 2023 Dec;116:112191. doi: 10.1016/j.nut.2023.112191. Epub 2023 Aug 10. PMID: 37716090.

174. Liu XY, Zhang X, Zhang Q, Ruan GT, Liu T, Xie HL, Ge YZ, Song MM, Deng L, Shi HP. The value of CRP-albumin-lymphocyte index (CALLY index) as a prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2023 Aug 23;31(9):533. doi: 10.1007/s00520-023-07997-9. PMID: 37610445.
175. Iida H, Tani M, Komeda K, Nomi T, Matsushima H, Tanaka S, Ueno M, Nakai T, Maehira H, Mori H, Matsui K, Hirokawa F, Kaibori M, Kubo S. Superiority of CRP-albumin-lymphocyte index (CALLY index) as a non-invasive prognostic biomarker after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2022 Jan;24(1):101-115. doi: 10.1016/j.hpb.2021.06.414. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34244053.
176. Zhu D, Lin YD, Yao YZ, Qi XJ, Qian K, Lin LZ. Negative association of C-reactive protein-albumin-lymphocyte index (CALLY index) with all-cause and cause-specific mortality in patients with cancer: results from NHANES 1999-2018. *BMC Cancer*. 2024 Dec 5;24(1):1499. doi: 10.1186/s12885-024-13261-y. PMID: 39639229; PMCID: PMC11619214.
177. Horvat CM, Fabio A, Nagin DS, Banks RK, Qin Y, Park HJ, Kernan KF, Canna SW, Berg RA, Wessel D, Pollack MM, Meert K, Hall M, Newth C, Lin JC, Doctor A, Shanley T, Cornell T, Harrison RE, Zuppa AF, Reeder RW, Sward K, Holubkov R, Notterman DA, Dean JM, Carcillo JA; on behalf of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Mortality Risk in Pediatric Sepsis Based on C-reactive Protein and Ferritin Levels. *Pediatr Crit Care Med*. 2022 Dec 1;23(12):968-979. doi: 10.1097/PCC.0000000000003074. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36178701; PMCID: PMC9722561.
178. Tonial CT, Costa CAD, Andrades GRH, Crestani F, Bruno F, Piva JP, Garcia PCR. Performance of prognostic markers in pediatric sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2021 May-Jun;97(3):287-294. doi: 10.1016/j.jped.2020.07.008. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32991837; PMCID: PMC9432292.
179. Zeng G, Chen D, Zhou R, Zhao X, Ye C, Tao H, Sheng W, Wu Y. Combination of C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, IL-8, and IL-10 for early diagnosis of hyperinflammatory state and organ dysfunction in pediatric sepsis. *J Clin Lab Anal*. 2022 Jul;36(7):e24505. doi: 10.1002/jcla.24505. Epub 2022 May 27. PMID: 35622931; PMCID: PMC9279984.
180. Yang M, Lin SQ, Liu XY, Tang M, Hu CL, Wang ZW, Zhang Q, Zhang X, Song MM, Ruan GT, Zhang XW, Liu T, Xie HL, Zhang HY, Liu CA, Zhang KP, Li QQ, Li XR, Ge YZ, Liu YY, Chen Y, Zheng X, Shi HP. Association between C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index and overall survival in patients with colorectal cancer: From the investigation on nutrition status and clinical outcome of common cancers study. *Front Immunol*. 2023 Mar 30;14:1131496. doi: 10.3389/fimmu.2023.1131496. PMID: 37063910; PMCID: PMC10098202.
181. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for

- the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200-211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7. PMID: 31954465; PMCID: PMC6970225.
182. Tsantes AG, Parastatidou S, Tsantes EA, Bonova E, Tsante KA, Mantzios PG, Vaiopoulos AG, Tsalas S, Konstantinidi A, Houhoula D, Iacovidou N, Piovani D, Nikolopoulos GK, Sokou R. Sepsis-Induced Coagulopathy: An Update on Pathophysiology, Biomarkers, and Current Guidelines. *Life (Basel)*. 2023 Jan 28;13(2):350. doi: 10.3390/life13020350. PMID: 36836706; PMCID: PMC9961497.
 183. Epstein L, Dantes R, Magill S, Fiore A (April 2016). "Varying Estimates of Sepsis Mortality Using Death Certificates and Administrative Codes--United States, 1999-2014". *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 65 (13): 342–345. doi:10.15585/mmwr.mm6513a2. PMID 27054476
 184. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016 May 23;353:i1585. doi: 10.1136/bmj.i1585. PMID: 27217054.
 185. Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 29;20(21):5376. doi: 10.3390/ijms20215376. PMID: 31671729; PMCID: PMC6862039.
 186. Kallekkattu D, Rameshkumar R, Chidambaram M, Krishnamurthy K, Selvan T, Mahadevan S. Threshold of Inotropic Score and Vasoactive-Inotropic Score for Predicting Mortality in Pediatric Septic Shock. *Indian J Pediatr*. 2022 May;89(5):432-437. doi: 10.1007/s12098-021-03846-x. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34318405; PMCID: PMC8315255.
 187. Elkazaz, Aly & Bazaraa, Hafez & Salah, Doaa & Nahas, Ahmed & Sayed, Shaimaa. (2022). Acute Kidney Injury In Children Admitted In Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatric Sciences Journal*. 2. 178-192. 10.21608/cupsj.2022.128890.1047.
 188. Wendy I. Sligl, Danny A. Milner, Sugantha Sundar, Wendy Mphatswe, Sumit R. Majumdar, Safety and Efficacy of Corticosteroids for the Treatment of Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 49, Issue 1, 1 July 2009, Pages 93–101, <https://doi.org/10.1086/599343>
 189. Deng J, Bedri N, Zuo QK, Azab M, Chang O, Virdi R, Hung J, Venugopal K, Tahir U, Heybati K. Corticosteroids for Managing Pediatric Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2025 Jan 1;44(1):74-82. doi: 10.1097/INF.0000000000004551. Epub 2024 Sep 25. PMID: 39348497.
 190. Sankar J, Das RR, Banothu KK. Fluid resuscitation in children with severe infection and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2024 Sep;183(9):3925-3932. doi: 10.1007/s00431-024-05653-w. Epub 2024 Jun 25. PMID: 38916738.
 191. https://tr.wikipedia.org/wiki/Glasgow_Koma_Skalasi