



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUK YOğUN BAKIM ÜNİTESİNDE SEPSİS TANISI İLE
YATAN HASTALARIN NTROPİL LENFOSİT ORANININ
PROGNOZA ETKİSİ**

Dr. Rana MLEKI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2024



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK YOğUN BAKIM ÜNİTESİNDE SEPSİS TANISI İLE
YATAN HASTALARIN NTROPİL LENFOSİT ORANININ
PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Rana ÇÖMLEKÇİ

Tez DanıŐmanı: Uzm. Dr. Nevin KILIÇ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR LİSTESİ	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 SEPSİS TARİHÇESİ.....	4
2.2 TANIMLAMALAR	6
2.2.1. Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)	6
2.2.2 Enfeksiyon	7
2.2.3 Sepsis	7
2.2.4 Şiddetli Sepsis	7
2.2.5 Septik Şok	7
2.2.6 Çoklu Organ Yetmezliği Kriterleri	8
2.2.7 Phoenix Sepsis Kriterleri	9
2.3 EPİDEMİYOLOJİ	12
2.4 RİSK FAKTÖRLERİ	14
2.5 ETİYOLOJİ.....	15
2.6 PATOFİZYOLOJİ	18
2.7 KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI	22
2.8 SEPSİS TEDAVİSİ VE YÖNETİMİ	26
2.8.1 Antibiyotik Yönetimi.....	26
2.8.2 Başlangıç Resüsitasyonu.....	27
2.8.3. Vazoaktif İlaçlar	29
2.8.4 Kortikosteroidler	30
2.8.5. İmmünmodülatör Tedaviler.....	30
2.8.6 Ventilasyon.....	31
2.8.7 Ekstracorporeal Tedaviler	32
2.8.8 Pediatrik Septik Şok Tedavi Protokolü	34

3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.2 ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ	36
3.3 ÇIKAR ÇATIŞMASI	36
3.4 ÇALIŞMA TASARIMI VE BENZERLİK ORANI.....	36
3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR	60



TEŞEKKÜR

Çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinde aldığım eğitim boyunca eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Betül ORHANER, Doç. Dr. Elif GÜLER KAZANCI, Doç. Dr. Kaan DEMİRÖREN, Doç. Dr. İpek GÜNEY VARAL, Doç. Dr. Pelin DOĞAN, Doç. Dr. Arzu EKİCİ, Doç. Dr. Özlem KARA, Doç. Dr. Sevil YILDIZ, Doç. Dr. Eren ÇAĞAN'a,

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer Uzm. Dr. Nevin KILIÇ hocama,

Asistanlığımız süresince her türlü sorunumuzla ilgilenen, bizlere içtenlikle yaklaşarak yol gösteren Uzm. Dr. Muharrem BOSTANCI'ya,

Eğitimim süresince her daim tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Okan AKACI, Uzm. Dr. Havva Hasret DEMİR, Uzm. Dr. Hamide MELEK, Uzm. Dr. Arzu OTO ve tüm pediatri uzmanlarımıza,

Pediatri asistanlık deneyimimi yorucu ve uzun çalışma şartları altında bile sıcak bir aile ortamında yaşamamı sağlayan, omuz omuza çalıştığımız, acı tatlı anıları birlikte biriktirdiğimiz tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

O'nu tanıdığım ilk günden bu yana hep yanıbaşımdaya olan, tez yazım sürecinde ve hayatımın her aşamasında sabırla ve sevgiyle bana destek olan eşim Mehmet'e,

Ve O'nunla beraber her şeyin üstesinden gelebilme gücünü bana veren biricik kızım Zeynep'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım ...

Dr. Rana ÇÖMLEKÇİ
Bursa/2024

KISALTMALAR LİSTESİ

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ACCCM: American College of Critical Care Medicine
ACCP: Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Birliği
ALT: Alanin Transaminaz
AST: Aspartat Transaminaz
CRP: C-reaktif protein
ÇYBÜ: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
ECMO: Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu
ESBL: Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
ESICM: Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği
FiO₂: Fraction of Inspired Oxygen
GKS: Glasgow Koma Skoru
IL-6: İnterlökin-6
INR: International Normalized Ratio
IV: İntravenöz
IVIG: İntravenöz İmmüoglobulin
İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu
MPV: Ortalama Platelet Hacmi
MRSA: Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus
NLO: Nötrofil lenfosit oranı
PaO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PCT: Prokalsitonin
PLO: Platelet Lenfosit Oranı
PNL: Polimorf Nüveli Lökosit
RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği
RRT: Renal Replasman Tedavisi
RSV: Solunum Sinsityal Virüsü
SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüs 2
SCC: Sepsiste Sağkalım Kılavuzu
SCCM: Yoğun Bakım Derneği

SD: Standart Sapma
SIRS: Sistemik Enflamatuvar yanıt Sendromu
SpO₂: Periferel Oksijen Satürasyonu
SVK: Santral Venöz Kateter
TKS: Tam Kan Sayımı
WBC: Lökosit
YANK: Yüksek Akımlı Nazal Kanül



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Yaşa Göre Vital Bulgular ve Laboratuvar Değerleri.....	7
Tablo 2: Phoenix Sepsis Skoru.....	11
Tablo 3: Çalışma Grubu ve Kontrol Grubu Sayısal Verilerinin İstatistiksel Karşılaştırılması	38
Tablo 4: Kontrol ve Hasta Grubunun Özelliklerinin Değerlendirilmesi	40
Tablo 5: Kontrol ve Hasta Gruplarının İnotrop Kullanma, Kan Ürünü ve Diyaliz İhtiyacı ve Kültür Üremeleri Açısından Değerlendirilmesi	41
Tablo 6: Sepsis ve Septik Şok Tanılı Hastaların Kültür Üremelerinin Değerlendirilmesi	43
Tablo 7: Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 8: 1-3-5. Günlerde ölçülen Tam Kan Sayısı ve CRP değerlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 9: Nlo 1-3-5. Günler Arası Değişiminin İstatistiksel Analizi.....	47
Tablo 10: NLO Septik Şoku Öngörmede Kesme Değeri	48
Tablo 11: NLO Mortaliteyi Öngörmede Kesme Değeri.....	48
Tablo 12: CRP, PRC ve NLO Arasında Korelasyon Analizi.....	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Septik Şok Tedavi Protokolü	34
Şekil 2: Çalışma Grubunun Belirlenmesi.....	37
Şekil 3: Kontrol Grubu ve Hasta Gruplarının Kendi İçerisinde Cinsiyet Dağılımı ...	38
Şekil 4: Kontrol Grubu ve Hasta Gruplarının ÇYBÜ’de Yatış Süresinin Karşılaştırılması	39
Şekil 5: Septik Şok Tanılı Hastaların Sağ Kalım Oranı	41
Şekil 6: Septik Şok Tanılı Hastaların İnotrop Kullanımı ve Kan Ürünü Alma Oranları	42
Şekil 7: Septik Şok ve Sepsis Tanılı Hastalarda Kültürde Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı	44

ÖZET

Amaç: Sepsis ve septik şok enfeksiyonun en ciddi formlarıdır. Enfeksiyondan sepsise ilerleyen süreçte proenflamatuvar ve antienflamatuvar mediyatörlerin arasındaki dengenin bozulması sonucu artan enflamasyon söz konusudur. Sepsis insidansı yüksektir ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bu yüzden sepsisin erken tanısı ve tedavisi hayati önem taşımaktadır. Sepsisin erken tanınmasını kolaylaştırmaya, hasta yönetimine rehberlik etmeye ve hasta sonuçlarını iyileştirmeye yardımcı olabilecek biyobelirteçler üzerine araştırmalar devam etmektedir. Bu biyobelirteçlerin basit, ucuz, kolay ulaşılabilir ve tekrarlanabilir olması önemlidir. Tam kan sayımı parametrelerinden elde edilen NLO'daki dinamik değişikliklerin klinik durumdan birkaç saat önce ortaya çıktığı ve devam eden patolojik süreci hedef alan erken tanı ve zamanında müdahaleyi uyarabileceğini göstermiştir. Biz de çalışmamızda çocuk yoğun bakım ünitemizde sepsis tanısı ile izlenen hastaların NLO prognoza etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) sepsis tanısı ile yatan 57 olgu, septik şok tanısı ile yatan 52 olgu çalışma grubu olarak alınmış olup 40 olgu kontrol grubu olmak üzere toplam 149 olgu çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak olguların kapsamlı klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Hastaların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, komorbid hastalık durumu, ventilasyon desteği ihtiyacı ve kaç gün gerektiği, yatış süresi kaydedildi. Tanı anındaki vital bulguları (kalp tepe atımı, SpO₂, solunum sayısı, tansiyon), bilinç durumu, 1.-3.-5. gün hemogram (beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı, absolü lenfosit sayısı, trombosit sayısı) ve CRP, PRC, kan biyokimyası (üre azotu, kreatinin, transaminazlar, kreatinin kinaz, laktat dehidrogenaz), koagülasyon parametreleri (D-dimer, fibrinojen, INR), venöz kan gazı (pH, pCO₂, laktat, baz açığı), steril örneklerdeki kültür üremeleri, inotrop kullanılma durumu, renal replasman tedavisi gerekliliği, kan ürünü kullanımı kaydedildi. NLO'nun sepsis, septik şok ve mortaliteyi öngörme yetisini değerlendirmek için ROC eğrisi analizi yapıldı.

Bulgular: Nötrofil lenfosit oranı çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,001). NLO sepsis grubu için 4,52

ve septik şok grubu için 5,54 ortalanca değerine sahipti. Septik şokta NLO tanısal değerini hesaplamak için ROC eğrisi analizi yapıldı. Septik şok varlığını öngörmek için NLO'nun optimum kesim değeri >5.46 idi. Duyarlılık değeri %51,9 ve özgüllük değeri %61,4 olarak elde edilmiştir. Mortalite varlığını tespit etmede NLO değerini hesaplamak için ROC eğrisi analizi yapıldı. Mortalite varlığını öngörmeye NLO için optimum kesim değeri $>12,16$ idi. Duyarlılık değeri %26,9 ve özgüllük değeri %86 olarak elde edilmiştir. Her ikisi de 0,53'lük AUC değerine sahipti.

Sonuç: Çalışmada elde ettiğimiz bulgular sepsis tanısıyla izlenen hastalarda NLO prognoza etkisini ön görmedeki gücünün daha geniş çalışmalar ile değerlendirilmesi gerektiğinin altını çizmektedir.

Anahtar kelimeler: Sepsis, septik şok, nötrofil lenfosit oranı, çocuk yoğun bakım

ABSTRACT

Objective: Sepsis and septic shock represent the most severe forms of infection. During the progression from infection to sepsis, there is an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators, leading to increased inflammation. The incidence of sepsis is high and is particularly associated with elevated mortality and morbidity in intensive care units. Therefore, early recognition and treatment of sepsis are critical. Research is ongoing into biomarkers that may facilitate the early identification of sepsis, guide patient management, and improve patient outcomes. It is essential that these biomarkers are simple, inexpensive, easily accessible, and reproducible. Dynamic changes in the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) derived from complete blood count parameters have been shown to emerge several hours before the clinical situation and may prompt early diagnosis and timely intervention targeting ongoing pathological processes. In this study, we aimed to investigate the prognostic impact of NLR in pediatric patients diagnosed with sepsis in our intensive care unit.

Materials and Methods: A total of 149 cases were included in the study, comprising 57 patients diagnosed with sepsis, 52 patients diagnosed with septic shock, and 40 cases as a control group at Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital's Pediatric Intensive Care Unit (PICU). A comprehensive collection of clinical and laboratory data was performed retrospectively. The age, sex, comorbid conditions, need for ventilatory support and its duration, and length of hospital stay at the time of admission were recorded. Vital signs (heart rate, SpO₂, respiratory rate, blood pressure), consciousness level, hemogram on the 1st, 3rd, and 5th days (white blood cell count, absolute neutrophil count, absolute lymphocyte count, platelet count), CRP, PRC, blood biochemistry (urea nitrogen, creatinine, transaminases, creatine kinase, lactate dehydrogenase), coagulation parameters (D-dimer, fibrinogen, INR), venous blood gas (pH, pCO₂, lactate, base excess), culture results from sterile samples, use of inotropes, need for renal replacement therapy, and blood product utilization were also recorded. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the ability of NLR to predict sepsis, septic shock, and mortality.

Results: The neutrophil-lymphocyte ratio was found to be statistically significantly higher in the study group compared to the control group ($p < 0.001$). The median NLR was 4.52 for the sepsis group and 5.54 for the septic shock group. ROC curve analysis was conducted to determine the diagnostic value of NLR in septic shock. The optimal cut-off value for predicting septic shock was >5.46 , with a sensitivity of 51.9% and a specificity of 61.4%. ROC curve analysis was also performed to assess the NLR value in detecting the presence of mortality. The optimal cut-off value for predicting mortality was >12.16 , yielding a sensitivity of 26.9% and a specificity of 86%. Both analyses yielded an AUC value of 0.53.

Conclusion: The findings of this study underscore the necessity for broader investigations to assess the prognostic power of NLR in patients diagnosed with sepsis.

Key words: Sepsis, septic shock, neutrophil-lymphocyte ratio, pediatric intensive care.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, dünya çapında yılda tahmini 48,9 milyon vakanın ve 11 milyon sepsise bağlı ölümün kaydedildiği önemli bir küresel sağlık sorunudur (1). Küresel olarak, yılda 100.000 kişi başına 22 çocukluk çağı sepsisi vakası ve 100,000 canlı doğum başına 2202 neonatal sepsis vakası meydana geldiği tahmin edilmektedir; bu da yılda 1,2 milyon çocukluk çağı sepsisi vakasına karşılık gelmektedir (2). Sepsis nedeniyle ölen çocukların çoğu dirençli şok ve/veya çoklu organ yetmezliği tablosundadır ve ölümlerin çoğu tedavinin ilk 48-72 saati içinde meydana gelmektedir (3,4). Bu nedenle erken teşhis ve uygun tedavi sepsis prognozu açısından kritik bir öneme sahiptir (5). Dahası, kısa ve uzun dönemde eşlik eden komorbiditeler meydana gelmektedir ve bu da hastalar, aileler ve toplum için ömür boyu bir yük oluşturabilir (6). Kısacası pediatrik sepsisin hastalık yükü bireysel hastaların ötesine geçerek aileleri, sağlık sistemlerini ve ekonomileri küresel ölçüde etkilemektedir (7).

Sepsis enfeksiyona karşı kontrolsüz bir bağışıklık tepkisinin neden olduğu organ fonksiyon bozukluğu ile karakterize, yaşamı tehdit eden bir durumdur (8). Bir enfeksiyon meydana geldiğinde, bağışıklık sistemi harekete geçer ve patojeni bastırmaya çalışır. Bununla birlikte, bağışıklık sistemi sadece enfeksiyonu yok etmeye çalışmakla kalmaz aynı zamanda normal doku ve organlara da zarar vermeye başlayabilir. Bu da tüm vücutta aşırı enflamasyona yol açar. Ek olarak koagülasyon kaskadında bir kusur meydana gelebilir ve tromboz oluşumuna neden olabilir. Bunun sonucunda dokulara kan akışı kısıtlanır ve sonuçta doku hasarından organ yetmezliğine ve hatta ölüme kadar farklı sonuçlara yol açabilir (9).

Hipokrat zamanına kadar uzanan sepsis klinik tıptaki en eski sendromlardan biridir (10). Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz bir konakçı yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ işlev bozukluğu olarak tanımlanır, ancak bir çocuğun "enfeksiyon" durumundan "sepsis" durumuna ne zaman geçtiğini belirleyen doğrulanmış bir ölçüt yoktur. Pediatrik sepsis için kriterler oluşturmanın amacı, sepsisin erken teşhisi için yapılandırılmış bir süreci desteklemek ve tedavi yönetim kararlarının doğruluğunun değerlendirilmesini kolaylaştırmaktır. Enfeksiyona bağlı organ fonksiyon bozukluğuna doğru giden çocukların, özellikle de kaynakların kısıtlı olduğu ortamlarda, belirtiler şiddetlendiğinde değil, erken dönemde tanınması

özellikle önemlidir (11). Son yıllarda tedavide ve yoğun bakım yöntemlerinde kaydedilen ilerlemelere rağmen, sepsis hastalarında, özellikle de septik şok hastalarında mortalite oranı yaklaşık %30 gibi yüksek bir seviyede kalmaktadır. Mortalite riski yüksek olan sepsisli hastaların erken ve doğru tanımlanması, bu hastaların uygun tedavisi açısından kritik önem taşımaktadır (12).

Sepsisin erken evresinde nötrofiller, monositler, doğal öldürücü hücreler, dendritik hücreler ve lenfositler dahil olmak üzere çok sayıda bağışıklık hücresi aktive olur. Sepsisin erken evresinde nötrofil apoptozunun gecikmesi nedeniyle nötrofil sayısı hızla artar. Dolaşımdaki nötrofillerin artması, enfeksiyöz bölgenin distalindeki bölgelerde enflamatuar sitokinleri ve reaktif oksijen türlerini serbest bırakarak düzensiz bir bağışıklık yanıtına yol açarak tablonun çoklu organ yetmezliğine kadar ilerlemesine sebep olur. Lenfositler ise sepsisin erken evresindeki bağışıklık tepkisinde aktif olarak yer alır, ancak lenfositlerin sayısı nötrofillerden çok daha düşüktür ve kandaki lökositlerin (WBC) %20-40'ını oluşturur. T lenfositlerin kontrolsüz apoptozu sepsisin patogenezinde kritik öneme sahiptir. NLO'nun kritik immün-enflamatuar reaksiyonun yoğunluğunu yansıtabildiği gösterilmiştir. Ek olarak, kanıtlar, NLO'daki dinamik değişikliklerin klinik durumdan birkaç saat önce ortaya çıktığını ve devam eden patolojik süreci hedef alan erken tanı ve zamanında müdahaleyi uyarabileceğini göstermiştir (13). Sepsis prognozu için çok sayıda biyobelirteç geliştirilmiştir. Ne yazık ki, bu biyobelirteçlerin hiçbiri yüksek derecede duyarlılık ve özgüllük göstermemektedir. Bu biyobelirteçlerin en yaygın olanı, enfeksiyon ve enflamasyonda akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP)'dir. Bir diğer önemli sepsis biyobelirteci ise prokalsitonin (PCT)'dir. PCT seviyeleri sağlıklı insanların plazmasında saptanamazken ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda artar. Enflamatuar süreçler boyunca salgılanan bir sitokin olan interlökin (IL)-6 bir diğer sık kullanılan biyobelirteçtir. Bununla birlikte, bu biyobelirteçlerin rutin ölçümleri maliyet etkin değildir. Literatürdeki son çalışmalar, rutin olarak analiz edilen ve değerlendirmesi kolay olan tam kan sayımı (TKS) parametreleri üzerine odaklanmıştır. WBC, nötrofil, lenfosit, platelet sayısı, NLO, kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), hemoglobin, ortalama platelet hacmi (MPV) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) düşük maliyetli ve kolayca ölçülen TKS testleridir (14). Erken sepsis aşamasında belirgin bir enflamatuar reaksiyon olmadığından PCT ve CRP rutin test

öğeleri olarak kullanılmaz. NLO, fizyolojik stres durumunda hızla artar, büyüme süresi yaklaşık 6 saattir, dolayısıyla lökosit sayısındaki artışa veya sola kaymaya göre daha üstündür (15) Dolayısıyla NLO, erken tahmin açısından daha ekonomik olma avantajına da sahiptir (16). Buna ek olarak, NLO diğer kan parametrelerine kıyasla daha istikrarlıdır, sıvı dengesi ve laboratuvar tekniklerinden daha az etkilenmektedir (14).

Bu retrospektif çalışmada Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Ocak 2020 ve 1 Ekim 2023 tarihleri arasında sepsis tanısı ile yatırılıp takip edilmiş olan hastaların nötrofil lenfosit oranlarının prognoza etkisini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 SEPSİS TARİHÇESİ

Tarihsel olarak sepsis terimi (Yunanca "sepsin" anlamına gelen "çürümek, çürütmek" anlamına gelir), tedavi edilmediği takdirde şok ve ölümlü sonuçlanan, genellikle bakteriyel patojenlerin neden olduğu yaşamı tehdit eden enfeksiyonları karakterize etmek için kullanılmıştır (17).

1991 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Birliği (ACCP) ve Yoğun Bakım Derneği (SCCM), genelleştirilmiş 'sepsis' terimi altında yer alan ve sepsisle ilişkili organ yetmezliğini de içeren ilerleyici bir yaralanma süreci olan enfeksiyona karşı sistemik enflamatuvar yanıtı tanımlamak için kavramsal ve pratik bir çerçeve sağlamak amacıyla bir "Konsensüs Konferansı" düzenledi. Bone ve arkadaşları ayrıca "araştırma protokollerinin standardizasyonunu" içerecek resmi bir sepsis araştırma gündemine duyulan ihtiyacı da ele almıştır. ACCP/SCCM Konsensüs Konferansı'nın 1992 tarihli bildirisi "sistemik enflamatuvar yanıt sendromu" (SIRS) terimini yaygın kullanıma sokmuştur (18).

Bone ve arkadaşları sepsisi SIRS ve enfeksiyon, ağır sepsisi organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon ile ilişkili sepsis ve septik şoku yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen arteriyel hipotansiyon ile birlikte sepsis olarak tanımlamıştır (19). Fakat birçok klinisyen 1992 konsensüs tanımının sepsisin net bir tanımını sağlamadığına inanmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği (ESICM)/SCCM hekim tutum anketi, sepsis, ağır sepsis ve septik şok için ACCP/SCCM konsensüs konferansı kriterlerine rağmen, katılımcıların %71'inin ortak bir sepsis tanımı olmadığını ortaya koymuştur (20). Klinisyen anlayışındaki bu boşluk ve klinik çalışma verilerindeki eş zamanlı artış, 1992 sepsis tanımlarının ve ilgili koşulların yeniden gözden geçirilmesi ihtiyacını desteklemiştir ve 2001 yılında Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı raporu hazırlanmıştır (21). Yetişkinlerde ilk Sepsiste Sağkalım Kılavuzu (SCC) 2004 yılında yayınlanmış ve 4 yılda bir revize edilmiştir (22). Pediatrik ve neonatal sepsisin erişkin sepsisinden farklılıklarını belirledikleri ilk pediatrik kılavuzlar ise 2002'de Amerika Yoğun Bakım Tıbbi Koleji ve Yoğun Bakım Tıbbi Derneği ile iş birliği içinde meydana getirilmiştir. Uluslararası Konsensüs Konferansı üyeleri tarafından 2002 yılında pediatrik sistemik

enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, septik şok ve organ fonksiyon bozukluğu için uluslararası tanımlar kabul edilmiştir (23). Fakat SIRS ve organ fonksiyon bozukluklarını tanımlamak için kullanılan fizyolojik bulgular ve laboratuvar parametrelerinde çocukların gelişim evrelerine göre değişiklik yapılması gerekiyordu. Bu yüzden 2005 yılında Uluslararası Pediatrik Sepsis Konsensüs Konferansı düzenlenerek kılavuzlar oluşturuldu. Beş ülkeden (Kanada, Fransa, Hollanda, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri) sepsis ve klinik araştırmalar konusunda 20 uzmanın yer aldığı panelde yetişkinler için tanımlanmış olan enfeksiyon, sepsis, ağır sepsis, septik şok ve organ fonksiyon bozukluğu tanımları değiştirildi. Bu kılavuzda yetişkinde SIRS ve sepsisi tanımlamak için kullanılan kriterler yenidoğan, bebek, çocuk ve ergen olmak üzere alt kategorilere uygun olarak değiştirilmiştir. Ayrıca pediatrik popülasyon için şiddetli sepsis ve septik şok tanımları da revize edilmiştir (24).

Mevcut tanımları oluşturmak için 1991 ve 2001 yıllarında düzenlenen iki uluslararası uzlaşma konferansında uzman görüşlerine başvurulmuştur. Ancak, patobiyolojinin anlaşılmasındaki ilerlemeler ve tanımların bazı unsurlarının güncelliğini yitirmiş, yanlış veya kafa karıştırıcı olabileceğinin anlaşılması, Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği ve Yoğun Bakım Tıbbi Derneği'ni tanımları yeniden gözden geçirmek üzere 2016 yılında Üçüncü Uluslararası Konsensus Konferansını düzenlemeye sevk etmiştir (25). Kanıta dayalı kılavuzlara bağlı kalarak; yetişkinler ve çocuklar için ayrılmış kılavuzlar ile değerlendirmelerini teyit etmişlerdir (26). Çalışma grubunun enfeksiyonu yeniden tanımlama girişiminde bulunmadığı dikkate değerdir. Bunun yerine, enfeksiyon şüphesi olan veya enfeksiyonu doğrulanmış hastalar arasında sepsisi tanımlamak için kullanılacak klinik kriterlere yönelik öneriler üretmeye çalışılmıştır. Bu çalışmanın amacı, sepsis ile ilişkili mevcut ve yeni kriterlerin geçerliliğini ve bunları araştırmak için çeşitli büyük hastane veri tabanlarından elde edilen verileri analiz ederek bu adıma bilgi sağlamaktır. Bu konferansta sepsisi enfeksiyona karşı düzensiz konak tepkisi nedeniyle hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamışlardır (27). Ancak bu tanımlamada çocukları hariç tutmuştur (28). Enfeksiyon, sepsis ve SIRS iç içe geçmiş sistemik enflamatuvar süreçlerdir. Tanımlamalar bölümünde SIRS ve pediatrik sepsis için açıklanan konsensüs tanımları verilmiştir.

2.2 TANIMLAMALAR

2.2.1. Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)

Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu; enfeksiyon, yanık, travma, pankreatit ve bazı diğer hastalıklara bağılı gelişen yaygın bir enflamatuvar reaksiyondur (24). Çocuklarda yaşa özgü yaşamsal bulguların ve laboratuvar verilerinin değişkenliği, gelişmekte olan yaşa bağılı bağışıklık fonksiyonu yetişkinlerden önemli farklılıklara sahiptir (29) Çocuk hastalarda SIRS tanısı, birisi vücut ısısı veya lökosit sayısındaki değişiklik olmak üzere aşığıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığında konulur.

Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu Tanı Kriterleri:

1. Vücut ısısı; rektal olarak ölçülen vücut ısısının $>38,3$ °C ya da <36 °C olması,
2. Taşikardi; eksternal uyarı, kronik ilaçlar veya ağırlı uyanan olmadan ortalama kalp hızının yaşa göre >2 Standart Sapma (SD) olması ya da 1/2- 4 saat içinde açıklanamayan nabız artışı,
3. Bradikardi; bir yaş altı için vagal uyarı, beta blokör kullanımı ya da konjenital kalp hastalığı olmadan ortalama kalp hızının yaşa göre 10 persentilin altında olması ya da 1/2 saatte açıklanamayan kalp hızında devamlı azalma,
4. Solunum sayısı; yaşa göre >2 SD olması ya da kas hastalığı veya anestezi sonrası olmayan, akut gelişen mekanik ventilasyon ihtiyacının olması,
5. Lökosit sayısı; yaşa göre düşük ya da yüksek olması (kemoterapi nedenli olmayan) veya lökosit sayısı normal olduğu halde immatür polimorf nüveli lökosit (PNL) sayısının %10'un üzerinde olmasıdır.

Yaşa göre 5. ve 95. persentildeki vital bulgular ve lökosit değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Yaşa Göre Vital Bulgular ve Laboratuvar Değerleri

Yaş	Kalp hızı/dk	Solunum sayısı/dk	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Vücut sıcaklığı (°C)
0 gün-1 ay	>205	>60	<60	<36 ya da >38
≥1 ay-3ay	>205	>60	<70	<36 ya da >38
≥3 ay-1 yaş	>190	>60	<70	<36 ya da >38,5
≥1 yaş-2 yaş	>190	>40	<70+(Yaşx2)	<36 ya da >38,5
≥2 yaş-4 yaş	>140	>40	<70+(Yaşx2)	<36 ya da >38,5
≥4 yaş-6yaş	>140	>34	<70+(Yaşx2)	<36 ya da >38,5
≥6 yaş-10 yaş	>140	>30	<70+(Yaşx2)	<36 ya da >38,5
≥10 yaş-13 yaş	>100	>30	<90	<36 ya da >38,5
≥13 yaş	>100	>16	<90	<36 ya da >38,5

2.2.2 Enfeksiyon

Herhangi bir patojenin neden olduğu klinik tablodur (30). Enfeksiyon şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon olabilir. Enfeksiyonun laboratuvar yöntemleriyle doğrulandığında düşünüldüğü fakat bazı klinik durumların da enfeksiyon olarak değerlendirildiği akılda tutulmalıdır: hemodinamik instabilite durumunda peteşi ve morluk; lökositoz ve pulmoner infiltratlarla birlikte ateş, öksürük ve hipoksemi; intestinal perforasyonla birlikte ateş örneklerden bazılarıdır (24).

2.2.3 Sepsis

Sepsis, SIRS ile birlikte şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon bulunmasıdır (24). Sepsis gelişmesinde patojen faktörleri ve konak faktörleri (örneğin cinsiyet, ırk ve diğer genetik belirleyiciler, yaş, komorbiditeler, çevre) önemli rol oynamaktadır. Sepsisin enfeksiyondan farkı meydana gelen anormal veya düzensiz konak yanıtı ve organ fonksiyon bozukluğunun olmasıdır (31).

2.2.4 Şiddetli Sepsis

Sepsis artı aşağıdakilerden biri:

- Kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu veya akut respiratuvar stres sendromu
- Kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu ve iki veya daha fazla organda meydana gelen fonksiyon bozukluğu (24).

2.2.5 Septik Şok

Septik şok, tanımı en sorunlu olandır. Sepsis tanılı hastada başka nedene bağlı olmayan ve 40 ml/kg sıvı tedavisine rağmen devam eden kardiyovasküler disfonksiyondur. Erişkin hastalarda hipotansiyon olması kardiyovasküler

disfonksiyonu gösterir. Çocuk hastalarda ise septik şok tanısı için hipotansiyon olması şart değildir. Çocuklarda vasküler tonus daha uzun süre korunabildiğinden hipotansiyon gelişmeden çok daha önce şok tablosu var olabilir. Bu nedenle taşikardi ile birlikte seyreden hipoperfüzyon da çocuklarda septik şok olarak tanımlanır (24). Carcillo ve çalışma arkadaşları, pediatrik hastalarda septik şoku, taşikardi (hipotermik hastada olmayabilir) olduğunda ve periferik nabızların santral olanlara kıyasla azalmış olması; bilinçte değişiklik, flaş tipi veya 2 saniyeden uzun süren kılcal dolum, soğuk veya dolaşımı bozulmuş ekstremiteler veya azalan diürez gibi azalmış perfüzyon belirtileriyle ilişkili olarak tanımladılar (32). Kısacası hipotansiyon çocuklarda dekompanse şokun geç bir belirtisidir ve şok tanımı için gerekli değildir (24).

2.2.6 Çoklu Organ Yetmezliği Kriterleri

Eşlik eden organ yetmezliklerinin sayısı arttıkça ölüm riski de artar.

Kardiyovasküler disfonksiyon (Bir saatte 40 ml/kg intravenöz (IV) sıvı bolusu uygulanmasına rağmen aşağıdakilerden en az biri)

- Yaşa göre tansiyonun <5 persentil olması (hipotansiyon) veya yaşa göre sistolik kan basıncının <2 SD olması,
- Kan basıncını normal sınırlarda tutabilmek için vazoaaktif ilaç ihtiyacı (dopamin > 5 µg/kg/dk veya herhangi bir dozda dobutamin, adrenalin veya norepinefrin) veya Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin varlığı;
 - Açıklanamayan metabolik asidoz: baz açığı > 5,0 mEq/l
 - Arteriyel laktat normal değerini iki katı veya üzerinde artışı
 - Oligüri: diürez <0,5 ml/kg/saat
 - Kapiller dolum zamanı >5 saniye
 - Periferik ve santral sıcaklık arasında 3°C'den fazla fark olması

Solunum fonksiyon bozukluğu

- Siyanotik kalp hastalığı veya bilinen akciğer hastalığı olmayan çocuklarda PaO₂/FiO₂ <300 olması
- PaCO₂ > 65 mmHg olması veya bazal PaCO₂ değerinden 20 mmHg ve üzeri artış
- ≥ %92 oksijen saturasyonu için > %50 FiO₂ ihtiyacı
- Elektif olmayan invaziv veya non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı

Nörolojik fonksiyon bozukluğu (aşağıdakilerin en az biri)

- Glasgow Koma Skoru (GKS) ≤ 11
- Akut bilinç durum değişikliği (GKS de bazale göre üç birim veya daha fazla düşme).

Hematolojik fonksiyon bozukluğu

- Trombositler $< 80.000/mm^3$ veya son üç günde önceki en yüksek trombosit sayısının %50'sinin azalması (kronik hematoloji ve onkoloji hastaları için)
- INR > 2

Böbrek fonksiyon bozukluğu

- Serum kreatinin değerinin normal yaş sınırının iki katı veya bazal kreatinin değerinde iki kat artış

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

- Total serum bilirubin > 4 mg/dl (yenidoğan için geçerli değildir)
- Alanin transaminazın (ALT'nin) yaşa göre normalin üst sınırının iki katı artması

2.2.7 Phoenix Sepsis Kriterleri

Sepsis, dünya çapında çocuklar arasında önde gelen bir ölüm nedenidir. Güncel Uzman görüşüne dayalı olarak 2005 yılında sepsis için pediatrik spesifik kriterler yayınlanmıştır. 2016 yılında, Sepsis ve Septik Şok için Üçüncü Uluslararası Konsensüs Tanımları (Sepsis-3) sepsisi, enfeksiyona karşı düzensiz bir konakçı yanıtının neden olduğu, yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamış, ancak çocukları hariç tutmuştur.

Yoğun Bakım Tıbbı Derneği (SCCM), 6 kıtadan yoğun bakım, acil tıp, enfeksiyon hastalıkları, genel pediatri, hemşirelik, halk sağlığı ve neonatoloji alanlarında 35 pediatri uzmanından oluşan bir çalışma grubu toplamıştır. Uluslararası bir anket, sistematik inceleme ve meta-analizden elde edilen kanıtlar ve 4 kıtadaki 10 hastaneden 3 milyondan fazla elektronik sağlık kaydı karşılaştırmasına dayanarak geliştirilen yeni bir organ disfonksiyon skoru kullanılarak, kriterleri geliştirmek için modifiye edilmiş bir Delphi konsensüs süreci başlatılmıştır.

Her ne kadar SIRS kriterleri birçok acil serviste sepsis hastası olabilecek çocukların tanınmasına yardımcı olmak için kullanılmış olsa da SIRS kriterleri kritik hastalığı olan çocukların belirlenmesinde zayıf duyarlılığa sahiptir (33,34). Sepsisi

tanıma önündeki engeller arasında yaşamsal belirtilerde yaşa bağlı farklılıklar (anormal yaşamsal belirtilerin tanınmamasıyla sonuçlanan), hipotansiyonun geç bir belirti olması, yüksek gelirli ülkelerde acil servislerde pediatrik sepsisin nispeten düşük prevalansı ve anormal yaşamsal belirtiler için alternatif açıklamalar yer alır (taşikardi veya takipneye katkıda bulunan ateş veya ağlama). SIRS kriterlerini karşılayan hangi çocukların sepsis riski altında olabileceğini belirlemede de bununla bağlantılı zorluklar vardır. Bu güncellemede SIRS kriterleri, kötü sonuç riski taşıyan enfeksiyonlu çocukları güvenilir bir şekilde tanımlamadığı için SIRS tanımının artık çocuklarda sepsis tanısı koymak için kullanılmaması gerektiği ve yaşamı tehdit eden her durum şiddetli olduğundan, şiddetli sepsis terimini kullanmanın gereksiz olduğu vurgulanmıştır (28,33,34).

Çocuklarda sepsis ve septik şok için Phoenix sepsis kriterleri, uluslararası SCCM Pediatrik Sepsis Tanımı çalışma grubu tarafından geniş bir uluslararası veri tabanı ve anket, sistematik inceleme ve meta-analiz ve modifiye Delphi konsensüs yaklaşımı kullanılarak türetilmiş ve onaylanmıştır. Yeni Phoenix Sepsis Skoru kardiyovasküler, solunum, nörolojik ve koagülasyon disfonksiyonu kriterlerini içeren bileşik bir 4 organ sistemi modelidir.

Sepsis, şüpheli veya doğrulanmış enfeksiyonu olan çocuklarda yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu, farklı gelir kaynaklarına sahip ortamlarda en az iki puanlık bir Phoenix Sepsis Skoru olarak tanımlanabilir.

Septik şok ise kardiyovasküler işlev bozukluğu görülen hastalarda sepsisin bir alt kümesidir ve daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Septik şok, sepsisli çocuklar arasında Phoenix Sepsis Skorunun en az bir puanlık kardiyovasküler alt skoru olarak tanımlanabilir (28).

Tablo 2: Phoenix Sepsis Skoru

Değişkenler	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Solunum (0-3 puan)				
	PaO ₂ :FIO ₂ ≥ 400 veya SpO ₂ :FIO ₂ ≥ 292	Herhangi bir solunum desteğinde PaO ₂ :FIO ₂ < 400 veya herhangi bir solunum desteğinde SpO ₂ :FIO ₂ < 292	PaO ₂ :FIO ₂ = 100-200 ve IMV uygulanması ya da SpO ₂ :FIO ₂ = 148-220 ve IMV uygulanması	PaO ₂ :FIO ₂ < 100 ve IMV uygulanması ya da SpO ₂ :FIO ₂ < 148 ve IMV uygulanması
Kardiyovasküler (0-6 puan)				
		Her biri 1 puan (en fazla 2)	Her biri 2 puan (en fazla 6)	
	Vazoaktif ilaç yok	1 vazoaktif ilaç	≥ 2 vazoaktif ilaç	
	Laktat < 5 mmol/l	Laktat 5-10 mmol/l	Laktat ≥ 11 mmol/l	
Yaşa göre				
	Ortalama arteriyel basınç, mmHg			
< 1 ay	> 30	17-30	< 17	
1-11 ay	> 38	25-38	< 25	
1-2 yaş	> 43	31-43	< 31	
2-5 yaş	> 44	32-44	< 32	
5-12 yaş	> 48	36-48	< 36	
12-17 yaş	> 51	38-51	< 38	
Koagülasyon (0-2 puan)				
		Her biri 1 puan (en fazla 2)		
	Trombosit ≥ 100x10 ³ /mL	Trombosit < 100x10 ³ /mL		
	INR ≤ 1,3	INR > 1,3		
	D-dimer ≤ 2 mg/l FEU	D-dimer > 2 mg/l FEU		
	Fibrinojen ≥ 100 mg/dl	Fibrinojen < 100 mg/dl		
Nörolojik (0-2 puan)				
	GKS > 10, pupiller reaktif	GKS ≤ 10	Bilateral fix dilate pupil	
Phoenix sepsis kriteri				
Sepsis	Şüpheli enfeksiyon ve Phoenix Sepsis Skoru ≥ 2 puan			
Septik şok	Sepsis ve Kardiyovasküler Değişken ≥ 1 puan			

2.3 EPİDEMİYOLOJİ

Ülkelerin veya bölgelerin yüksek, orta veya düşük gelirli ortamlar olarak sınıflandırılması önemli sınırlamalara sahiptir. Enfeksiyon şüphesiyle bir sağlık kuruluşuna başvuran çocuk için mevcut kaynaklar düşük-orta gelirli ülkelerde görülmekle birlikte, bazı düşük-orta gelirli ülkeler ise bölgeye bağlı olarak yüksek kaynaklara sahip üçüncü basamak yoğun bakım ünitesi imkanlarına sahiptir. Dolayısıyla farklı kaynaklar ve erişim, kurum içi farklılıklar (acil servis, servis, yoğun bakım üniteleri), ülke içi farklılıklar (kentsel, kırsal, akademik) ve yüksek, orta veya düşük gelirli ülke farklılıkları ile ilgilidir (35). Düşük ve orta gelirli ülkelerde acil servise başvuruların epidemiyolojisine ilişkin literatür yetersizdir. Düşük ve orta gelirli ülkelerdeki birçok Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde (ÇYBÜ) özel nakil ekipleri bulunmamaktadır, bu nedenle birçok çocuk, ÇYBÜ dışında sepsis nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu ülkelerde sepsis insidansının yetersiz raporlanması ve sepsis için sınırlı araştırma fonu, herhangi bir kalite iyileştirme girişiminin etkisini daha da sınırlamaktadır (36). Birçok düşük gelirli ülkelerde, hastaneler hasta yükü ve yeterli insan kaynağının yanı sıra oksijen saturasyonu ve kan basıncı izleme, oksijen, dengeli intravenöz sıvılar, vazoaktif-inotropik ilaçlar ve intravenöz (IV)/arteriyel erişim ve entübasyon/ventilasyon konusunda uzman personelin sınırlı olması nedeniyle zorlanmaktadır. Buna karşılık, birçok orta ve yüksek gelirli ülkede çeşitli sıvı türleri, antibiyotikler, vazoaktif-inotropik ilaçlar, renal replasman tedavisi, elektronik veri yakalama ve hatta elektronik hasta kaydına gömülü sepsis algoritmaları rutin olarak mevcuttur (11).

26 ülkedeki 128 merkezde yapılan prospektif kesitsel bir çalışmada, pediatrik yoğun bakım ünitelerine kabul edilen çocuklarda şiddetli sepsis prevalansı aşağıdaki gibidir (37):

- Hastaların yaklaşık % 6 ile 8'i Kuzey Amerika, Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'daki ÇYBÜ'lerde tedavi edildi ve ÇYBÜ mortalitesi % 21 ile 32 arasında değişiyordu.
- Tahminen hastaların % 15 ile 16'sı Asya'daki 10 ÇYBÜ'de ve Güney Amerika'daki 10 ÇYBÜ'de tedavi edildi ve ölüm oranları sırasıyla % 40 ve 11'di.
- Hastaların neredeyse % 25'i Güney Afrika'daki 3 ÇYBÜ'de tedavi edildi ve ölüm oranı % 40'tı.

En yaygın birincil enfeksiyon bölgeleri solunum sistemi (%40) ve kan akımı enfeksiyonu (%19) idi. Hastaların %65'inde bulaşıcı bir organizma izole edildi ve sekonder bakteriyemili hastalar da dahil olmak üzere %26'sında kan kültürleri pozitif. Gram-pozitif ve Gram-negatif enfeksiyonlarda benzer bir oran vardı; Staphylococcus aureus en sık izole edilen bakteriydi. Başta Candida türleri olmak üzere mantarlar %13,4 oranında izole edildi.

Yakın zamanda yapılan 109 milyon ölüm kaydının incelendiği bir çalışma, sepsisin küresel olarak beş ölümden birine katkıda bulunduğunu ve üçte birinin ağırlıklı olarak kaynakların yetersiz olduğu ortamlarda olmak üzere pediatrik popülasyonda meydana geldiğini ortaya çıkardı (1).

Son istatistiksel veriler, sepsisin bölgeler arasında değişen insidansını vurgulamaktadır, ancak yine de yaygın ve zorlu bir küresel tehdit olmaya devam etmektedir (38). Özellikle sepsis, yaş spektrumunun uç noktalarında hem insidans hem de mortalite açısından belirgin bir zirve göstermekte olup en yüksek risk yenidoğanlarda, pediatrik hastalarda ve yaşlı popülasyonda görülmektedir (39–41). Sistemik bir incelemenin yapıldığı bir çalışma, sepsisin bebekler arasında görülme sıklığında önemli bir artış olduğunu altını çizmektedir (100.000 bebekte 516 vaka) (39). Ancak bu insidans, çocuklar 0-19 yaş aralığında ilerledikçe kademeli olarak azalmakta ve 100.000 çocukta 89 vakaya ulaşmaktadır. Beş yaşın altındaki çocuklar arasında sepsis ve enfeksiyonlar her 1.000 canlı doğumda 6,3 ölüme yol açmıştır. Pediatrik sepsis teşhis edildiğinde, tahmini vaka ölüm oranı %25'tir (37).

Bu yapılan son epidemiyolojik çalışmalar, değişen bir manzara ortaya çıkarmıştır. 1995 yılında insidans her 1000 çocukta 0,56 vakaydı ve hastane içi ölüm oranı ise %10,3'tü. 1995'ten 2005'e kadar, insidans 1000'de 0,89 vakaya yükselmiş ve mortalite %8,9'a düşerek pediatrik sepsis dinamiklerinde değişen eğilimlerin sinyalini vermiştir (23).

Sepsis insidansı her yıl artmakta olup mortalite oranı oldukça yüksektir (42,43). Hastalar başlangıçtan sonraki bir saat içinde doğru şekilde tedavi edilirse hayatta kalma oranlarının %80 veya daha fazla olabileceği, ancak hastaların başlangıçtan sonraki altı saatten daha uzun sürede tedavi edilmesi durumunda hayatta kalma olasılıklarının %30'dan fazla olduğu gösterilmiştir (44,45). Bu nedenle, sepsis

riskinin erken sınıflandırılması ve kritik durumların zamanında tanımlanması, sepsisi olan hastaların kısa vadeli prognozunu iyileştirmenin anahtarıdır (46).

Sepsis tanısında karşılaşılan klinik zorlukların yanı sıra, hastalık hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeler için büyük bir ekonomik yük sebebidir. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl sepsis nedeniyle hastaneye kaldırılan 72.000 çocuk bulunmakta olup ölüm oranının %25 olduğu ve bunun ekonomik maliyetinin 4,8 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (37,47,48).

Dünya genelinde ciddi sepsis vakalarının neredeyse üçte ikisinde solunum yolu enfeksiyonu ve kan akımı enfeksiyonları bulunmaktadır (37,47,49). Bu hastalıkların çoğuna aşıyla önlenabilir patojenler neden olmaktadır.

Sepsisin patogenezini, erken tanısını ve klinik tedavisini anlamaya odaklanan kapsamlı araştırma çabalarına rağmen, sepsisli yoğun bakım hastalarında ölüm oranı endişe verici derecede yüksek olmaya devam etmektedir (38,50). Bu nedenle, sepsis hastaları için uygulanabilir prognostik faktörlerin belirlenmesi, zamanında müdahaleleri kolaylaştırmak ve hasta sonuçlarını iyileştirmek açısından çok önemlidir (8).

Pediyatrik sepsisin doğru tahminleri, teşhis kodlamasındaki yanlışlıklar nedeniyle sekteye uğrar ve bu da büyük ölçüde eksik raporlamaya neden olur; aynı zamanda sepsis farkındalığının artması, hastalık sürecinin daha erken teşhis edilmesine yol açabilir ve bunun sonucunda hayatta kalma oranlarında fark edilir bir artış meydana gelebilir (51).

2.4 RİSK FAKTÖRLERİ

Yüksek gelirli ülkelerdeki son araştırmalar, acil servislere başvuran sepsisli çocukların \approx %3-7'sinin öldüğünü, yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen septik şoklu çocuklarda ölüm oranlarının %20'ye kadar çıktığını göstermektedir (2,52,53). Kaynakların sınırlı olduğu düşük gelirli ortamlarda ise %50'ye varan ölüm oranları günlük bir gerçeklik olmaya devam etmektedir (54). Pediyatrik vakalarda sepsise bağlı ölümlerin çoğunluğu başvurudan sonraki ilk 48 saat içinde meydana gelir ve mortalite için spesifik risk faktörleri tanımlanmıştır (4,47,55,56). Kaynakların yüksek olduğu ortamlarda pediatrik sepsiste mortalite için risk faktörleri arasında demografik olarak bir yaş altında olmak, konjenital kalp hastalığı, hematolojik-immünolojik hastalık, immünsupresyon gibi komorbiditeler, akut böbrek hasarı, hipotansiyon, arrest,

ventilasyon desteği, yoğun bakıma girişte şok tablosunda olmak, ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) desteği almak gibi organ fonksiyon bozuklukları ve yüksek laktat düzeyi, bakteriyemi, pnömokok enfeksiyonu gibi laboratuvar parametreleri ve mikrobiyolojik testler risk faktörleri arasındadır. Erken ölümler genellikle dirençli şoka atfedilirken, geç ölümler daha çok çoklu organ sistemi işlev bozukluğuyla ilişkilidir (57).

Aşağıdaki faktörler sepsis riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (58,59):

- Bir aydan küçük yaş
- Ciddi yaralanma (örneğin, büyük travma, yanıklar veya delici yaralar)
- Kronik zayıflatıcı tıbbi durum (örneğin, kuadripleji ve sık aspirasyon pnömonisi ile birlikte statik ensefalopati, düzeltilmemiş konjenital kalp hastalığı, kısa bağırsak sendromu)
- Konak immünosupresyonu (malignite, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, ciddi malnütrisyon, konjenital immün yetmezlik, orak hücre hastalığı ve dalak fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği diğer hastalıklar veya immünomodülatör ilaçlar [örn. kemoterapi])
- Büyük cerrahi kesiler
- Kalıcı vasküler kateterler veya diğer invaziv araçlar (örneğin, endotrakeal tüp, Foley kateter, göğüs tüpü)
- Sık enfeksiyonla birlikte üriner sistem anormallikleri

Son yıllarda sepsisli çocukların hastaneye yatırılmasının ötesinde uzun vadeli sonuçların önemi giderek artan bir ilgi görmeye başladı. Endişe verici olan, hayatta kalan pediatrik hastaların üçte birinden fazlasının, toplum kökenli bir sepsis olayından bir yıl sonra başlangıçtaki sağlıkla ilişkili yaşam kalitesine geri dönememiş olmasıdır (57). Sepsis için risk faktörleri olduğu kadar sepsis geçirmiş olmak da morbiditeler açısından risk faktörü olmaktadır.

2.5 ETİYOLOJİ

Ampirik tedaviyi optimize etmek için pediatrik sepsis etiyolojilerinin bilinmesine ihtiyaç vardır (58). Bakteriler sepsisin ana nedenidir; ancak kandaki, idrar yollarındaki, akciğerlerdeki, derideki ve diğer dokulardaki mantarlar, virüsler ve parazitler de sepsise neden olabilir (60). Sepsisin etiyolojisi menenjit, pnömoni, artrit, osteomyelit, flebit, gastroenterit ve idrar yolu enfeksiyonları gibi enfeksiyonlarla

ilişkilidir. Aynı zamanda bağışıklık sisteminin baskılanması, büyük yaralanmalar, kateter yerleştirilmesi veya hastane enfeksiyonu nedeniyle de ortaya çıkabilir (61). Her ne kadar herkes enfeksiyonlardan dolayı sepsis geliştirebilirse de çok düşük doğum ağırlığı, baskılanmış bağışıklık sistemi, konjenital anomaliler, kateterizasyon ve eşlik eden hastalıkları olan çocuklarda da sepsis gelişme ihtimali daha fazladır. Sepsise yol açan en yaygın enfeksiyon kaynakları akciğerler, karın içi boşluk ve idrar yollarıdır.(60)

Akılcı bir tedavi sağlandıktan sonra bile sepsisin neden olduğu ciddi sepsis ve septik şok gibi komplikasyonlar, solunum, böbrek, kalp vb. son organ hasarları ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromu nedeniyle tedavide başarısızlık olabilir ve ölüm oranı yüksek kalabilir (62).

Pawar ve arkadaşlarının (60) 2015 yılında yaptığı bir çalışmada da yaygın etiyolojiler pnömoni, menenjit ve konjenital anomalilerle ilişkili idrar yolu enfeksiyonu (İYE) idi. Kateterizasyon (doktorlar tarafından tıbbi amaçlarla yapılan) ve çok düşük doğum ağırlığı yenidoğanlarda risk faktörleriydi. En sık görülen organizmalar Klebsiella (%28,1), Enterococcus (%15,6), S. Aureus (%12,5), E. Coli (%12,5), gram negatif türler (%9,4), Metisilin dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) (%3,1) ve diğerleri (%18,8) (Candida, Streptococcus, H. influenzae, Pseudomonas vb.) olarak bulunmuştur.

ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışmada önceden sağlıklı çocukları etkileyen en yaygın patojenler Staphylococcus aureus (%9,4), streptokok türleri (%7,9) ve Escherichia coli (%7,1) olurken, kronik hastalığı olan çocuklarda en sık görülen patojenler S. Aureus (%11), Candida (%9,8) ve Pseudomonas (%8,1) olarak rapor edilmiştir (63).

Sepsisli çocukların üçte birinden fazlasında tanımlanabilir bir patojen yoktur. Bu, viral etiyolojilerin neden olduğu sepsise veya özellikle kan kültürlerine inoküle edilen hacmin düşük olması veya patojenin üreyebilmesi için özel büyüme gereksinimlerine sahip olması durumunda bakteriyel patojenlerin saptanmasındaki sınırlamalar neden olarak gösterilebilir (64).

Bakteriler: Spesifik patojenik organizmaların sıklığı kurumdan kuruma değişse de şiddetli sepsisli çocuklardan izole edilen en yaygın bakteriyel patojenler şunları içerir (65–71):

- Metisiline dirençli suşlar (MRSA) dahil olmak üzere *Staphylococcus aureus*
- Özellikle yeni doğanlarda veya kalıcı vasküler kateteri olan küçük bebeklerde koagülaz negatif Stafilokok
- Streptococcus pneumoniae*
- Streptococcus pyogenes*
- Yenidoğanda Grup B streptokok
- Karbapeneme dirençli suşlar dahil *Pseudomonas aeruginosa*
- Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz aktivitesine (ESBL) sahip olanlar da dahil olmak üzere *Escherichia coli*
- Vankomisine dirençli türler dahil *Enterococcus* türleri
- ESBL aktivitesine sahip olanlar dahil *Klebsiella* türleri
- Mukozit ve nötropeni ile birlikte akut miyeloid lösemili çocuklarda alfa streptokok

Daha az yaygın olmasına rağmen, özellikle aşılanmamış popülasyonlarda meningokokal enfeksiyonlar ve toksin üreten *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* suşlarının neden olduğu toksik şok sendromu çocuklarda sepsisin önemli ek nedenleri olmaya devam etmektedir.

Etken patojenlerin prevalansını değiştiren faktörler arasında yaş, bağışıklık sistemi baskılanması ve kalıcı bir vasküler kateterin varlığı yer alır:

- Üç aylık veya daha küçük bebeklerde gram negatif organizmalar, özellikle *Escherichia coli* ve Grup B streptokok en sık izole edilir. *Staphylococcus aureus* da sık görülen bir patojendir.
- Sepsis ve febril nötropenisi olan hastalarda hem gram pozitif (örneğin koagülaz negatif *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*) hem de gram negatif organizmalar (örneğin *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri) yaygındır. *Enterobacter*, *Citrobacter* ve *Acinetobacter* türleri ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi diğer gram negatif organizmalar da daha az sıklıkta da olsa görülür. MRSA ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın belirli suşları ve ESBL üreten organizmalar gibi çoklu ilaca dirençli gram negatif bakteriler sıklıkla izole edilir.

●Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları gibi hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlarda, koagülaz negatif Stafilokok en sık izole edilen organizmadır ve bunu gram negatif organizmalar takip etmektedir.

Virüsler: Viral patojenler sepsise neden olabilir ve bakteriyel patojenlerden ayırt edilmesi zor olabilir. Etiyolojiler arasında solunum virüsleri (örneğin influenza, şiddetli akut solunum sendromu coronavirüs 2 (SARS-CoV-2), parainfluenza, adenovirüs, solunum sinsityal virüsü (RSV) ve insan metapnömovirüsü) ve sivrisinek kaynaklı bir patojen olan Dengue virüsü yer alır.

Yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde herpes simpleks virüsü (HSV), enterovirüs ve adenovirüs enfeksiyonu bakteriyel sepsisten ayırt edilemeyebilir. Herpes simpleks tanısını düşündürülen karakteristik veziküler lezyonlar (deri, göz veya mukoza zarı) enfekte bebeklerin %30-40'ında bulunmayabilir. Çoğu yenidoğan yaşamın ilk üç haftasında semptomatik hale gelir.

İzole viral sepsis olabileceği gibi bakteriler ile koenfeksiyon da görülebilir.

Mantarlar: Mantar enfeksiyonları, özellikle kandida türleri, şiddetli sepsis ve septik şoku olan pediatrik hastaların %10'unda rapor edilmiştir (47,49,65). Mantar sepsisi, aşağıdakiler de dahil olmak üzere belirli risk faktörlerine sahip çocuklarda daha yaygındır:

- Malignite veya bağışıklığı baskılayan diğer tıbbi durumlar
- Kalıcı vasküler kateterler
- Uzamış nütropeni (>4 ile 7 gün)
- Son zamanlarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı

Diğer patojenler: Paraziter (örneğin sıtma) ve Rickettsial enfeksiyonlar (örneğin Rocky Dağları benekli ateşi)

Kültür negatif sepsis: Sepsisli çocukların yaklaşık % 30-75'inde tanımlanmış herhangi bir enfeksiyöz etiyoloji yoktur (58,66,72). Bu "kültür negatif" sepsis, dolaşım sistemindeki endotoksin gibi bakteriyel bileşenlere konakçının tepkisini gösterebilir veya bakteri kültürleri elde edilmeden önce antibiyotik tedavisinden kaynaklanabilir.

2.6 PATOFİZYOLOJİ

Enflamasyon vücudu koruyan biyolojik ve patofizyolojik bir süreçtir. Enflamatuvar hücreler bu sürecin arkasındaki ana unsurdur (73). Enflamasyon, vücuttan atılmadığı takdirde ciddi sağlık sorunlarına yol açabilecek yabancı

mikroorganizmalara (virüsler, bakteriler, parazitler ve mantarlar gibi) karşı vücudun kendini savunmak için verdiği tepkidir. Patojenlere karşı korunmak için birlikte çalışan doğuştan gelen ve adaptif yanıt olmak üzere iki tür bağışıklık yanıtı vardır (74–78). Doğuştan gelen yanıt, yabancı mikroorganizmaya karşı ilk tepkidir, her tür patojene karşı spesifik olmayan hızlı bir yanıttır. Doğuştan gelen bağışıklık yanıtının bileşenleri arasında fiziksel bariyerler (deri ve mukoza gibi), bağışıklık hücreleri (nötrofiller, makrofajlar ve monositler gibi) ve dolaşımdaki faktörler (sitokinler ve kompleman sistemi) yer alır. Adaptif yanıt ise ikinci savunma hattıdır, spesifik antijenlere karşı spesifik bir yanıttır, immünolojik hafıza oluşturur ve ilgili bileşenleri aktive etmek daha fazla zaman alır. Sepsisin erken döneminde, doğuştan gelen bağışıklığın temel bileşenleri olan nötrofiller hızla artar. Dalak, timus ve lenf düğümlerinde yaygın lenfosit apoptozisi meydana gelir ve lenfosit sayısında azalma olur; bu nedenle, nötrofil lenfosit oranı (NLO) sepsisin erken evresinde artar. Özellikle, doğuştan gelen bağışıklık hücreleri ve adaptif bağışıklık hücreleri de dahil olmak üzere lenfositlerin apoptozu, daha yüksek sekonder enfeksiyon riski ve kötü prognozla ilişkilidir (79).

Genel olarak sepsisin patofizyolojisi, birkaç gün süren bir başlangıç hiperenflamatuar fazı ve ardından daha uzun süren bir immünoşüpresif faz olarak kabul edilir (80). Sepsis kaynaklı immünoşüpresyondan sorumlu birkaç mekanizma vardır; bunlar arasında bağışıklık hücrelerinin apoptotik tükenmesi, negatif kostimülatör moleküllerin artan ekspresyonu, düzenleyici T (Treg) hücre ekspresyonunun artması, CD4+ T hücrelerinde programlanmış hücre ölümü, PD-1 ekspresyonu ve hücresel tükenme yer alır (81). Sepsis patogenezinde hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık tepkisinin erken aktivasyonu rol oynar. Erken dönemdeki yüksek ölüm oranı, ateş, refrakter şok, yetersiz resüsitasyon ve kalp veya akciğer yetmezliğini içeren enflamatuar tepki sitokin fırtınası olarak da bilinir. Devam eden süreçte meydana gelen ölüm ise organ hasarı ve/veya yetmezliğiyle sonuçlanan sekonder enfeksiyonlarla birlikte kalıcı immünoşüpresyondan kaynaklanmaktadır. Daha gelişmiş yoğun bakım ünitesi bakımı mortaliteyi iyileştirmiş olsa da hastalar daha sonraki dönemde veya birkaç yıl sonra kalıcı immünoşüpresyon, immün fonksiyon bozukluğu veya kronik katabolizma nedeniyle ölmektedir (79).

Doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerindeki hücre ölümü, sepsiste enflamatuvar yanıtı down regüle ederek konakçıya fayda sağlar. Ancak bağışıklık hücrelerinin kapsamlı kaybı, konakçının istilacı patojenleri ortadan kaldırma yeteneğini tehlikeye atabilir. Lenfoid dokularda ve bağırsakla ilişkili lenfoid dokularda bağışıklık hücresi apoptozu, monositler ve makrofajlar, DC'ler, NK hücreleri ve B hücreleri dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerinin belirgin şekilde tükenmesine neden olabilir. Bu da bağışıklık baskılanmasına veya sekonder enfeksiyona katkıda bulunur (82,83).

Nötrofiller sistemik dolaşımında en çok bulunan lökositlerdir. Ayrıca kemik iliği dışında dalak, karaciğer ve akciğerde de küçük miktarlarda bulunurlar ve bu nedenle erken bağışıklık tepkisi için kritik öneme sahiptirler (84–87).

Fizyolojik koşullarda, nötrofiller yapısal olarak pro-apoptotiktir (88). 24 saat içinde enerji ve kaspaz bağımlı apoptoza uğrayan kısa ömürlü granülositlerdir (86). Bununla birlikte, sepsisin erken evresinde, hayvanlarda ve sepsis hastalarında yalnızca sepsis başlangıcından sonraki ilk 24 saat sırasında gözlenen yüksek nötrofil sayısının gösterdiği gibi, gecikmiş nötrofil apoptozisi nedeniyle nötrofil düzeyi hızla artar (89). Bu daha sonra kemik iliğinden olgunlaşmamış nötrofillerin salınmasıyla birleşen kalıcı nötrofil fonksiyon bozukluğuna yol açar ve bu da oksidatif hasar, hücre göçü, kompleman aktivasyonu ve bakterilere karşı olan bağışıklık yanıtında nötrofil eksiklikleriyle sonuçlanır. Bunların tümü bağışıklık fonksiyon bozukluğuna ve kalıcı enflamasyona katkıda bulunur (90–93). Ayrıca kemik iliğinden olgunlaşmamış nötrofiller üretilip salınır ve bunların dolaşımı, gecikmiş apoptozu ağırlaştırır (89). Bu nedenle sepsiste nötrofil apoptozunun inhibisyonu konakçının bağışıklığına zararlı olabilir ve dokulara nötrofil infiltrasyonu organ fonksiyonuna zarar verebilir (81,94). Örneğin, akciğerlerdeki nötrofil infiltrasyonu, sepsisin neden olduğu akut akciğer hasarının veya akut solunum sıkıntısı sendromunun patolojik bir özelliğidir (95). Dolaşımında artan nötrofiller, enfeksiyon odağının distalindeki bölgelerde sitokinleri ve reaktif oksijen türlerini serbest bırakarak düzensiz bir bağışıklık tepkisine neden olur ve bu da çoklu organ yetmezliğine yol açar (96). Sitokin yanıtı, küçük ve lokalize enfeksiyonların hızlı kontrolünü sağlar ve vücudun korunmasında önemli bir rol oynar. Ancak bu yanıt çok fazla olduğunda sistemik hasarlanma meydana gelir.

Sepsisin patofizyolojisi karmaşık bir süreçtir. Altta yatan çeşitli nedenlerle tetiklenen vasküler endotel hasarı, enflamasyon, pıhtılaşma aktivasyonu ve fibrinolizin

inhibisyonu sonucunda organ disfonksiyonu gelişmekte ve ölüme kadar ilerleyebilen bir tablo ortaya çıkmaktadır. İmmünolojik enflamasyon ve antienflamasyon dengesinin bozulması sonucu sepsis meydana gelir. Proenflamatuar ve antienflamatuar yolakların upregülasyonu, sitokinlerin, mediatörlerin ve patojenle ilgili moleküllerin salınımına yol açar, sonuçta pıhtılaşmanın aktivasyonu ve kompleman kaskadları meydana gelir (97,98).

Endotel vücudumuzda önemli alanı kaplamakla birlikte vazomotor tonusun düzenlenmesinde, hücrelerin ve besinlerin dokuların içine ve dışına hareketinde, pıhtılaşma sisteminde ve iç organların dengesinde önemli rollere sahip bir organdır. Sağlıklı bir bireyde nötrofiller dolaşımında damar endoteliyle çok az etkileşim halindedir. Enflamatuar kaskadlar aktive olduğu zaman nötrofiller öncelikle enflamasyon bölgesine çekilir, endotel duvarı boyunca hareket eder ve vasküler endotelial hücrelere yapışmaya başlar (99). Enflamasyonun başlangıcında nötrofillerin lokal yapışması konak savunmasının beklenen bir yanıtıdır. Ancak sistemik olarak nötrofillerin aktivasyonu şiddetli sepsiste görülür ve bu da zararlı oksidanların, fosfolipazların ve proteazların yapışmasına ve salınmasına yol açar. Sonuçta meydana gelen endotel hasarı ve artan mikrovasküler geçirgenlik yaygın doku ödemi ve organ işlev bozukluğuna yol açar (100).

Ayrıca endotel pıhtılaşmanın ve antikoagülasyonun dengesini sağlamak gibi görevde de bulunur. Endotel hasarı sonrasında doku faktörü salınır. Doku faktörü pıhtılaşma sisteminin en önemli tetikleyicisidir. Meydana gelen kontrolsüz sistemik pıhtılaşma çeşitli doğal antikoagülanların ve fibrinolitiklerin aktivasyonu katkısıyla lokal olarak önlenir. Ancak büyük bir enflamatuar yanıt oluşursa antikoagülan ve fibrinolitikler tüketilir. Ortamda trombin oluşur, lokal iskemiyle birlikte mikrovasküler pıhtılaşma meydana gelir ve bu da organ yetmezliğinin sebeplerinden birini oluşturur (101).

Sitokinler, ekstrinsik pıhtılaşma kaskadını aktive eder ve fibrinolizi inhibe eder. Bu örtüşen süreçler mikrovasküler tromboza neden olur; tromboz, organ disfonksiyonuna neden olan potansiyel faktörlerden biridir. Pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, endojen antikoagülanların (örneğin, protein C ve antitrombin) tüketimine yol açar, bu da mikrovasküler koagülasyonun gelişiminde önemli bir faktör olabilir.

Antienflamatuar ve enflamatuar medyatörler sepsiste rol oynar ve her ikisinin de fazlalığı aradaki dengeyi bozarak progresif hasara yol açabilir (102).

2.7 KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Sepsis kliniği, kişiden kişiye, altta yatan nedene ve vücudun enfeksiyona yanıt verme hızına göre değişkenlik gösterir. Klinik tablo yavaş olarak gelişerek belirti vermeden ilerleyebilir veya hızlı bir ilerleme göstererek hastanın kliniğinde ani bir değişikliğe neden olabilecek kadar farklı şekillerde karşımıza çıkabilir (23). Erken başvurularda semptom ve bulgular patojenin doğrudan etkileriyle ilgili olabilirken, geç başvurularda bunlar enfeksiyonun ve konakçı yanıtının ilerlemesi ve bunun sonucunda meydana gelen organ işlev bozukluğuyla ilgili olabilir (11). Ateş yüksekliği, taşikardi, takipne gibi anormal vital bulgulara ek olarak bilinç değişiklikleri, açıklanamayan hiperbilirubinemi, hiperlaktatemi, metabolik asidoz, solunumsal alkaloz ve trombositopeni saptanması sepsise yönelik işaretler sayılabilir. Yeni ortaya çıkan deri veya mukoza lezyonu sepsis açısından anlamlı olabilir. Periferik kanda nötrofilik lökositoz normalde görülen yanıtlardan biridir. Ateş, enfeksiyonda beklenen bulgudur; ancak bazı septik hastalar normotermik veya hipotermik olabilirler. Komorbid hastalık veya immünsüpresyonu olan hastalarda sepsis atipik seyredebilir. Glukokortikoid kullanımı, hemofiltrasyon uygulanması gibi durumlarda ateş yükselmezken, kemoterapi alanlarda veya kemik iliği nakli olanlarda lökosit sayısı yükselmez ve beta-bloker kullanımı veya hasta sinus sendromunda kalp hızı normal sınırlarda seyredebilir.

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz bir bağışıklık tepkisi olarak ortaya çıkar ve organ fonksiyon bozukluğuna yol açar. Potansiyel olarak kötü prognoza sahip hastaların zamanında değerlendirilmesi, klinisyenleri devam eden patolojik süreç hakkında erkenden uyarabilir ve yoğun bakım sağlanması (tedavi ve izlem) veya başka bir hastaneye sevk gibi uygun bakım ve tedaviyi zamanında verme konusunda sınırlı kaynakların kullanımını optimize edebilir (103).

Pediyatrik sepsisin karmaşıklığı, tek başına herhangi bir biyobelirtecin yeterli tanısallık veya prognostik kapasiteye sahip olmasını pek mümkün kılmamaktadır. Sonuç olarak, sepsis biyobelirteçlerinin geliştirilmesindeki en başarılı stratejiler çoklu belirteç yaklaşımını benimsemiştir (64).

Biyobelirteçler, vücutta fizyolojik durumları veya patolojik süreçleri yansıtan ölçülebilir bileşiklerdir. Sepsis için klinik belirtilerle birlikte veya klinik belirtiler olmadan yeni biyobelirteçleri kullanan bir tanı testi, en yüksek risk altındaki çocuklar için izlem ve tedavinin hızlı ve uygun bir şekilde yapılmasını sağlayacaktır (104). Etkili olabilmesi için biyobelirteç olarak ölçülen bileşiklerin hassas, doğru ve tekrarlanabilir olması gerekir (103). Bugüne kadar sadece C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin enfeksiyon ve enflamasyonun yararlı belirteçleridir (105,106). IL-10, MCP-1, TNF- α ve diğerleri gibi enflamatuvar biyobelirteçler, sepsisin erken gelişiminde rol oynamıştır ancak iyi araştırılmamıştır (103). Araştırmalar, sepsis teşhisi için tüm klinik senaryolarda güvenilir olduğunu kanıtlayacak tek bir biyobelirteç belirlemeye çalışmak yerine, birkaç biyobelirteçin birlikte kullanılmasının tek bir biyobelirteçten daha hassas ve spesifik olabileceğini öne sürmektedir (107).

CRP, karaciğer tarafından sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü- α) yükselmiş seviyelerine yanıt olarak sentezlenen, kanda bulunan bir akut faz reaktanıdır. CRP, pnömokok hücre duvarı C-polisakkaritinin varlığında serumdan çökeltme kabiliyeti nedeniyle bu şekilde adlandırılmıştır. Doku hasarı veya iltihabın başlangıcından sonraki dört ile altı saat içinde üretilir ve yükselir; yaklaşık 36 saat sonra zirveye ulaşmadan önce her sekiz saatte bir iki katına çıkar (108,109). CRP'nin yarı ömrü 19 saattir. Enflamasyonun çözülmesiyle seviyeleri hızla azalır ve genellikle invaziv bakteriyel enfeksiyonlarda yüksektir (110). Başlangıçtan itibaren 24 saat içinde enfeksiyonun erken tanımlanmasındaki bu sınırlama nedeniyle, enfeksiyonun doğru bir şekilde tespiti için seri CRP ölçümleri gereklidir (111). Enfeksiyona yanıtta zaman gecikmesi nedeniyle, genellikle PCT veya IL'ler gibi diğer serum biyobelirteçleriyle birleştirilir (112). CRP'nin tanısal bir biyobelirteç olarak kullanımıyla ilgili olarak, tek bir ölçüm ile ele alındığında, duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Örneğin pediatrik acil durumlarda, şiddetli bakteriyel enfeksiyon ile iyi seyirli veya bakteriyel olmayan enfeksiyon arasında ayırım yapmak için sınırlıdır. Ateşi olan hastaneye yatırılmamış çocuklarda bakteriyel enfeksiyon için CRP tanısal doğruluğunun sistematik bir incelemesinde, CRP'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %77 ve %79 olarak tahmin edilmiştir (113). Pulliam ve arkadaşları (114), 2001 yılında ateşli çocukların değerlendirilmesinde CRP'nin faydasını inceleyen prospektif bir

çalışmanın sonuçlarını bildirdiler. 1-36 aylık yaşlar arasında yetmiş yedi hasta kaydedildi ve hepsinin ateşi $>39^{\circ}\text{C}$ idi. CRP'nin bu hasta popülasyonu için beyaz kan hücresi (WBC) sayımlarından ve nötrofil sayımından çok daha kullanışlı bir tarama aracı olduğu, %79 duyarlılık ve %91 özgüllük gösterdiği bulundu. CRP'nin özgüllüğü düşük olmasına rağmen, kritik hastalarda kullanımında avantaj sağlayan benzersiz özellikleri de vardır. Bunlar arasında CRP'nin sistemik kortikosteroidlerin kullanımından görünüşte çok az etkilendiği gerçeği yer alır; eğer yükselmesinin nedeni enfeksiyöz ise, konsantrasyonları immünosüpresyonla değişmez (örneğin sepsis ve nötropeni olan kritik yetişkin hastalar dahil). Dahası, PCT dahil diğer biyobelirteçlerin aksine, CRP düzeyleri böbrek disfonksiyonu veya diyaliz tekniklerinden etkilenmez (115,116).

PCT, tiroid bezinde serum kalsiyum konsantrasyonlarını düzenlemek için üretilen bir hormon olan kalsitonin için bir öncü peptittir. Vücuttaki tüm dokular PCT üretme kapasitesine sahiptir, ancak yalnızca tiroid C hücreleri prohormonu olgun kalsitonine parçalayan uygun enzimleri ifade eder (117). Normal koşullar altında, tiroid bezi (tiroid parafoliküler veya berrak hücreler) PCT üreten tek dokudur ve serum seviyeleri çok düşüktür. Ancak, sistemik enfeksiyon sırasında PCT birkaç başka doku tarafından salgılanır ve bu da serum seviyelerinde önemli bir artışa neden olur (118). Birçok çalışmada düşük PCT'nin antimikrobiyal tedaviye gerek olmadığını gösterdiği bildirilmiştir (119). PCT, sistemik enfeksiyonun veya bakteriyel endotoksine maruz kalmanın başlangıcından dört saat sonra yükselmeye başlar, altı ile sekiz saatte zirveye ulaşır ve en az 24 saat boyunca yüksek kalır (120). Bu artış genellikle hastalığın şiddeti ve ölüm oranı ile ilişkilidir. Bu nedenle, PCT bakteriyel enfeksiyonun tanı belirteci olarak kullanılır. Enfeksiyonun sepsis ve septik şoka doğru ilerlemesinin belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde prognostik bir gösterge olarak yardımcı olabilir (121,122).

PCT'deki yükselmeler genellikle CRP yükselmeden önce daha hızlı gözlemlenir ve zirve değere çok daha kısa bir zaman diliminde ulaşılır. Ek olarak, hasta tedaviye uygun şekilde yanıt verdiğinde, PCT seviyeleri CRP'den çok daha hızlı normale döndüğünden izleme biyobelirteci olarak hizmet edebilir. Bunun amacı hem bakteriyel antibiyotik direncini hem de nefrotoksisite ve ilaç reaksiyonları gibi hasta merkezli yan etkileri azaltmaktır (123,124). Yakın tarihli 3,244 sepsis hastasını

kapsayan bir meta-analiz, PCT'nin kritik hastalarda sepsisin erken teşhisi için yararlı bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir (125). Amerika'daki üçüncü basamak bir hastanedeki bir kohortta (sepsis ve septik şok kriterleri olan 78 çocuk ve sepsisi olmayan 12 kritik derecede hasta çocuk), bakteriyel sepsisi olan çocuklarda sürekli yüksek PCT'nin kötü prognozla ilişkili olduğunu bulundu (126). Arkader ve arkadaşlarının (127) sonuçları, sepsisli çocuklarda serum PCT konsantrasyonunun SIRS'li enfekte olmayan çocuklarınkinden önemli ölçüde yüksek olduğunu gösterdi. Sepsisin oluşum ve gelişim sürecinin tamamına immün fonksiyon bozukluğu ve koagülasyon bozukluğu eşlik eder. Nötrofiller ve lenfositler immün yanıtta önemli rol oynayan immün hücrelerdir. Trombositler, pıhtılaşma fonksiyonunu ve enflamatuvar yanıtı etkileyen kilit bir faktördür. Aslında, NLO basit, ucuz, yaygın olarak kullanılabilen bir enflamatuvar gösterge, bağımsız risk faktörü ve sepsisin prognostik belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (128).

Son on yılda, sepsis ile ilgili araştırmalar tam kan sayımı türevi endekslerini de kapsamıştır. Giderek artan sayıda çalışma, NLO'nun bakteriyel enfeksiyona bağlı sistemik enflamatuvar yanıt için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (129–131). Bu, nötrofillerin bakteriyel enfeksiyon bağlamında uyarı, demarjinyasyon ve gecikmiş apoptozis yoluyla artması, lenfositlerin ise enfeksiyon bölgesine göç ve apoptozis nedeniyle azalması gerçeğiyle açıklanabilir (132,133). Dahası, proenflamatuvar sitokinler ön hipotalamusu aktive ederek adrenal bezinin glukokortikoidleri serbest bırakmasını ve nötrofiliyi şiddetlendirmesine sebep olur (134). Diğer prognostik biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında NLO ölçümü kullanışlı ve uygun maliyetlidir, bu da onu klinik ortamda çekici bir biyobelirteç haline getirir (135). NLO'nun bir özelliği de son derece yaygın laboratuvar değerlerinden türetilmiş olmasıdır (136). Buna ek olarak, NLO diğer kan parametrelerine kıyasla daha istikrarlıdır ve sıvı dengesi ve laboratuvar tekniklerinden daha az etkilenmektedir (14). Genel olarak NLO, hem sistemik enflamatuvar hastalığın ortaya çıkması hem de enflamasyonun derecesi ile artar. Ancak NLO'nun sepsisteki kesin prognostik değerinin açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Bu nedenle bu çalışmada NLO ile sepsisli hastaların prognozları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Ek olarak, giderek artan sayıda çalışma, yeni immünolojik biyobelirteçlerin yalnızca sepsisin prognozunun olası öngördürücüleri olarak hizmet etme potansiyeline

sahip olmakla kalmayıp, aynı zamanda sepsisin immünoterapisi için prospektif hedefler olarak da hareket etme yeteneğine sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (137,138).

2.8 SEPSİS TEDAVİSİ VE YÖNETİMİ

Kılavuzlar, sepsis için sistematik taramanın rolünü vurgularken, en iyi tarama/tanım aracının bulunmadığını ve tarama prosedürlerinin uygulanmasının, düzenli kalibrasyon ve değerlendirme ile birlikte yerel epidemiyoloji ve süreçlerin dikkatle değerlendirilmesi gerektirdiğini kabul etmektedir. Zamanında protokollendirilmiş tedaviyle ilgili iyileştirilmiş sonuçları bildiren bir dizi retrospektif ve ileriye dönük gözlemsel çalışmaya dayanan yeni kılavuzlar, sepsisin yönetimi için kurumsal protokollerin uygulanmasını önermektedir (64). Tedavide öncelikli amacımız hemodinamik stabilizasyonu sağlamak, ardından enfeksiyonu kontrol altına almak ve son organ perfüzyonunun korunmasını içermelidir (139).

2.8.1 Antibiyotik Yönetimi

Sepsisli çocuklarda ampirik antibiyotik tedavisine mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Başlangıçtaki antimikrobiyal tedavi rejiminin çoğu durumda ampirik olması gerekirken, nedensel patojenin tanımlanması hastanın ve hastalığın seyri açısından çok önemlidir. Ampirik geniş spektrumlu parenteral ajanlar çocuğun yaşına, enfeksiyonun özelliklerine/odağına, immün yetmezlik gibi komorbiditelere ve hastalık prevalansı ve antimikrobiyal direnç paternleriyle ilişkili lokal epidemiyolojiye göre uygulanmalıdır. Bunun nedeni, geniş spektrumlu bir antibiyotik ajanından daha dar spektrumlu bir antibiyotiğe geçiş olarak tanımlanan antibiyotik rejiminin erken azaltılmasının, sepsis veya septik şok hastalarında daha düşük mortalite ile ilişkili olmasıdır (140–143). Kültüre dayalı yöntemler, günümüzde patojen tanımlaması için hala altın standardı temsil etse de önemli sınırlamalara sahiptir (26,144). Her şeyden önce, kültüre dayalı yöntemler zaman alıcı süreçlerdir. Orijinal numunedeki mikrop miktarına ve belirli türlere bağlı olarak, direnç modelleri de dahil olmak üzere nihai sonuçların elde edilmesi beş ile yedi gün kadar sürebilir (145). Ek olarak, enfeksiyonun fokal bölgelerinden (örneğin akciğer veya karın içi boşluk) yeterli kültür örneklerinin toplanması, özellikle ilk değerlendirmeler sırasında ve derin veya doku bazlı enfeksiyonlar için çoğu zaman mümkün değildir (146). İkincisi, sıklıkla yanlış negatiflik ihtimali söz konusudur. Kanıtlanmış endokardit hastası çok seçilmiş

hastalarda bile bir set kan kültürü (bir aerobik ve bir anaerobik şişe, her biri 8–10 mL) kullanılarak bakteriyemi veya fungemi %70 civarında bir hassasiyetle tespit edilebilir. İkinci kan kültürü setinde duyarlılık %80-90'a çıkmakta, üçüncü sette ise %98'in üzerine çıkılabilmektedir (147). Çeşitli enfeksiyon odaklarına bağlı olarak septik şok geçiren seçilmiş hastalarda, kan kültürlerinin pozitiflik oranları yalnızca %11 idi (148). Ayrıca bu tür hacimler küçük miktarlar gibi görünse de (örneğin vücut ağırlığı yaklaşık 3 kg olan term bir yenidoğanın kan hacmi yaklaşık 240 mL'dir) hemodinamik dengesizlik gibi sonuçlara yol açmadan toplanmadığı için pozitiflik oranları daha da düşüktür. Sonuç olarak, sepsisli pediatrik hastaların kan kültürleri vakaların %90'ından fazlasında negatif kalmaktadır. Bu durum da antibiyotik tedavisi rejiminin güvenilir bir şekilde azaltılmasını daha da zorlaştırmaktadır (149). Üçüncüsü, patojen tespiti için kültüre dayalı yöntemlerin kontaminasyon riski yüksektir, bu nedenle sonuçlar yanlış pozitif olur. Sonuç olarak, sepsis veya septik şok tanıları ile izlenen hastalar sıklıkla antimikrobiyal ilaçlarla aşırı tedavi edilir ve bu da çoklu ilaca dirençli patojenlerin gelişimini kolaylaştırır ve ilaca bağlı toksisite risklerini artırır. Bu, özellikle detoksifikasyon sistemlerinin henüz tam olarak gelişmediği prematüre ve term yenidoğanlar için önemlidir (150). Elbette çok sayıda yanlış pozitif uyarı yalnızca sepsisli çocukları değil sepsisiz çocukları da etkileyebilir. Yanlış pozitif sepsis taraması olan çocuk üzerindeki potansiyel olumsuz etkiler arasında venöz kateterlerin gereksiz yerleştirilmesi ve IV antibiyotiklerin ve IV sıvının uygunsuz uygulanması ve toksisite yer alır (12).

Antibiyotikler mümkün olan en kısa sürede, ideal olarak septik şokun tanınmasından sonraki bir saat içinde uygulanmalıdır (26). Bu öneri, septik şokun baskın olduğu çocuk kohortlarında erken antibiyotiklerle ilişkili iyileşmiş sağkalımı gösteren gözlemsel verilere dayanmaktadır (151–154).

2.8.2 Başlangıç Resüsitasyonu

Uygun hava yolu oluşturmak veya sürdürmek, oksijen alımını ve ventilasyonu optimize etmek, dolaşımı desteklemek ve yeterli perfüzyonu sağlamak ve erken antibiyotik uygulamak ilk bir saat içindeki hedefler olmalıdır (63). İntravenöz sıvı bolusları septik şoklu çocukların resüsitasyonunun temel taşı olmaya devam etse de giderek artan sayıda yayın agresif sıvı uygulamasıyla ilişkili artan morbidite ve mortaliteyi vurgulamıştır. Şu anda, tek yüksek dereceli kanıt, Afrika'da enfeksiyon ve

organ disfonksiyonu olan çocuklarda sıvı bolusları alan çocuklarda önemli ölçüde daha yüksek mortalite gözlemleyen sıvı genişlemesi destekleyici tedavi (FEAST) çalışmasıyla ilgilidir. Sıvı aşırı yüklenmesinin solunum yetmezliği gibi yan etkileriyle başa çıkmak için yoğun bakım desteğinin sağlandığı yüksek gelirli ortamlar için bu bulguların önemini belirlemedeki zorluk devam etmektedir. Bu nedenle SSC paneli sağlık hizmeti ortamını hesaba katan bir öneride bulunmuştur. Ventilasyon ve inotropikler gibi yoğun bakım müdahalelerinin sağlanabildiği ortamlarda (en azından şu anda Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çoğu AD için durum böyledir), ilk saatte 10-20 mL/kg'lık artışlarla 40-60 mL/kg izotonik sıvı bolusları uygulanmalıdır. Sıvı uygulamasının perfüzyon ve organ disfonksiyonu belirtilerine göre titre edilmesi gerekir ve sıvı aşırı yüklenmesi belirtileri gelişirse kesilmelidir (155). Yüklenmenin klinik bulguları olan raller, göğüs radyografisinde kardiyomegali, solunum yükünün artması, pulmoner ödem nedeniyle hipoksemi ve hepatomegali açısından hasta değerlendirilmelidir (156). Yoğun bakımın bulunmadığı ortamlarda sıvı resüsitasyonu ilk saatte 10–20 mL/kg'lık daha makul sıvı miktarları kullanılarak hipotansiyonu olan çocuklarla sınırlandırılmalıdır.

Normal salin, laktatlı Ringer ve daha az oranda Plasmalyte, pediatrik sepsis tedavisinde en sık kullanılan izotonik sıvılardır. Normal salin uygulaması, sepsiste zaten yaygın olan asidozu daha da kötüleştirebilen hiperkloremik metabolik asidoza neden olur ve böbrek perfüzyonunda azalma ve morbiditede artış ile ilişkilendirilmiştir (157–159). Dengeli sıvıların sepsisli yetişkinlerde akut ve kalıcı böbrek hasarını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (160). Bu nedenlerden dolayı, yeni pediatrik SSC önerileri, sepsisli çocukların resüsitasyonu için en uygun sıvıyı belirlemek için daha fazla pediatrik veriye ihtiyaç duyulduğunu kabul ederek, ilk resüsitasyon için dengeli sıvıların kullanılmasını önermektedir (161).

Aktif kanaması olan hastalarda trombosit sayısı 50.000/mm³ veya daha düşük düzeyde ise trombosit transfüzyonu ile replasmanı sağlanmalıdır. Trombosit sayısı 20.000/mm³'ün altında olan ancak aktif kanaması olmayan hastalar için taze donmuş plazma infüzyonu (10– 15 mL/kg) pıhtılaşma faktörleri yüzdesini %20 oranında artıracaktır (162).

2.8.3. Vazoaktif İlaçlar

Sepsis ve septik şok, kritik pediatrik vakalarda önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. Septik şok, arteriyel ve venöz vazodilatasyon ile karakterize bir dağılımsal şok şeklidir. Tedavide hedef, yeterli organ perfüzyonunu sağlayacak bir ortalama arter basıncına ulaşmaktır (163). Hipotansiyon ve zayıf dolaşım belirtileri 40 ile 60 mL/kg izotonik sıvı verildikten sonra devam etmekte ise sıvıya dirençli şokun düşünülmesi gerektiği önerilmektedir. Kritik hastalığı olan çocuklarda aşırı sıvı resüsitasyonu artmış mortalite ile ilişkilendirilen sıvı yüklenmesine yol açabilir (164). Hastaya vazoaktif destek başlatılır; dopamin, dobutamin veya epinefrin, norepinefrin bu amaçla kullanılan vazopressör tedavilerden bazılarıdır.

Epinefrin veya norepinefrin, sıvıya dirençli sepsis için dopamin yerine birinci basamak vazopressörler olarak önerilir ve bunlardan birini özellikle önermek için yeterli veri yoktur. Vazopressör uygulaması başlangıçta periferik, intravenöz, intraosseöz veya SVK yoluyla yapılabilir. Periferik olarak uygulamaya yönelik maksimum oranları öneren sınırlı veri mevcuttur. Vasküler erişim inotropik uygulamayı geciktirmemelidir. Acil serviste ultrason kullanılarak bir SVK yerleştirme kararı, SVK yerleştirme konusunda acil servis sağlık çalışanlarının uzmanlığına, potansiyel olarak yetersiz sterilite koşulları altında yerleştirilen bir SVK'de enfeksiyon riskine, çocuğun klinik stabilitesine ve çocuğun SVK'de ne kadar süre kalmasının beklendiğine bağlı olarak yoğun bakım ünitesi meslektaşlarıyla birlikte karar verilmelidir (165)

Sepsis durumunda, vasküler endotel, nötrofiller, merkezi sinir sistemi ve nöroendokrin sistemden enflamatuar sitokinler salgılanır ve bu mediatörler nitrik oksit (NO) aktivitesini uyarır. ATP'ye duyarlı potasyum kanalları NO tarafından aktive edilir ve kalsiyum geçişi yavaşlar. Katekolaminlere karşı vasküler yanıt azalır ve destekleyici tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %40'ı tedaviye dirençli şoka uğrar (65,166).

Tedavide, yeterli organ perfüzyonunu sürdürmek için ortalama arteriyel kan basıncına ulaşmak hedeflenir; ancak, katekolaminlere karşı vasküler hiporeaktivitenin gelişmesi alternatif bir vazopressör ajan arayışına yol açmıştır (163). American College of Critical Care Medicine (ACCCM) kılavuzları, vazopressin kullanımını

yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopresörlere rağmen dirençli septik şoklu hastalarda önermektedir (167).

Önceki ACCCM önerileri vazokonstriktörleri ve inotropaları seçmek için sıcak şok (sınırlayıcı nabız, flaş kılcal dolum, sıcak ekstremiteler, geniş nabız basıncı) ile soğuk şok (ipliksi nabız, yavaş kılcal dolum, soğuk ekstremiteler, dar nabız basıncı, benekli görünüm) arasında ayırım yapmıştır. Ancak, hayati bulgular ve klinik değerlendirme, soğuk ve sıcak şok arasında yetersiz bir ayırım yapar ve kalp disfonksiyonu olan çocukları yanlış bir şekilde belirler. Bu nedenle, yeni pediatrik SSC yönergeleri, çocukları sıcak ve soğuk şokta olarak kategorize etmek için klinik parametrelerin kullanılmasına karşı tavsiyede bulunmuştur (168).

2.8.4 Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin norepinefrinin geri alımını azaltması, vasküler tonusu arttırması, beta adrenerjik reseptör sayısını ve miyokardiyal kontraktilite ve vazokonstriksiyona katkıda bulunması olarak gözlenen etkileri sepsis ve septik şoklu hastalarda tedavide yer almasında etkili olmuştur (169,170). En son kılavuzlar, sıvıya dirençli ve katekolamin dirençli septik şoklu hastalar için kortikosteroid kullanımını önermektedir, ancak kortikosteroid uygulamasının mortalite ve yatış süresi üzerindeki etkisi henüz net değildir (167).

Alexandria Üniversitesi'nde prospektif olarak ÇYBÜ'de yapılan bir klinik çalışmada tedavinin farklı basamağında kortikosteroid başlanan hastaların tedaviye yanıtı izlenmiştir. Veriler, tedavi başlangıcında kortikosteroid alan hastalarda, tedavinin üçüncü basamağında kortikosteroid alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa bir şok geri dönüş süresi göstermiştir (171).

2.8.5. İmmünmodülatör Tedaviler

Bağışıklık yetersizliği olan hastalar için replasman tedavisi olarak poliklonal immüoglobulin (IG) preparatı ilk olarak 1952'de, agammaglobulinemisi olan sekiz yaşında bir erkek çocuğunun tekrarlayan enfeksiyonlar ve sepsis nedeniyle "bağışıklık insan serum globulininin deri altı enjeksiyonlarıyla tedavi edilmesiyle kullanıldı (172). Aylık immüoglobulin enjeksiyonları, tedaviden sonra 14 ay boyunca sepsis oluşumuna yol açmadı. Birincil bağışıklık yetersizliği (PID) olan hastaların intravenöz immüoglobulinler (IVIG) ile rutin profilaktik tedavisi 1980'lerde başladı.

Şu anda, IVIG preparatları binlerce sağlıklı donörden toplanan plazmanın bir araya getirilmesiyle yapılır. İmmünoglobulin G (IgG), ticari bir IVIG preparatında bulunan tüm immünoglobulinlerin yaklaşık %90'ını temsil eder (173). Bu preparatlar, çeşitli bakteriyel ve viral antijenlere özgü geniş bir opsonize edici ve nötralize edici antikor yelpazesi içerir. IVIG, humoral bağışıklık yetersizlikleri olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir ancak aynı zamanda otoimmün bozuklukların ve sistemik enflamatuar hastalıkların tedavisi için bir immünomodülatör veya anti-enflamatuar ilaç olarak da kullanılabilir (174,175).

İmmün yanıtın uyarılmasının veya immün sistem bileşenlerinin kullanılmasının, meydana gelen immün düzensizlik ve edinilmiş immünosupresyonu önlemek için uygun bir tedavi olduğu öngörülmektedir. Polivalan intravenöz immünoglobulinler (IVIG), hem proenflamatuar hem de anti-enflamatuar süreçleri etkilemek için uygun bir tedavi olabilir (176,177). IVIG ile adjuvan tedavi, düşük immünoglobulin seviyelerine sahip, refrakter septik şok ve humoral immün yetmezlikli seçilmiş hastalarda da fayda sağlayabilir. Ancak septik şoklu çocuklarda geniş kapsamlı faydaya dair kanıtlar belirsizdir ve rutin kullanım önerilmemektedir (26).

2.8.6 Ventilasyon

Hem invaziv hem de noninvaziv mekanik ventilasyon teknikleri, yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların çoğunun bakımının ayrılmaz bir parçasıdır (178). Oksijenizasyon, sürekli nabız oksimetresi ile izlenmelidir. Yetişkinlerde yapılan çalışmalara dayanarak, septik şok ve hipoksemisi olan çocuklar, oksijen saturasyonunu %94-96 arasında tutmak için gerektiğinde ek oksijenle tedavi edilmelidir. Aksi takdirde, oda havasında nabız oksimetresini bu aralıkta tutabilen hastalar, şiddetli anemileri olmadığı sürece (örneğin, hemoglobin <7 gm/dL) ek oksijen gerektirmez. Devam eden şok, kötüleşen hipoksemi veya PARDS'a ilerleme olan hastalarda, sıklıkla ileri hava yolu desteği (yani noninvaziv veya invaziv ventilasyon) gerekir. Hipoksemi ve hava yollarını koruma yeteneği normal olan, belirgin solunum yetmezliği olmayan ve ilk resüsitasyona yanıt veren çocuklarda noninvaziv mekanik ventilasyon denemesi mantıklıdır. Ancak, tipik olarak ilerleyici laktik asidemi ve uç organ disfonksiyonu ile gösterilen, refrakter şoktan kaynaklanan yüksek metabolik asizodu olan çocuklarda, belirgin hipoksemik veya hiperkarbik solunum yetmezliğinden önce erken entübasyon ve mekanik ventilasyon, sistemik oksijen

iletimindeki eksiklikleri hafifletmeye yardımcı olabilir (26). Kılavuzlar hava yolu yönetimini özel olarak önermese de sıvıya dirençli ve katekolaminlere dirençli şoku olan çocuklar için elektif entübasyon düşünülmelidir (26). Klinik olmasa bile septik şokta izlenen hastalarda laktik asidemi ve son organ disfonksiyonuna bağlı olarak meydana gelen yüksek metabolik yükün kısmen de olsa erken invaziv mekanik ventilasyon ile azaltılabileceği bilinmektedir (178,179).

Yurtseven ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı bir çalışmada solunum yetmezliği entübasyon için en sık görülen endikasyondur (%42), bunu status epileptikus (%26) ve sepsis-şok (%16) izliyordu. Mortalite uzun süreli göğüs kompresyonuyla (10 dakikadan fazla) ilişkiliydi. Kötü sonuçlar sepsis-şok ve kalp hastalıklarıyla ilişkiliydi; ancak status epileptikus daha iyi sonuçlar ile ilişkiliydi.

2.8.7 Ekstrakorporeal Tedaviler

Diğer yardımcı tedavilerle birlikte, ekstrakorporeal yaşam desteği (ECLS), renal replasman tedavisi (RRT) ve plazma değişimi (PE) dahil olmak üzere pediatrik sepsis için ekstrakorporeal tedavilerin etkinliği son birkaç yıldır araştırılmaktadır.

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ve RRT gibi ekstrakorporeal terapiler (ET'ler) ortaya çıktıkları günden bu yana dünya çapında daha yaygın olarak kullanılabilir hale gelmiştir. Pediatrik akut solunum sıkıntısı sendromu için ECMO ve böbrek yetmezliği için RRT son on yılda tedavi standartları haline gelmiştir (180).

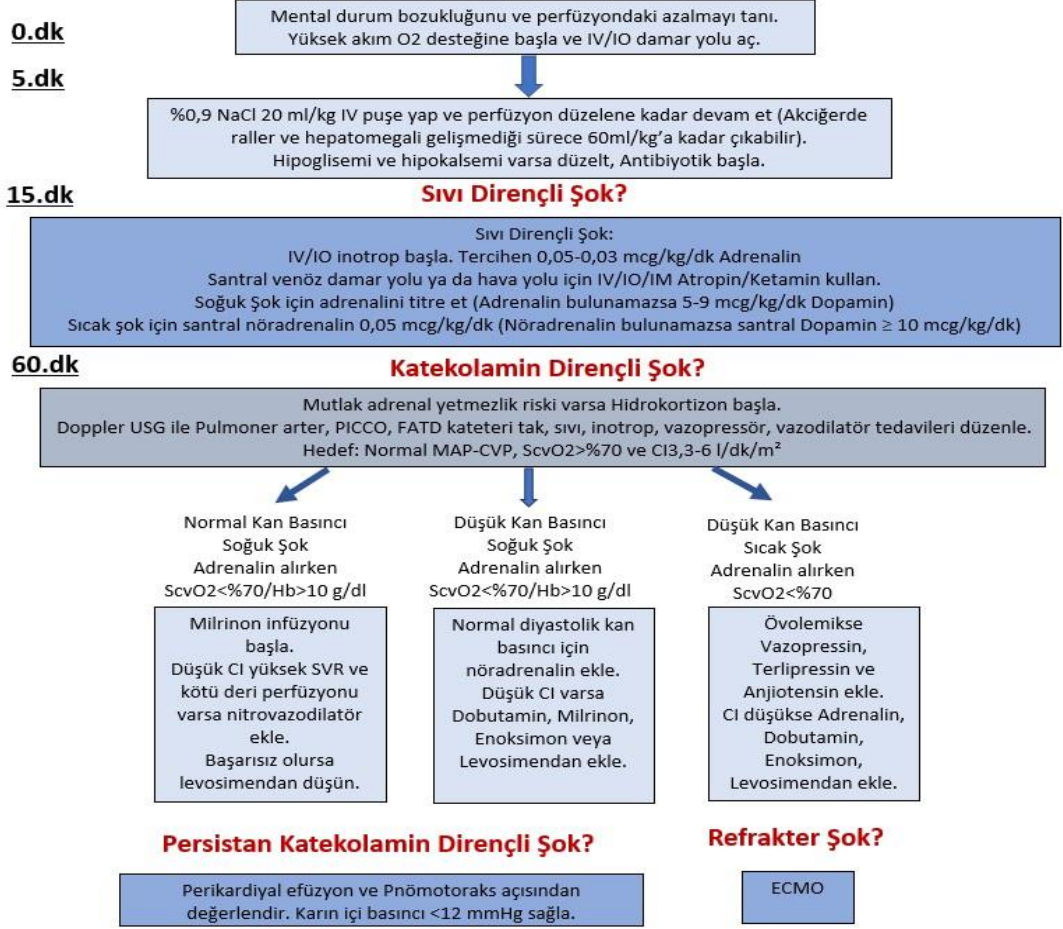
Bağışıklık tepkisinin düzensizliğinin artık çoklu organ disfonksiyonunda önemli bir faktör olduğu kabul edilmektedir, ancak enflamasyon için tedavimiz etkisiz kalmaktadır. Kan kompartımanında sitokin azaltımının sepsiste mortaliteyi azaltabileceği on yıldan uzun süredir savunulmaktadır. Yıllar içinde, sitokinler ve kemokinler gibi enflamatuar mediatörlerin dolaşımdaki seviyelerini, tamamlayıcı sistemi ve pıhtılaşma sisteminin faktörlerini etkilemek amacıyla birden fazla ekstrakorporeal teknik geliştirilmiştir. Bunlara yüksek hacimli hemofiltrasyon, yüksek kesme membranlarının kullanımı ve eşleştirilmiş plazma filtrasyon adsorpsiyonu ve polimiksin-B kolonu gibi adsorpsiyona dayalı sistemler dahildir (181). Sepsis ve septik şok daha önce ECMO için kontrendikasyon olarak kabul ediliyordu. Ancak, daha yeni veriler ECMO alan hastalarda hastaneden taburcu olma şansının pediatrik refrakter

septik şokta %50'ye, neonatal refrakter septik şokta ise %80'e yaklaştığını göstermektedir (156).

ECMO'ya ihtiyaç duyan sepsisli çocukların sağkalım oranları 2020 yılında yapılan bir çalışmada %59'du. Yenidoğanların sağkalım oranları ise %79 oran ile daha yüksekti; gram pozitif organizmalar ECMO'ya ihtiyaç duyan çocuklarda en sık görülen enfeksiyonlardandı (182).

Terapötik plazma değişimi, plazmayı tam kandan ayırmayı ve plazmadan büyük molekül ağırlıklı maddeleri çıkarmayı içeren başka bir ekstrakorporeal prosedürdür. Bu ayırmadan sonra plazma atılır ve taze dondurulmuş plazma veya albümin ile değiştirilir (183). TPE, enflamatuar ve anti-fibrinolitik medyatörleri azaltarak ve antikoagülan proteinleri ve faktörleri yenileyerek hemostazı düzelterek organ fonksiyonunu iyileştirebilir (184). Literatürde, çocuklarda TPE, trombositopeni ilişkili çoklu organ yetmezliği (TAMOF) olan şiddetli sepsis hastalarında 28 günlük sağkalımı iyileştirmiştir (185,186).

2.8.8 Pediatrik Septik Şok Tedavi Protokolü



Şekil 1: Septik Şok Tedavi Protokolü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tek merkezli ve retrospektif olan bu çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurul onayı alınarak hastanemiz çocuk yoğun bakım ünitesinde 1 Ocak 2020 ve 1 Ekim 2023 tarihleri arasında sepsis tanısı ile yatan hastaların nötrofil lenfosit oranlarının prognoza etkisinin araştırılması planlandı.

Hastalar hastanemiz kayıt sisteminden ve mikrobiyoloji laboratuvarı kayıtlarından belirlendi. Bu amaçla belirtilen tarihler arasında yatan hastalar Phoenix sepsis skoruna göre değerlendirilerek 57 sepsis tanılı, 52 septik şok tanılı hasta çalışmamıza dahil edildi. Aynı zaman diliminde ünitemizde yatışı bulunan ve sepsis tanısı almayan 40 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil oldu.

Çalışmamızın dışlama kriterleri:

- 28 günden küçük ve 18 yaştan büyük olmak
- Kemoterapi alan hemato-onkolojik hastalar,
- İmmünsüpresif hastalar,
- Verilerinde eksiklik olan hastalar

Bu kriterlere uyan toplam 27 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların dosyalarından ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Altiva Web veri tabanında bulunan epikrizlerden ve günlük gözlem notlarından elde edilen hastalarımıza ait demografik özellikleri, eşlik eden anomali/hastalık durumu, yatış nedenleri, sepsis anındaki klinik özelliklerine ulaşıldı. Hastaların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, komorbid hastalık durumu, ventilasyon desteği ihtiyacı ve kaç gün gerektiği, yatış süresi kaydedildi. Tanı anındaki vital bulguları (kalp tepe atımı, SpO₂, solunum sayısı, tansiyon), bilinç durumu, 1.-3.-5. gün hemogram (beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı, absolü lenfosit sayısı, trombosit sayısı) ve CRP, PRC, kan biyokimyası (üre azotu, kreatinin, transaminazlar, kreatinin kinaz, laktat dehidrogenaz), koagülasyon parametreleri (D-dimer, fibrinojen, INR), venöz kan gazı (pH, pCO₂, laktat, baz açığı), steril örneklerdeki kültür üremeleri, inotrop kullanıma durumu, renal replasman tedavisi gerekliliği, kan ürünü kullanımı kaydedildi.

3.2 ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ

Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan 19.04.2023 tarihinde 2011-KAEK-25 2023/04-08 protokol kodu ile onay alınmıştır.

3.3 ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmamızın tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı veya diğer çıkar çatışma ihtimali ve ilişki alanı yoktur.

3.4 ÇALIŞMA TASARIMI VE BENZERLİK ORANI

Tez çalışmamızın tasarımı; STARD kılavuzuna uygun hazırlanmıştır.

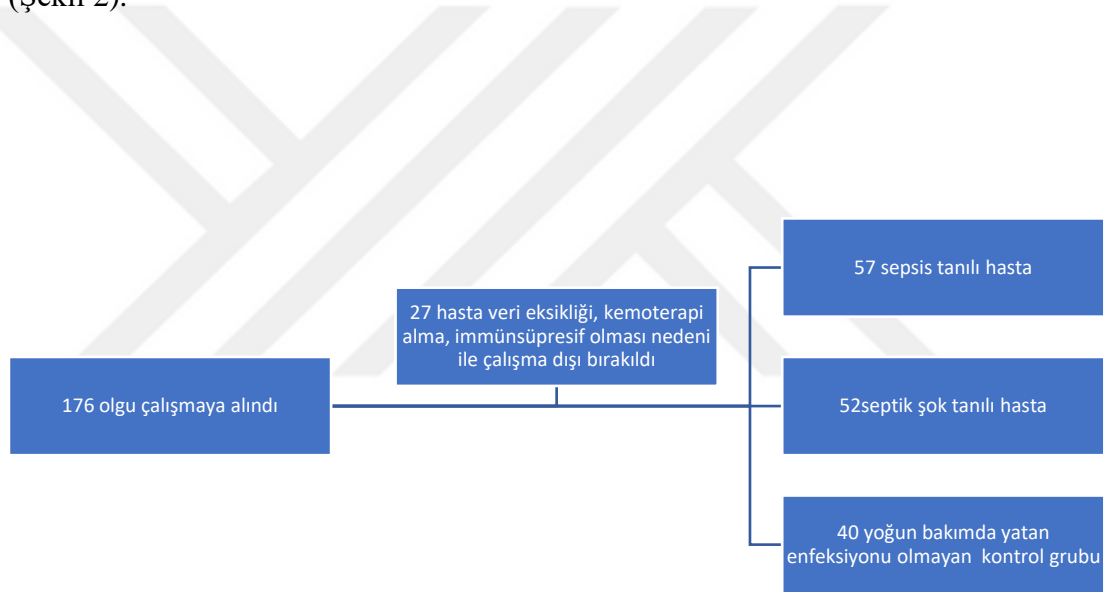
Üniversitemiz tez yazım kılavuzu 1.4. maddeye uygun olarak Turnitin®, LLC (2020) programı kullanılarak oluşturulan orjinallik raporunda çalışmamızın benzerlik oranı %17 ile kılavuz önerisi olan %25'in altında saptanmıştır.

3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM SPSS (Windows için Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi, Sürüm 21.0, Armonk, NY, IBM Corp.) paket programı ile sağlandı. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak yapıldı. Değerlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılım değişkenler için ortalama ve standart sapmalar olarak, normal dağılıma uymayan veriler için ortanca ve minimum-maksimum olarak verildi. Kategorik verilen karşılaştırılmasında yerine göre Pearson's Chi-Square testi yerine göre Fisher's Exact testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal verilerin karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma uymayan sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizlerinde yerine göre Pearson korelasyon analizi yerine göre Spearman korelasyon analizi analizleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

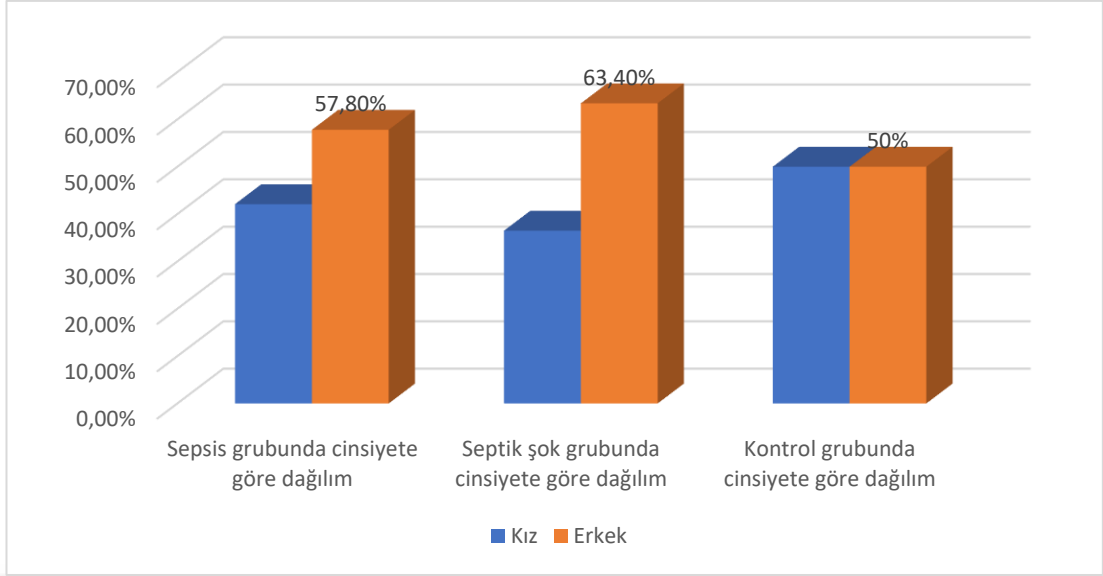
4. BULGULAR

Çalışmamız 1 Ocak 2020 ve 1 Ekim 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk yoğun bakım ünitesinde yürütülmüştür. Belirtilen tarihler arasında ÇYBÜ’de 3043 hasta takip edilmiştir. Bunlardan 176 tanesi Phoenix sepsis skorlamasına göre sepsis ve septik şok tanıları ile izlenmiştir. Takip edilen süreçte 27 tanesi veri eksikliği, immünsüpresif tedavi alma, hemato-onkolojik tanı alma nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak çalışma grubu 57 sepsis tanılı, 52 septik şok tanılı olmak üzere toplam 109 olgu ve kontrol grubu 40 olgu olmak üzere toplam 149 olgu olarak çalışmamız yapılmıştır (Şekil 2).



Şekil 2: Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Olguların cinsiyet dağılımı hasta grubunda sepsis tanılı hastaların 33’ü (%57,9) erkek, 24’ü (%42,1) kız; septik şok tanılı hastaların 33’ü (%63,5) erkek, 19’u (%36,5) kız ve kontrol grubunda ise 20’si (%50) erkek, 20’si (%50) kız idi (Şekil 3). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.



Şekil 3: Kontrol Grubu ve Hasta Gruplarının Cinsiyet Dağılımı

Gruplar arasında yaş dağılımı, ÇYBÜ’de yatış süresi ve solunum verileri ile takip edilmeleri arasındaki istatistiksel veriler Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Çalışma Grubu ve Kontrol Grubu Sayısal Verilerinin İstatistiksel Karşılaştırılması

Grup	Kontrol	Sepsis	Septik Şok	P	p1	p2	p3
Yaş	109.05 ± 65.45	55.46 ± 62.98	76.27 ± 68.37	<0.001(k)	<0.001	0.037	0.299
	111.5 (6 - 204)	24 (1 - 204)	54 (1 - 204)				
Yattığı gün sayısı	2.13 ± 1.62	29.74 ± 24.8	22.9 ± 26.46	<0.001(k)	<0.001	<0.001	0.048
	2 (1 - 10)	20 (2 - 81)	10.5 (1 - 94)				
YANK*	0.05 ± 0.32	2.47 ± 3.68	2.49 ± 5.18	<0.001(k)	<0.001	0.002	0.456
	0 (0 - 2)	1 (0 - 17)	0 (0 - 25)				
Mekanik Ventilator	0.1 ± 0.63	26.14 ± 26.14	18.61 ± 22.96	<0.001(k)	<0.001	<0.001	0.99
	0 (0 - 4)	16.5 (0 - 81)	4 (0 - 80)				

Stats: Mean ± SD/Median (Min–Max), (k) Kruskal Wallis Test

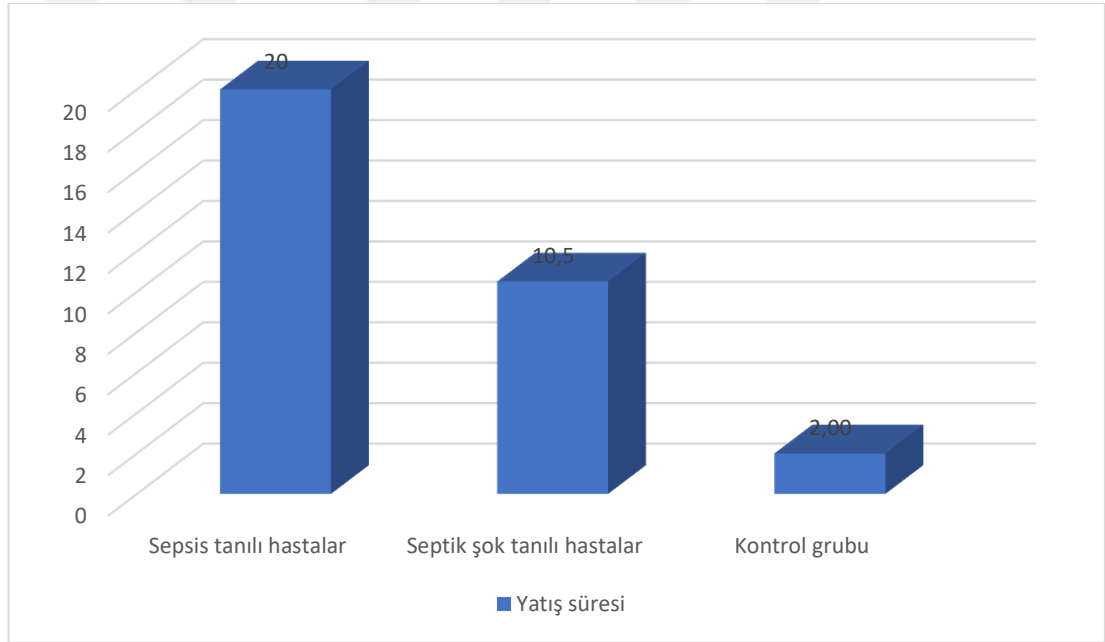
p1: Kontrol vs. Sepsis, p2: Kontrol vs. Septik, p3: Sepsis vs Septik Şok

*Yüksek Akımlı Nazal Kanül

Sepsis grubunun yaş ortancası 24 ay olduğu, minimum 1 ay ile maksimum 204 ay arası yaş grubundaki hastaların hastanemize başvurdukları görüldü. Septik şok

grubunun ise yaş ortancasının 54 ay olduğu, minimum 1 ay ile maksimum 204 ay arası yaş grubundaki hastaların hastanemize başvurdukları görüldü. Kontrol grubunun yaş ortancasının 111,5 ay olduğu, minimum 6 ay ile maksimum 204 ay arası yaş grubundaki hastalardan oluştuğu gözlemlendi. Yaşa göre değerlendirildiğinde kontrol grubunun çalışma grubuna göre büyük olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Sepsis grubunda yer alan hastaların ortalama ÇYBÜ’de yatış süresi 20 gün, septik şok grubunda yer alan hastaların ortalama ÇYBÜ’de yatış süresi 10,5 gün olup her iki grubun da kontrol grubuna göre ÇYBÜ’de yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Sepsis grubunda septik şok grubuna göre yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.



Şekil 4: Kontrol Grubu ve Hasta Gruplarının ÇYBÜ’de Yatış Süresinin Karşılaştırılması

Solunum desteği ihtiyacına göre hastalar karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre çalışma grubunda hastaların daha uzun süre destek ihtiyacı olduğu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Sepsis ve septik şok grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Kontrol ve çalışma grubunun özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4: Kontrol ve Hasta Grubunun Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Grup	Kontrol	Sepsis	Septik	p	
Geliş Yeri	Acil	30 (46.2%) †	15 (23.1%) †	20 (30.80%)	<0.001**
	Ameliyathane	1 (20.0%)	2 (40.0%)	2 (40.00%)	
	Dis_Merkez	9 (28.1%)	11 (34.4%)	12 (37.50%)	
	Servis	0 (0.0%) †	29 (61.7%) †	18 (38.30%)	
	1-3 Ay	0 (0.0%)	9 (64.3%)	5 (35.70%)	
Yaş Grup	3-6 Ay	1 (20.0%)	3 (60.0%)	1 (20.00%)	0.062**
	6-12 Ay	2 (16.7%)	6 (50.0%)	4 (33.30%)	
	1-5 Yaş	11 (21.6%)	21 (41.2%)	19 (37.30%)	
	5-10 Yaş	6 (31.6%)	4 (21.1%)	9 (47.40%)	
	10-15 Yaş	11 (36.7%)	10 (33.3%)	9 (30.00%)	
	>15 Yaş	9 (52.9%)	3 (17.6%)	5 (29.40%)	
	Ateş	0 (0.0%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	
Yatış Nedeni	Diğer	26 (76.5%) †	1 (2.9%) †	7 (20.6%)	<0.001**
	GİS***	0 (0.0%) †	11 (50.0%)	11 (50.0%)	
	Nörolojik	0 (0.0%)	8 (57.1%)	6 (42.9%)	
	Üriner	0 (0.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)	
	Solunum	0 (0.0%) †	28 (56.0%) †	22 (44.0%)	
Kororbide	Travma	14 (82.4%) †	2 (11.8%)	1 (5.9%)	<0.001**
	Var	23 (21.9%)	44 (41.9%)	38 (36.1%) †	
	Yok	17 (38.6%)	13 (29.5%)	14 (31.8%)	
Taburculuk	Sağ	40 (100%)	39 (68.4%)	18 (36.4%)	<0.001**
	Ex	0 (0%) †	18 (34.16%)	34 (65.4%) †	

Stats: n (%), p* Pearson Chi-Squared Test, p** Fisher Exact Test

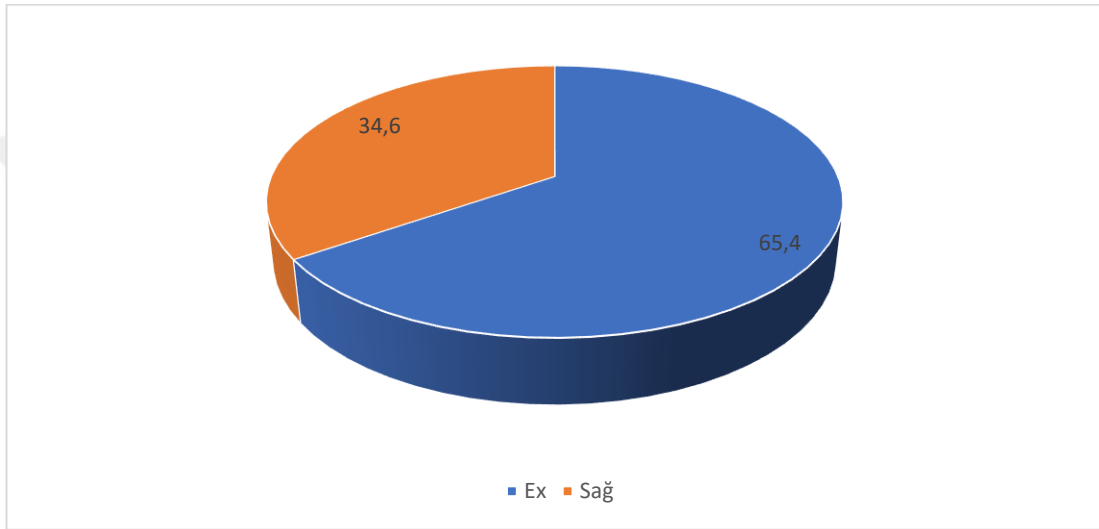
***Gastrointestinal Sistem

Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş aralıklarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Yatış nedeni göz önüne alındığında sepsis ve septik şok tanılı hastaların solunum sistemi ile ilgili problemlerden yatış oranı diğer nedenlere göre daha yüksek bulunurken istatistiksel olarak sepsis grubunda bu oran anlamlı yüksek görüldü.

Her grupta komorbid hastalıkların eşlik etme oranı yarıdan fazla iken, komorbid hastalıklar açısından gruplandırıldığında nörolojik komorbiditesi olan sepsis tanımlı hastalar kontrol grubu ve septik şok grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Taburculuk durumları ise septik şok tanımlı hastalar arasında 34 hasta (%65,4) ex olmuştur. Bu oran hem kontrol grubuna göre hem de sepsis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görüldü ($p < 0,001$).



Şekil 5: Septik Şok Tanımlı Hastaların Sağ Kalım Oranı

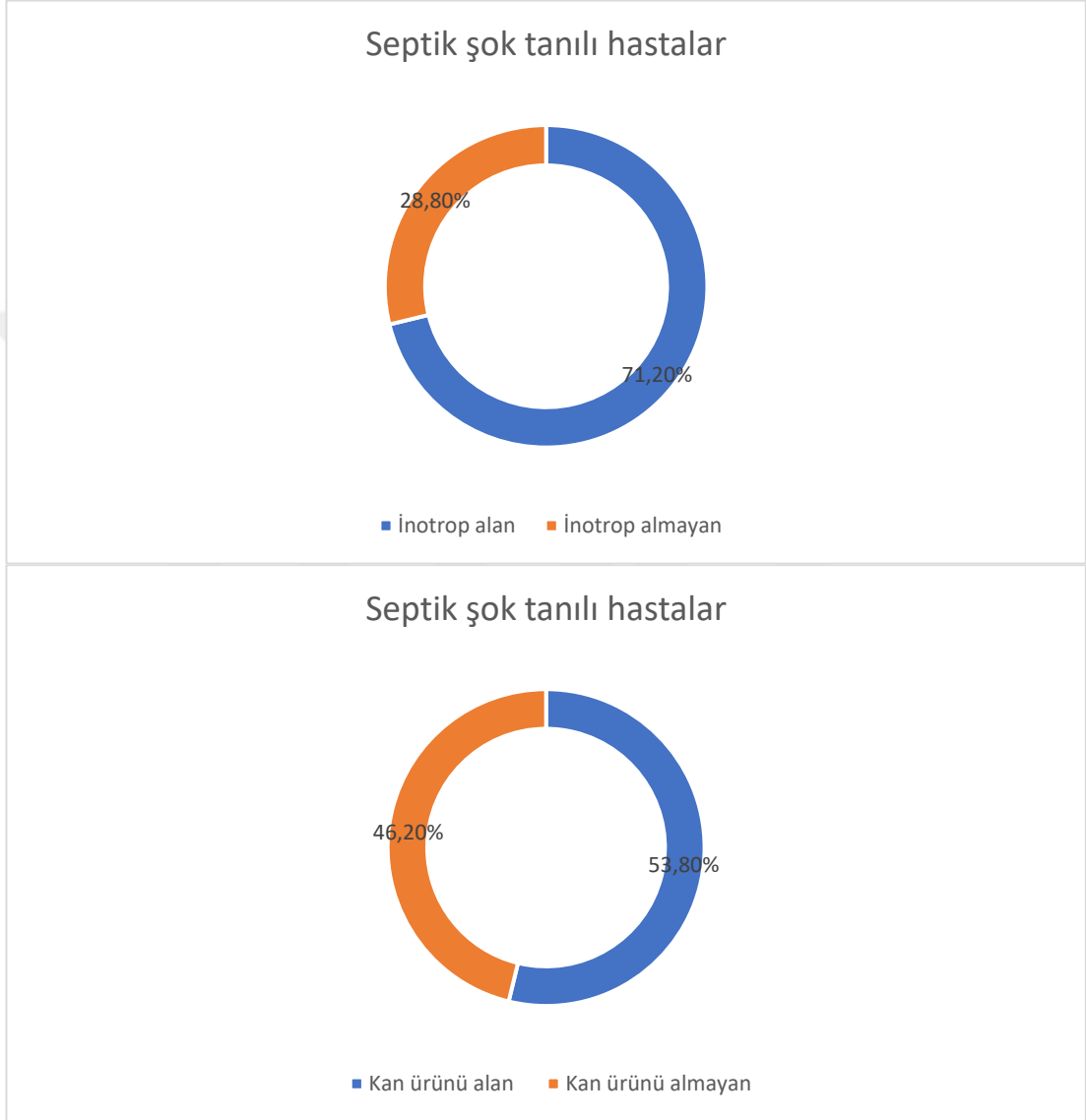
Sepsis ve septik şok tanımlı hastalar inotrop kullanma, diyaliz ihtiyacı ve kan ürünü almaları açısından karşılaştırılmıştır. Veriler Tablo 5’te sunulmuştur.

Tablo 5: Kontrol ve Hasta Gruplarının İnotrop Kullanma, Kan Ürünü ve Diyaliz İhtiyacı ve Kültür Üremeleri Açısından Değerlendirilmesi

Grup		Sepsis	Septik	p
Kan ürünü	Almadı	43 (76.8%) †	24 (46.2%) †	0.002*
	Aldı	13 (23.2%) †	28 (53.8%) †	
İnotrop	Almadı	57 (100%) †	15 (28.8%) †	0.002*
	Aldı	0 (0%) †	37 (71.2%) †	
Diyaliz	Almadı	50 (87.7%)	38 (73.1%)	0.09*
	Aldı	7 (12.3%)	14 (26.9%)	

Stats: n (%), p* Pearson Chi-Squared Test, p** Fisher Exact Test

Septik şok tanılı hastaların 28'i (%53,8), sepsis tanılı hastaların 13'ü (%23,2) kan ürünü aldı. Septik şok tanılı hastaların 37'sinin (71,2) inotrop ihtiyacı oldu. Her iki değişkenin septik şok tanılı hastalarda kullanılma oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,002).



Şekil 6: Septik Şok Tanılı Hastaların İnotrop Kullanımı ve Kan Ürünü Alma Oranları

Septik şok tanılı hastaların sepsis tanılı hastalara göre diyaliz ihtiyacı oranı daha fazla olsa da bu oran istatistiksel olarak anlam ifade etmedi.

Sepsis ve septik şok tanılı hastaların kan ve vücut sıvılarının mikrobiyolojik incelemesi Tablo 6'da sunulmuştur.

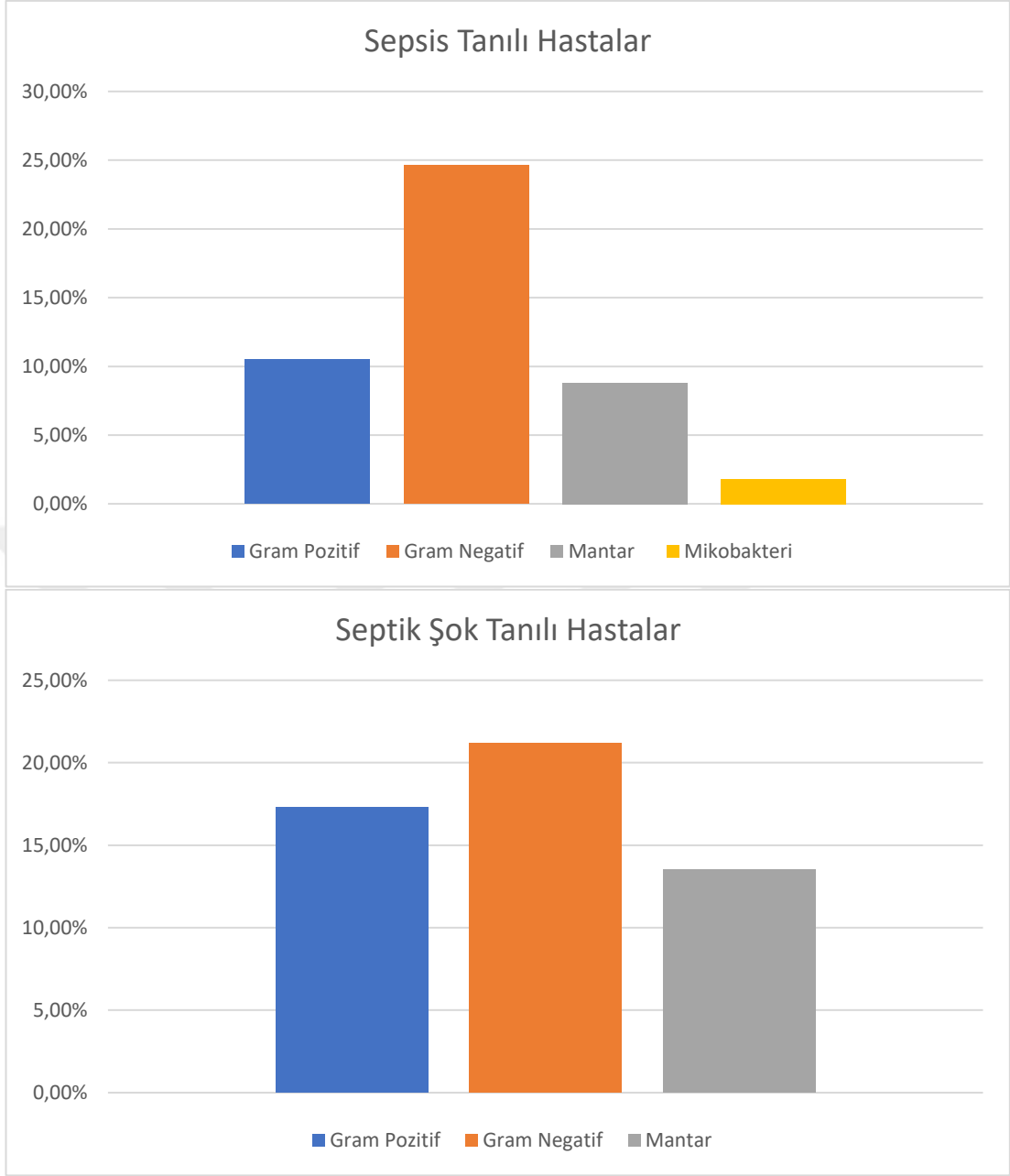
Tablo 6: Sepsis ve Septik Şok Tanılı Hastaların Kültür Üremelerinin Değerlendirilmesi

Grup		Sepsis	Septik şok	p
Üreme	Beyin omurilik sıvısı (BOS)	1 (1.8%)	2 (3.8%)	0.764**
	Diğer	1 (1.8%)	2 (3.8%)	
	İdrar	5 (8.8%)	2 (3.8%)	
	Kan	15 (26.3%)	18 (34.6%)	
	Trakeal aspirat (TAS)	4 (7.0%)	3 (5.8%)	
	Yok	31 (54.4%)	25 (48.1%)	
	Gram_Negatif	14 (24.6%)	9 (17.3%)	
Kültür	Gram_Pozitif	6 (10.5%)	11 (21.2%)	0.358**
	Mantar	5 (8.8%)	7 (13.5%)	
	Micobakterium	1 (1.8%)	0 (0.0%)	
	Yok	31 (54.4%)	25 (48.1%)	

Stats: n (%), p* Pearson Chi-Squared Test, p** Fisher Exact Test

Hastaların yaklaşık yarısında etken kültürde üretilmedi. Üremeler her iki grupta da kan kültüründe oldu. Ancak kültür üremeleri açısından sepsis ve septik şok tanılı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Septik şok ve sepsis tanılı hastalarda kültürde üreyen mikroorganizmaların dağılımı Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7: Septik Şok ve Sepsis Tanılı Hastalarda Kültürde Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı

Tablo 7: Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Grup	Kontrol (40)	Sepsis (57)	Septik (52)	P-value	p1	p2	p3
ALT	25.18 ± 42.62	61.81 ± 91.87	273.53 ± 689.12	<0.001	0.004	<0.001	0.06
	14 (7 - 219)	24 (6 - 409)	46 (6 - 3697)				
AST	37.23 ± 58.67	97.23 ± 149.99	476.75 ± 992.23	<0.001	<0.001	<0.001	0.012
	21 (6 - 325)	41 (3 - 870)	84.5 (0 - 4234)				
CK	287.53 ± 746.39	389.77 ± 707.99	3208.8 ± 12280.73	<0.001	0.686	<0.001	0.002
	68 (29 - 4265)	133.5 (10 - 3413)	334 (16 - 73365)				
D-dimer	1.06 ± 2.19	7.97 ± 13.05	25.86 ± 112.93	<0.001	<0.001	<0.001	0.359
	0.56 (0.19 - 14)	2.68 (0.4 - 70)	4.75 (0.75 - 754)				
INR	1.05 ± 0.17	1.2 ± 0.29	1.78 ± 0.94	<0.001	0.089	<0.001	<0.001
	1.02 (0.8 - 1.6)	1.11 (0.89 - 2.33)	1.54 (0.89 - 6)				
K	4.37 ± 0.94	4.13 ± 0.81	4.71 ± 1.81	0.588	0.99	0.99	0.99
	4.2 (2.9 - 9)	4 (2.4 - 5.6)	4.05 (2.2 - 10)				
Kreatinin	0.75 ± 0.53	0.58 ± 0.6	1.27 ± 1.29	<0.001	0.002	0.99	<0.001
	0.64 (0.29 - 2.92)	0.38 (0.11 - 3)	0.83 (0.07 - 6.6)				
Laktat	1.21 ± 0.44	2.29 ± 1.04	8.25 ± 5.54	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
	1.02 (0.7 - 3)	2.05 (0.4 - 4)	6.25 (1 - 25)				
LDH	347.75 ± 287.12	551.86 ± 367.95	1163.58 ± 2168.25	<0.001	<0.001	<0.001	0.08
	253.5 (103 - 1750)	445 (100 - 2254)	592.5 (185 - 14025)				
Na	131.83 ± 16.09	137.19 ± 7.22	137.52 ± 17.23	0.005	0.095	0.003	0.616
	134.5 (38 - 147)	136 (122 - 162)	138.5 (37 - 172)				
Prokalsitonin	0.45 ± 1.27	4.78 ± 12.3	23.51 ± 31.66	<0.001	0.002	<0.001	0.004
	0.1 (0.01 - 6.08)	0.52 (0.03 - 64)	7.59 (0.04 - 100)				

Stats: Mean ± SD/Median (Min–Max), (k) Kruskal Wallis Test

p1: Kontrol vs. Sepsis, p2:Kontrol vs. Septik, p3: Sepsis vs Septik

AST, ALT, LDH, laktat ve prokalsitonin kontrol grubunda sepsis ve septik şok tanımlı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. ALT ve LDH dışında hepsi septik şok tanımlı hastalarda sepsis tanımlı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p < 0,001$).

CK ve Inr değeri septik şok tanımlı hastalarda her iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla $p = 0,002$ ve $p < 0,001$). D-dimer kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı düşüktü ancak sepsis ve septik şoku ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kreatinin değerinin yüksekliği septik şok grubunda sepsis tanımlı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. PCT değerinin yüksekliği kontrol grubuna göre sepsis ve septik şok grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Septik şok grubunda da sepsis tanımlı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Hastalardan 1., 3. Ve 5. günlerde seri ölçümler ile bakılan tam kan sayımı ve CRP değerlerinin karşılaştırılması Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: 1-3-5. Günlerde ölçülen Tam Kan Sayısı ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

Grup	Kontrol	Sepsis	Septik	P-value	p1	p2	p3
CRP 1. Gün	11.04 ± 20.8	64.26 ± 79.14	58.02 ± 72.51	<0.001	<0.001	0.001	0.99
	3.3 (2.8 - 114)	31 (3 - 401)	18 (2 - 314)				
CRP 3. Gün	18.55 ± 21.44	82.67 ± 65.76	104.75 ± 88.36	0.001	0.002	<0.001	0.99
	9 (3 - 72)	63.5 (3 - 268)	98 (2.86 - 333)				
CRP 5. Gün	54.25 ± 63.99	63.84 ± 53.26	110.18 ± 90.16	0.08	0.99	0.99	0.081
	54.25 (9 - 99.5)	42.5 (3 - 194)	83 (3 - 323)				
Lenfosit 1. Gün	6.44 ± 7.07	4.01 ± 3.98	3.85 ± 5.7	0.009	0.153	0.007	0.623
	3.75 (0.13 - 30)	2.4 (0.2 - 18)	2.25 (0.1 - 37)				
Lenfosit 3. Gün	2.82 ± 2.14	3.1 ± 1.83	3.04 ± 3.33	0.226	0.99	0.99	0.266
	2.29 (1.2 - 8.9)	2.85 (0.22 - 8.6)	2 (0.27 - 17.8)				
Lenfosit 5. Gün	1.63 ± 0.45	3.38 ± 2.0	2.26 ± 1.7	0.012	0.506	0.99	0.016
	1.63 (1.31 - 1.94)	3.16 (0.61 - 10)	1.9 (0.11 - 8.2)				
Nötrofil 1. Gün	7.45 ± 4.9	13.27 ± 7.63	12.47 ± 9.39	<0.001	<0.001	0.008	0.976
	6.1 (1.23 - 19.8)	12 (1 - 34.21)	11.03 (0.57 - 56.21)				
Nötrofil 3. Gün	4.88 ± 2.25	9.36 ± 6.01	13.66 ± 13.21	0.002	0.024	0.001	0.407
	4.27 (2.8 - 11.16)	7.41 (1.6 - 27.8)	11.25 (1.3 - 76.92)				
Nötrofil 5. Gün	5.29 ± 6.1	9.76 ± 6.19	12.33 ± 15.52	0.568	0.955	0.99	0.99
	5.29 (0.97 - 9.6)	8.04 (0.18 - 27)	7.75 (1 - 77.86)				
Nötrofil/Lenfosit 1. Gün (NLO 1. Gün)	2.88 ± 5.95	9.9 ± 22.91	9.58 ± 11.54	<0.001	<0.001	<0.001	0.99
	1.93 (0.1 - 38.62)	4.52 (0.09 - 167.8)	5.54 (0.04 - 49)				
Nötrofil/Lenfosit 3. Gün (NLO 3. Gün)	2.26 ± 1.31	4.16 ± 4.24	7.49 ± 7.07	0.001	0.434	0.003	0.011
	2.21 (0.51 - 4.69)	2.43 (0.84 - 26.09)	4.63 (0.07 - 32.88)				
Nötrofil/Lenfosit 5. Gün (NLO 5. Gün)	2.84 ± 2.98	3.61 ± 2.52	7.03 ± 6.76	0.096	0.99	0.804	0.125
	2.84 (0.74 - 4.95)	3.58 (0.25 - 13.3)	3.88 (0.34 - 27.09)				
Trombosit 1. Gün	340.08 ± 113.89	347.51 ± 205.76	262.83 ± 190.74	0.012	0.99	0.02	0.056
	343 (97 - 573)	347 (22 - 748)	242 (3 - 1068)				
Trombosit 3. Gün	289.09 ± 118.28	239.85 ± 170.39	212.34 ± 148.49	0.235	0.626	0.271	0.99
	248 (143 - 563)	247 (8 - 911)	188 (9 - 567)				
Trombosit 5. Gün	133.0 ± 65.05	260.06 ± 200.71	165.13 ± 146.66	0.071	0.99	0.99	0.073
	133 (87 - 179)	233 (13 - 859)	100 (4 - 556)				
Lökosit (WBC) 1. Gün	15.13 ± 9.2	19.23 ± 8.22	17.69 ± 11.26	0.035	0.031	0.659	0.468
	12.88 (4.16 - 44.2)	18.72 (4.57 - 37.3)	15.13 (2.18 - 62.31)				
Lökosit (WBC) 3. Gün	8.41 ± 3.41	14.26 ± 7.68	18.07 ± 14.96	0.006	0.025	0.004	0.902
	7.63 (4.85 - 14.78)	12.71 (2.1 - 35.84)	16.09 (1.41 - 88.3)				
Lökosit (WBC) 5. Gün	7.73 ± 7.1	13.96 ± 7.9	15.65 ± 16.87	0.442	0.854	0.99	0.99
	7.73 (2.71 - 12.75)	12.47 (0.28 - 33.64)	10.77 (3.07 - 86.23)				

Stats: Mean ± SD/Median (Min–Max), (k) Kruskal Wallis Test
p1: Kontrol vs. Sepsis, p2:Kontrol vs. Septik, p3: Sepsis vs Septik

Crp 1. Ve 3. gün değerlerinin kontrol grubunda sepsis ve septik şok tanımlı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü ($p < 0,001$). Fakat sepsis ve septik şok tanımlı hastalar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Nötrofil lenfosit oranının (NLO) 1. gün sepsis ve septik şok tanımlı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. NLO 3. gün değerinin septik şok grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. NLO 5. Gün değeri için ise hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Nötrofil lenfosit oranının 1-3-5. günlerdeki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmedi, analiz sonuçları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Nlo 1-3-5. Günler Arası Değişiminin İstatistiksel Analizi

Grup	Kontrol	Sepsis	Septik	P-value	p1	p2	p3
NLO 1-3. gün değişimi	-0.63 ± 1.65	4.93 ± 23.12	1.61 ± 9.03	0.083	0.105	0.668	0.609
	-0.52 (-4.53 - 2.21)	1.09 (-24.49 - 164.35)	0.21 (-11.61 - 35.93)				
NLO 1-5. gün değişimi	-1.71 ± 4.43	2.81 ± 5.76	1.25 ± 8.0	0.513	0.826	0.99	0.99
	-1.71 (-4.84 - 1.42)	0.68 (-3.3 - 21.53)	1.6 (-20.39 - 24.79)				
NLO 3-5. gün değişimi	0.38 ± 0.99	0.84 ± 4.47	0.68 ± 6.86	0.992	0.99	0.99	0.99
	0.38 (-0.32 - 1.08)	0.67 (-6.3 - 24.93)	0.52 (-17.92 - 20.76)				

Stats: Mean ± SD/Median (Min–Max), (k) Kruskal Wallis Test - (a) Anova F-test
p1: Kontrol vs. Sepsis, p2: Kontrol vs. Septik, p3: Sepsis vs Septik

Septik şokta NLO tanısal değerini hesaplamak için ROC eğrisi analizi yapıldı (Şekil 6). Septik şok varlığını öngörmek için NLO'nun optimum kesim değeri >5.46 'dır. Duyarlılık değeri %51,9 ve özgüllük değeri %61,4 olarak elde edilmiştir. Eğri altında kalan alan (AUC) 0,53'tür.

Mortalite varlığını tespit etmede NLO değerini hesaplamak için ROC eğrisi analizi yapıldı. Mortalite varlığını öngörmekte NLO için optimum kesim değeri $>12,16$ 'dır. Duyarlılık değeri %26,9 ve özgüllük değeri %86 olarak elde edilmiştir. Eğri altında kalan alan (AUC) 0,53'tür.

Tablo 10: NLO Septik Şoku Öngörmede Kesme Değeri

Variable	AUC (%95 CI)	Sensitivity	Specificity	Threshold
NLO 1. gün	0.535 [0.425-0.645]	0,519	0,614	5,46

*: Nötrofil lenfosit oranı

Tablo 11: NLO Mortaliteyi Öngörmede Kesme Değeri

Variable	AUC (%95 CI)	Sensitivity	Specificity	Threshold
NLO 1. gün	0.535 [0.425-0.646]	0,269	0,86	12,16

*: Nötrofil lenfosit oranı

CRP, PRC ve NLO arasında korelasyon analizi Tablo 12’da verilmiştir.

Tablo 12: CRP, PRC ve NLO Arasında Korelasyon Analizi

Parametre	CRP		NLO		PCT	
	r	p*	r	p*	r	p*
CRP	1	<0.001	0.01	0.919	0.275	0.02
NLO	0.01	0.919	1	<0.001	-0.143	0.227
PCT	0.275	0.02	-0.143	0.227	1	<0.001

Not: Spearman's Correlation Test
(r) için genel kabul görmüş yorumlar; **0 – 0.199** Çok Zayıf, **0.2 – 0.399** Zayıf, **0.4 – 0.499** Orta, **0.5 – 0.799** Kuvvetli, **0.8 - 1** Çok Kuvvetli

CRP, prokalsitonin ve NLO değerlerinin birbirleri ile olan korelasyonları incelendiğinde CRP ve PCT arasında pozitif yönlü zayıf bir korelasyon olduğu görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Sepsis, konakçının enfeksiyona verdiği yıkıcı yanıtta kaynaklanan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve her yıl dünya çapında milyonlarca insanı etkilemektedir (136). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 1,7 milyondan fazla kişi sepsis tanısı almaktadır. Dünya çapında ise sepsis her yıl 47 ile 50 milyon insanı etkilemektedir ve en az 11 milyon kişi sepsisten ölmektedir. Kısaca her 2,8 saniyede yaklaşık bir sepsise bağlı ölüm meydana gelmektedir. Sepsisin nüfusun büyük bir bölümünü ciddi şekilde etkilediği göz önüne alındığında, bu yıkıcı hastalıkla mücadele etmek için iyileştirmelere ihtiyaç vardır. Bir enfeksiyon meydana geldiğinde, bağışıklık sistemi harekete geçer ve patojeni bastırmaya çalışır. Bununla birlikte, bağışıklık sistemi sadece enfeksiyonu yok etmekle kalmayıp aynı zamanda normal doku ve organlara da zarar verebilir ve tüm vücutta yaygın enflamasyon meydana gelebilir.(9) Enflamatuvar süreçte proenflamatuvar ve anti-enflamatuvar mediatörlerin arasında denge sağlanmaya çalışılır. Fakat bu süreç sepsise ilerlediğinde proenflamatuvar ve anti-enflamatuvar sistem arasında denge kaybolur. Lokal doku hasarı sonucu oluşan jeneralize aşırı yanıt bu dengenin enflamatuvar mediatörler lehine kaymasına neden olur. Sonuçta daha fazla enflamatuvar mediatör salınımı meydana gelir. Bu yanıtın nedenleri ise multifaktöriyeldir. Nedenler arasında mikroorganizmaların ve toksik ürünlerinin direkt etkisi, proenflamatuvar mediatörlerin fazlalığı ve kompleman aktivasyonu sayılabilir. Bu süreçte pek çok molekül rol oynamaktadır ve hepsi sepsis belirteci olarak kullanılabilir (102,187). Mortalite riski yüksek olan hastaların belirlenmesi ve sepsisin erken evresindeki sonuçların doğru bir şekilde öngörülmesi, bu hastalara zamanında ve yeterli müdahalelerin sağlanması açısından zorunludur. Erken sepsis tanısı önemi nedeniyle bazı spesifik biyobelirteçler geliştirilmiştir. Birçok yoğun bakım ünitesinde CRP, PCT, TKS ve IL-6 gibi enflamatuvar belirteçler kullanılmaktadır.

CRP bir akut faz reaktanıdır. Pentraxin ailesine aittir ve karaciğerde üretilir ve enfeksiyondan 10-12 saat sonra yükselir. Kan dolaşımı enfeksiyonu ve sepsisi olan yoğun bakım ünitesinde yatan 146 hastanın CRP değerinin hastalığın şiddetini ve prognozunu değerlendirmede etkisinin incelendiği bir çalışmada kritik hasta grubunda CRP değerinin kritik olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu

bulunmuştur (46). Bizim çalışmamızda da CRP kontrol grubuna göre sepsis ve septik şok tanımlı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Sepsis ve septik şok grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. CRP'nin birinci, üçüncü ve beşinci günlerde yapılan seri ölçümleri de incelendiğinde çalışma grubunda devam enflamatuvar sürecin etkisi ile CRP'nin pik değerini üçüncü günde yakaladığı görüldü. Üçüncü günde septik şok grubunun CRP değeri sepsis grubuna göre daha yüksek çıkmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı. Yakın zamanda yapılan yenidoğanlarda NLO'nun erken yenidoğan sepsisi tanısında yararını araştıran bir çalışmada neonatal sepsis tanısı için NLO'nun (%68) duyarlılığı CRP'ye (%78) benzerdi ancak NLO (%46), CRP'ye (%92) kıyasla daha düşük özgüllüğe sahipti (188). Bizim çalışmamızda NLO duyarlılığı (%51) CRP'ye (%36) göre daha yüksekti ve CRP (%77) NLO'ya (%61) kıyasla daha yüksek özgüllüğe sahipti. Özgüllük ve duyarlılığın anlamlı derecede yüksek olmaması erken sepsis aşamasında belirgin bir enflamatuvar reaksiyon olmamasından, CRP'nin henüz pik değerini yakalayamamış olmasından, hastaların servise yatış anından önce tedavi almış olmasından kaynaklanmış olabilir. Yoğun bakım ünitesindeki septik şok hastalarında tedaviye yanıt ve mortalitenin belirleyicisi olarak NLO'yu araştıran retrospektif bir çalışmada da sepsis ve septik şok hastalarında CRP'nin benzer olduğu, yoğun bakıma kabul sırasında sepsisli hastalar ile karşılaştırıldığında septik şoklu hastalarda anlamlı derecede daha yüksek NLO seviyeleri bulunmuştur (189). Bizim çalışmamızda da CRP sepsis ve septik şok grupları arasında birinci, üçüncü ve beşinci günlerde yapılan seri ölçümlerin hiçbirisinde istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. Fakat CRP'nin pik değerini yaptıktan sonraki üçüncü ve beşinci gün ölçümlerinde septik şok grubunda sepsis grubuna göre daha yüksek seyrettiği görüldü. NLO için bakıldığında ise yatış anında kontrol grubuna göre sepsis ve septik şok grubunun her ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı yüksek değeri olan NLO'nun sepsis ve septik şok grupları arasında anlamlı fark görülmedi. Her ne kadar NLO'nun septik şok grubunda sepsise göre birinci, üçüncü ve beşinci günlerde yapılan seri ölçümlerin hepsinde yüksek olduğu görülse de yalnızca üçüncü gün bakılan değerinde septik şok grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu da devam eden enflamatuvar sürecin septik şok tablosunda daha şiddetli seyrettiğini bize gösterebilir.

PCT kalsitonin hormonunun öncüsüdür. PCT normal fizyolojik koşullar altında neredeyse yalnızca tiroide üretildiğinden, sağlıklı hastalarda serumda genellikle tespit edilemez. Bununla birlikte, bakteriyel enfeksiyon durumunda, proenflamatuvar sitokinler (tümör nekroz faktörü alfa [TNF- α], interleükin-1 β [IL-1 β] ve IL-6) vücuttaki çok sayıda hücrede PCT üretiminden sorumlu gen olan CALC-1'in ekspresyonunu tetikler (190). ÇYBÜ'de sepsis ve septik şok tanılı çocuklarda prokalsitonin rolünü inceleyen 2005 yılında yapılan bir meta-analizde hastaların yatışında ve 12 saat sonra bakılan PCT değerleri karşılaştırıldığında septik şok grubunda PCT her iki ölçümde de sepsis grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (191). Alfredo ve arkadaşlarının 2001 yılında yenidoğan ve çocuklarda sepsisin erken tanısında PCT, CRP ve serum amiloid-A'yı (SAA) karşılaştırdığı çalışmada benzer şekilde yenidoğanlarda ve sepsisli çocuklarda kabul prokalsitonini diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksekti. Yenidoğanlarda ROC eğrisi altında kalan alan PCT için 0,99, CRP için 0,95 ve SAA için 0,98; çocuklarda PCT için 1, CRP için 0,93 ve SAA için 0,96 idi (192). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak PCT sepsis grubunda 0,52 ortalama değeri, septik şok grubunda 7,59 ortalama değerine sahipti. Bu değerler iki grupta da kontrol grubuna göre yüksek iken septik şok grubunda da sepsis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırası ile $p < 0,001$ ve $p = 0,004$). Çocuklarda sepsis belirteci olarak PCT kullanımını araştıran başka bir çalışmada da bakteriyel etiyolojiye sahip çocukların %63'ü daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilebilir kan PCT seviyeleri gösterirken, viral etiyolojiye sahip çocuklarda sadece %22,2'si daha düşük konsantrasyonlarda tespit edilebilir PCT seviyelerine sahipti (193). Paul ve arkadaşlarının (194) yaptığı bir meta-analizde ortalama PCT konsantrasyonu, kan kültürü sonuçlarına göre hasta grupları arasında anlamlı bir şekilde farklıydı ($p < 0,001$). En yüksek ortalama PCT konsantrasyonu, gram negatif patojen izole edilen hastalarda (17,1 ng/mL) ve en düşük PCT konsantrasyonu, negatif kan kültürleri olan hastalarda (0,6 ng/mL) gözlemlendi. Bizim çalışmamızda PCT için gram negatif, gram pozitif ve mantar üremesi olan hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında yaklaşık 3,8 gibi bir ortalama değeri ile her grupta benzer sonuçlar elde edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Klinik uygulama, bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonu olan hastalarda sepsis gelişme olasılığının çok yüksek olduğunu göstermektedir ve bazı çalışmalar bakteriyel kan

dolaşımı enfeksiyonu olan hastaların kısa bir süre içinde septik şok geliştirebileceğini ileri sürmektedir. Ağır vakalarda çoklu organ yetmezliğine ve hatta ölüme yol açabilir. Ek olarak kültür alınırken yetersiz miktarda alınması, kontaminasyon riski, laboratuvara transfer süresinin uzaması gibi durumlar kültür sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Aynı zamanda viral etkenler için hastanemiz laboratuvarında kit olmaması nedeni ile dış merkezlerde çalıştırılabilen sınırlı sayıda veri de çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Toplam 202 hastanın dahil edildiği 45 tanesi şiddetli sepsis, 57 tanesi sepsis tanımlı olan bir başka çalışmada şiddetli sepsis grubunda, NLO ($p<0,001$), PCT ($p<0,001$) ve Pediatrik Mortalite Riski skoru (PRISM III) seviyeleri sepsis grubundakilerden ($p<0,001$) daha yüksekti. Bizim çalışmamızda da PCT septik şok grubunda belirgin daha yüksekti ve NLO kontrol grubuna göre çalışma grubumuzda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Yine aynı çalışma da değerlendirilen şiddetli sepsis hastalarında ÇYBÜ kalış süresi ($p<0,001$), mekanik ventilasyon süresi uzunluğu ($p=0,004$) ve hastanede kalış süresi ($p<0,001$) kontrol hastalarına göre belirgin şekilde daha uzundu (16). Bizim çalışmamızda da bu sonuçlara paralel olarak kontrol grubuna göre sepsis ve septik şok grubunun ÇYBÜ'de yatış süresi, mekanik ventilatörde kalış süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Sepsis grubunda ventilasyon desteği süresi istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu. Endotelial değişiklikler sonucunda akciğerlerin kılcak damar fonksiyonu bozulur ve daha geçirgen hale gelir. Sonuç olarak interstisyel boşlukta proteinden zengin sıvı birikmesiyle alveolar epitel bariyerde disfonksiyon meydana gelir. Ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu ile hipoksemi oluşur (195). Kontrol grubunun daha kısa süre ventilasyon desteği ihtiyacı olması literatür ile uyumludur. Ancak septik şok grubunda sepsis grubuna göre ventilasyon süresinin daha kısa olması başvuran hastaların eşlik eden kronik hastalık görülme sıklığının fazla olması ve trakeostomi ile ev tipi mekanik ventilatörde takip edilen hastalarımızın da sepsis grubunda fazla olmasından dolayı olabileceğini düşündürdü. Ek olarak yatış süresinin sepsis grubunda septik şok grubuna göre yüksek olması da septik şok tanımlı hastaların erken dönemde mortalite oranlarının fazla olması ile açıklanabilir.

Yüksek laktat konsantrasyonlarının da sepsis için prognostik bir belirteç olduğu bilinmektedir. Katabolizmanın artışı ve endotelial hasar sonucu dokularda

yetersiz oksijen sunumunun sonucu olarak laktat seviyeleri artar. Literatür incelendiğinde Halden ve arkadaşlarının (196) yaptığı pediatrik acil servis sepsis kayıtlarına dahil edilen 1299 çocuğun yer aldığı bu gözlemsel kohort çalışmasında, 36 mg/dL'den yüksek bir başlangıç laktat düzeyi 30 günlük mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Laktat düzeylerinin mortalite açısından duyarlılığı %20 ve özgüllüğü %92'dir (197). 234 sepsis tanılı hastanın dahil edildiği acil servis hastalarında sepsis için biyobelirteç olarak laktat, beyaz kan hücresi sayısı, nötrofil sayısı, prokalsitonin ve immatür granülosit sayısının değerlendirildiği bir başka çalışmada başlangıçtaki laktat, şiddetli sepsis veya septik şoku tahmin etmede en iyi biyobelirteçi ve olasılık oranı (95'lik %95'lik GA) 2.70 (2.02-3.61) ve AUC 0.89'du (0.82-0.96). Çalışmamızda laktatın ortanca değeri kontrol grubu için 1,02, sepsis için 2,05, septik şok için 6,25 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak septik şok grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksektir ($p<0,001$). Çoklu organ fonksiyon bozukluğunun görüldüğü septik şokta laktat değerlerinin yüksek olması hemadinamik instabilite ile açıklanabilir.

Akut böbrek hasarı (ABH) sepsis ve septik şokta ölüm riskini büyük oranda artırır. Endotel hasarı, sitokin ve immün aracılı mikrovasküler ve tübüler disfonksiyon, azalmış renal perfüzyon akut böbrek hasarına neden olmaktadır. Literatürde erişkin hastalarda ABH için NLO tanısal değerini araştıran bir meta-analizde NLO'nun 0,736'lık (95% CI 0,675-0,790) ortalama duyarlılık ve 0,686'lık (95% CI 0,601-0,759) özgüllük ile ABH erken tespiti için güvenilir bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koydu (198). Sepsisli hastalarda prognozu değerlendirmede CRP, PCT, NLO'nun etkisini inceleyen bir başka çalışmada da ek olarak bakılan AST, kreatinin değerlerinin de kritik hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (46) Bizim çalışmamızda da kreatinin değeri septik şok grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olsa da çalışmamızda diyaliz alan hastaların oranı septik şok grubunda daha yüksekti. Biz çalışmamızda ABH ile NLO arasında detaylı inceleme yapmadık. Ancak bazal kreatinin değerine göre kreatininin artış miktarı ve yaşa göre glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hesaplanarak ABH ve NLO arasındaki ilişkinin ortaya konması ile ilgili literatüre katkı sağlayacak çalışmalar yapılabilir.

Pantea ve arkadaşlarının (199) yenidoğanlarda SIRS saptanmasında NLO, PLO, AST, ALT gibi belirteçleri değerlendirdiği çalışmada karaciğer enzimleri AST ve ALT, SIRS grubunda SIRS olmayan gruba göre önemli ölçüde yüksekti; AST düzeyleri SIRS olmayan grupta 31,58 U/L'ye kıyasla 40,96 U/L ve ALT düzeyleri ise 22,46 U/L'ye kıyasla 34,66 U/L idi (her ikisi de $p<0,001$). Yine aynı çalışmada NLO SIRS grubunda 3,28 olarak, SIRS olmayan grupta ise 2,05 olarak kaydedilmiş ve belirgin şekilde SIRS grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Yenidoğanlarda NLO ile sepsis arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka retrospektif çalışmada ise sepsisli grupta sepsis olmayanlara göre ALT düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0,001$) fakat AST düzeyleri arasında ise bir fark bulunmadığı görülmüştür (200). Sepsis tanılı 266 çocuk hastayı kapsayan Liu ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada CRP ve PCT, PT, APTT ve INR gibi pıhtılaşma endeksleri gibi enflamatuar belirteçlerdeki artışlar birbiri ile koreledir (201). Bizim çalışmamız da literatür ile uyumlu olarak benzer şekilde AST, ALT, INR kontrol grubuna göre sepsis grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0,001$). Septik şok grubunda da INR ve AST sepsis grubuna göre anlamlı daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,012$).

Çok merkezli retrospektif olarak yapılan sepsis ilişkili ensefalopati tanısı ile izlenen hastaların mortalitesinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise vazopressör kullanımı, PCT, laktat ve pediatrik kritik hastalık skoru (PCIS), 14 günlük mortalite için bağımsız öngörücü faktörlerdi ve vazopressör kullanımı, PCT, laktat, PCIS ve albümin, 90 günlük mortalite için bağımsız öngörücü faktörlerdi. Değişkenlere dayanarak, sırasıyla 14 günlük mortalitenin (AUC 0,853, %95 CI 0,787-0,919, duyarlılık %72,4, özgüllük %84,5) ve 90 günlük mortalitenin (AUC 0,857, %95 CI 0,792-0,923, duyarlılık %72,3, özgüllük %90,6) olduğu görülmüştür. Dahası, hayatta kalmayanların septik şok geçirme olasılığı daha yüksekti ve hastanede ve ÇYBÜ'de daha uzun süre kalmışlardır ($p<0,05$). Ayrıca, ALT, total bilirubin, kreatin kinaz-MB (CK-MB), laktik dehidrogenaz (LDH), international normalize oran (INR), protrombin zamanı, D-dimer, beyin natriüretik peptidi (BNP), PCT ve laktat düzeyleri ölenlerde anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (202). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak daha kötü prognoz ile seyreden septik şok grubunda vozaaktif ilaç kullanımı, mortalite istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti

($p < 0,001$). Mortal seyreden hastaların PCT ortanca değeri 2,99 ile sağ kalanlara göre daha yüksek olsa da istatistiksel anlamlı değildi ve %65,4 oranla septik şok tanıılı hastaların mortalitesi istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Literatürdeki son çalışmalar, rutin olarak analiz edilen ve değerlendirmesi kolay olan TKS parametreleri üzerine odaklanmıştır. WBC, nötrofil, lenfosit, platelet sayısı, NLO, kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), hemoglobin, ortalama platelet hacmi (MPV) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) düşük maliyetli ve kolayca ölçülen TKS testleridir. Biz de bu çalışmada sepsis tanısı ile izlediğimiz hastaların NLO kullanarak prognozunu değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamız NLO'yu sepsisin prognostik bir belirteci olarak ele alan önceki çalışmalarla tutarlıdır. Bu çalışmalar NLO'nun sadece sepsisin bir göstergesi değil aynı zamanda hastalık şiddetinin bir belirteci olduğunu öne sürmüştür. Hatta yalnızca sepsisin ciddiyetini öngörmek ile kalmamış, aynı zamanda mortalitenin prognostik bir belirteci olarak da değerlendirmişlerdir. Birçok çalışma sepsis kaynağına bakılmaksızın sepsis belirteci olarak NLO'nun yararlılığını bildirmiştir. NLO fizyolojik stres durumunda hızla artar, büyüme süresi yaklaşık 6 saattir, bu nedenle lökosit sayısındaki artıştan veya sola doğru sapmalarından daha üstündür. Normal NLO değerleri 1–3'tür (203,204). Bu değerlerin sepsis şiddetiyle orantılı olarak arttığı, özellikle septik şokta daha yüksek olduğu görülmektedir. Yaptığımız analizlerde mortaliteyi öngören NLO için optimal kesim değeri %26,9 duyarlılık ve %86 özgüllük ile 12,16 olarak elde edilmiştir. Septik şoku değerlendirmek için yapılan analizlerde ise %51,9 duyarlılık ve %61,4 özgüllük ile 5,46 olarak elde edilmiştir. Her ikisi de 0,535'lik bir AUC değerine sahipti. ROC analizi değerlendirmesine göre sepsisli hasta grubunda NLO'nun mortaliteyi öngörmeye prediktif değerinin olmadığını gösterdik. Literatüre bakıldığında NLO'nun sepsisteki tanısız değerini değerlendiren çalışmalar değişken sonuçlara işaret etmektedir. Alice ve arkadaşlarının (15) 2020 yılında 76 sepsis ve 38 septik şok tanısı ile yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarla yaptığı çalışmada %47 duyarlılık ve % 78 özgüllük ile 0,631 AUC'lik bir değer ile NLO kesme değeri 10,42 bulunmuştur. Chebl ve arkadaşlarının (205) 865 sepsis tanıılı hasta ile yaptığı çalışmada ise hastane içi mortaliteyi öngören NLO için optimum kesme değeri, %44,8 duyarlılık ve %65,3 özgüllükle 14,20 olarak bulundu. Bir diğer 2010-2015 yılları arasında 174 yetişkin hasta ile yapılan çalışmada ise %55 duyarlılık ve %

70 özgüllük ile NLO'nun sepsis hastalarında hastane içi mortaliteyi öngörmeye kesme değeri 9,11'di (206). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada erken neonatal sepsis (ENS) tanısı almış 30 term yenidoğan olmak üzere toplam 63 yenidoğan dosyası ve kontrol grubu olarak fizyolojik sarılık tanısı almış 30 term yenidoğan olmak üzere toplam 77 yenidoğan dosyası incelenmiştir. NLO, ENS'yi öngörmeye eğri altında kalan alan (AUC) olarak 0,891 değerine sahipti. 1.42 kesme seviyesinde, NLO'nun duyarlılığı %88, özgüllüğü %84 idi (207). Omran ve arkadaşlarının (208) 70 yenidoğan sepsisi tanılı hastada yaptığı bir çalışmada 2,7'lik bir kesme noktasında, nötrofil-lenfosit oranı %80 duyarlılık ve %57,1 özgüllük göstermiştir. Bunun yanında sepsis tanısı ile ÇYBÜ'de yatan hastaların prognozu ile laboratuvar verilerinin incelendiği bir çalışmada ise NLO'nun yapılan ROC analizinde sepsis prognozu ile arasında anlamlı bir ilişki göstermediği bulunmuştur (14). Zahorecin yayınladığı makalelerde ise normal NLO fizyolojik aralıkları yaş ve ırka bağlı olarak 1,85 ile 2,15 (aralık 1,00 - 2,30) arasındadır. NLO değerlerinin <0,7 ve/veya NLO değerinin 2,5'ten yüksek olması patolojik olarak kabul edilmiştir; örneğin ateroskleroz, diabetes mellitus, immünosenesans ve yaşlılarda enflamasyonda düşük dereceli enflamasyonun kanıtını sağlamıştır. NLO, NLO değeri ne kadar yüksekse enflamasyon yoğunluğu da o kadar yüksektir şeklinde basit bir kuralla enflamasyon yoğunluğunu yansıtabilir: gizli sublinik (2,4 - 2,99), düşük dereceli yoğunlukta enflamasyon (3,0 - 6,99), orta derecede enflamasyon (7,0 - 10,99), yüksek yoğunlukta enflamasyon (11,0 - 22,99) ve kritik derecede yüksek NLO yoğunluğu (23,0'ı aşan değerler) olarak değerlendirilebilir. Düşük NLO değerleri ağır sepsis ve lökopeni/nötropeni hastalarında veya kemoterapi sonrası hastalarda görülür (73). Yapılan çalışmalar arasında görülen bu fark çalışma gruplarında sepsis ve septik şok tanılı hastaların değişen oranlarda dahil edilmesi, eşlik eden komorbidite, tek merkezde yapılan çalışmalar olması, örneklem grubunun az olması gibi nedenlerle açıklanabilir.

Çalışmamızda her ne kadar mortaliteyi öngörmeye prediktif değer istatistiksel anlamlı çıkmamış olsa da sepsis ve septik şok tanılı hastalarında NLO'nun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu gördük, ex olan hastaların NLO ortanca değeri 5,16 iken hayatta kalan hastalarda 4,54 idi ($p=0,53$).

Çalışmamızda önemli bulgular elde edilmesine rağmen bazı kısıtlılıklarımız mevcuttu. Öncelikle çalışmamız retrospektif ve tek merkezli olarak yürütülmüştür.

Çalışmaya sınırlı sayıda hasta dahil edilmiş ve veriler geriye dönük araştırılarak oluşturulmuştur. Hastanemiz üçüncü basamak olması nedeni ile eşlik eden komorbiditesi olan hasta sayımız fazladır. Komorbid durumların da prognozda etkisi olduğu unutulmamalıdır. Sepsis veya septik şok tanısı ile gelen hastalar ÇYBÜ'ye geldiği acil servis veya dış merkezde tedavi görmüş hastalardı, yapılan tedaviler de sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Ayrıca NLO ve diğer enflamatuvar belirteçlerde seri ölçümler düzenli olarak bakılarak sepsis ve prognoz arasındaki dinamik korelasyona ilişkin daha net bir görüş birliği sağlanabilir.

NLO'nun prognostik değerini daha iyi değerlendirmek için daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip farklı bölgelerde, çok merkezli ve uzun süreli izlem içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız ÇYBÜ’de sepsis ve septik şok tanısı ile takip edilmiş toplam 109 çalışma grubu ve enfeksiyonu olmayan 40 tane kontrol grubundan oluşmuştur. Elde edilen sonuçlar aşağıda gösterilmiştir.

1. Hasta grubunda sepsis tanılı 57 (%38) hasta, septik şok tanılı 52 (%34) hastamız ve 40 tane (%28) kontrol grubumuz vardı.
2. Sepsis grubundun 33’ü (%57,9) septik şok grubunun 33’ü (%63,5) erkekti.
3. Sepsis grubunda komorbiditesi olan 44 (%41,9), septik şok grubunda 38 (%36,1) hasta vardı.
4. Sepsis grubunda ÇYBÜ’de yatış ortanca gün sayısı 20, septik şok grubunda 10,5 idi.
5. Mekanik ventilatörde kalma ortanca gün sayısı sepsis grubunda 16,5, septik şok grubunda 4 bulundu.
6. Kontrol grubuna göre sepsis ve septik şok grubunun yaş ortancası daha düşüktü. Sırası ile 24 ve 54 ay idi.
7. Septik şok tanısı ile izlenen 34 (%65,4) hasta, sepsis ile izlenen 18 (%31,6) hasta ex oldu. Septik şok grubunda bu oran istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$).
8. Septik şok grubunda inotrop kullanımı kan ürünü ihtiyacı, istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,002$).
9. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre ALT, AST, D-dimer, laktat, LDH, PCT istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$).
10. Septik şok grubunda sepsise göre AST, CK, INR, kreatinin, laktat, PCT istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.
11. NLO kontrol grubuna göre çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$).
12. NLO seri ölçümlerde 3. gün yapılan ölçümde septik şok tanılı hastalarda sepsis grubuna göre anlamlı yüksekti ($p=0,003$).
13. NLO ve CRP 1-3-5. günlerde yapılan seri ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişme gözlenmemiştir.
14. NLO septik şok tanısını öngörmeye %61 duyarlılık ve %51 özgüllük ile kesme değeri 5,46 bulunmuştur. AUC 0,53’tür.

15. NLO mortaliteyi öngörmede %26 duyarlılık ve %86 özgüllük ile kesme değeri 12,16 bulunmuştur. AUC 0,53'tür.
16. CRP, PCT ve NLO arasında korelasyon değerlendirildiğinde yalnızca CRP ve PCT arasında pozitif korelasyon görüldü.



7. KAYNAKLAR

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020;395(10219):200-11.
2. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(3):223-30.
3. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman S V., Martin C, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Mar 1;171(5):461–8.
4. Cvetkovic M, Lutman D, Ramnarayan P, Pathan N, Inwald DP, Peters MJ. Timing of death in children referred for intensive care with severe sepsis: implications for interventional studies. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2015;16(5):410-7.
5. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MS, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive care medicine*. 2020;46:10-67.
6. Fan B, Klatt J, Moor MM, Daniels LA, Sanchez-Pinto LN, Agyeman PK, et al. Prediction of recovery from multiple organ dysfunction syndrome in pediatric sepsis patients. *Bioinformatics*. 2022;38(Supplement_1):i101-i8.
7. Mhanna A, Beran A, Srour O, Mhanna M, Assaly A, Elsayed A, et al., editors. *Balanced crystalloids versus isotonic saline in pediatric sepsis: a comprehensive systematic review and meta-analysis*. Baylor University Medical Center Proceedings; 2024: Taylor & Francis.
8. Zhang J, Zhao Q, Hu Z. Clinical predictive value of the initial neutrophils to lymphocytes and platelets ratio for prognosis of sepsis patients in the intensive care unit: a retrospective study. *Frontiers in Medicine*. 2024;11:1351492.
9. Bukkapatnam A, Manjaly S, Senthil R. A novel approach to sepsis diagnosis: Using artificial intelligence to assist clinicians and innovate. *Procedia Computer Science*. 2024;231:237-42.
10. Gharebaghi N, Hasanloei MA, Khalifani A, Pakzad S, Lahooti D. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with gram-negative sepsis admitted to intensive care unit. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2019;51(1).
11. Carrol ED, Ranjit S, Menon K, Bennett TD, Sanchez-Pinto LN, Zimmerman JJ, et al. Operationalizing appropriate sepsis definitions in children worldwide: considerations for the pediatric sepsis definition Taskforce. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2023;24(6):e263-e71.
12. Eisenberg MA, Balamuth F. Pediatric sepsis screening in US hospitals. *Pediatric Research*. 2022;91(2):351-8.
13. Wen X, Zhang Y, Xu J, Song C, Shang Y, Yuan S, et al. The early predictive roles of NLR and NE% in in-hospital mortality of septic patients. *Heliyon*. 2024;10(4).

14. Aygün F, Durak C, Varol F, Çokuğraş H, Camaoğlu Y, Çam H. Evaluation of complete blood count parameters for diagnosis in children with sepsis in the pediatric intensive care unit. *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2020;14(2):E55-E62.
15. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, Chiuțu LC, Tomescu P, Geormăneanu C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)—a useful tool for the prognosis of sepsis in the ICU. *Biomedicines*. 2021;10(1):75.
16. Zhong X, Ma A, Zhang Z, Liu Y, Liang G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker for severe pediatric sepsis. *Translational Pediatrics*. 2021;10(3):657.
17. Schlapbach LJ, Kissoon N. Defining pediatric sepsis. *JAMA pediatrics*. 2018;172(4):313-4.
18. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6.
19. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
20. Poeze M, Ramsay G, Gerlach H, Rubulotta F, Levy M. An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception about sepsis. *Critical Care*. 2004;8:1-5.
21. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Critical care medicine*. 2003;31(4):1250-6.
22. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*. 2004;32(3):858-73.
23. Prusakowski MK, Chen AP. Pediatric Sepsis. *Emergency Medicine Clinics*. 2017;35(1):123-38.
24. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine*. 2005;6(1):2-8.
25. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):762-74.
26. Mayr FB, Yende S. and Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014;5(1):4-11.
27. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):775-87.
28. Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, Argent AC, Menon K, Hall MW, et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock. *JAMA*. 2024;331(8):665-74.

29. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, MacLaren G, Festa M, Schibler A, et al. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–13: a multicentre retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(1):46-54.
30. Mathias B, Mira JC, Larson SD. Pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(3):380-7.
31. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
32. Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin*. 2003;19(3):413-40, viii.
33. Scott HF, Deakyne SJ, Woods JM, Bajaj L. The prevalence and diagnostic utility of systemic inflammatory response syndrome vital signs in a pediatric emergency department. *Academic Emergency Medicine*. 2015;22(4):381-9.
34. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive care medicine*. 2018;44:179-88.
35. Burstein R, Henry NJ, Collison ML, Marczak LB, Sligar A, Watson S, et al. Mapping 123 million neonatal, infant and child deaths between 2000 and 2017. *Nature*. 2019;574(7778):353-8.
36. Souza DC, Jaramillo-Bustamante JC, Céspedes-Lesczinsky M, Quintero EMC, Jimenez HJ, Jabornisky R, et al. Challenges and health-care priorities for reducing the burden of paediatric sepsis in Latin America: a call to action. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022;6(2):129-36.
37. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;191(10):1147-57.
38. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;193(3):259-72.
39. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.
40. Fleischmann C, Thomas–Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, et al. Hospital incidence and mortality rates of sepsis: an analysis of hospital episode (DRG) statistics in Germany from 2007 to 2013. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016;113(10):159.
41. Agyeman PK, Schlapbach LJ, Giannoni E, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, et al. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *The lancet child & adolescent health*. 2017;1(2):124-33.
42. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock–Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Medical Clinics*. 2020;104(4):573-85.
43. Opal SM, Wittebole X. Biomarkers of Infection and Sepsis. *Crit Care Clin*. 2020;36(1):11-22.

44. Fleuren LM, Klausch TL, Zwager CL, Schoonmade LJ, Guo T, Roggeveen LF, et al. Machine learning for the prediction of sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Intensive care medicine*. 2020;46:383-400.
45. Jones TW, Smith SE, Van Tuyl JS, Newsome AS. Sepsis with preexisting heart failure: management of confounding clinical features. *Journal of intensive care medicine*. 2021;36(9):989-1012.
46. Liang P, Yu F. Value of CRP, PCT, and NLR in prediction of severity and prognosis of patients with bloodstream infections and sepsis. *Frontiers in Surgery*. 2022;9:857218.
47. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbar KB. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014;15(9):828-38.
48. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H, Brady PW, Paul R, et al. Pediatric severe sepsis in US children's hospitals. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014;15(9):798-805.
49. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2013;14(7):686-93.
50. Phua J, Koh Y, Du B, Tang Y-Q, Divatia JV, Tan CC, et al. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *Bmj*. 2011;342.
51. Rudd KE, Delaney A, Finfer S. Counting sepsis, an imprecise but improving science. *Jama*. 2017;318(13):1228-9.
52. Ames SG, Davis BS, Angus DC, Carcillo JA, Kahn JM. Hospital variation in risk-adjusted pediatric sepsis mortality. *Pediatric critical care medicine*. 2018;19(5):390-6.
53. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA, Mayr FB, Angus DC, Seymour CW, et al. Children with chronic disease bear the highest burden of pediatric sepsis. *The Journal of pediatrics*. 2018;199:194-9. e1.
54. Weiss SL, Balamuth F, Chilutti M, Ramos MJ, McBride P, Kelly N-A, et al. Identification of pediatric sepsis for epidemiologic surveillance using electronic clinical data. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020;21(2):113-21.
55. Fitzgerald JC, Ross ME, Thomas NJ, Weiss SL, Balamuth F, Anderson AH. Risk factors and inpatient outcomes associated with acute kidney injury at pediatric severe sepsis presentation. *Pediatric Nephrology*. 2018;33:1781-90.
56. Schlapbach LJ, MacLaren G, Festa M, Alexander J, Erickson S, Beca J, et al. Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive care medicine*. 2017;43:1085-96.
57. Zimmerman JJ, Banks R, Berg RA, Zuppa A, Newth CJ, Wessel D, et al. Trajectory of Mortality and Health-Related Quality of Life Morbidity Following Community-Acquired Pediatric Septic Shock. *Crit Care Med*. 2020;48(3):329-37.
58. Gaines NN, Patel B, Williams EA, Cruz AT. Etiologies of septic shock in a pediatric emergency department population. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(11):1203-5.
59. Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, Argent AC, Menon K, Hall MW, et al. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *Jama*. 2024;331(8):665-74.

60. Pawar A, Raut A, Kalrao V, Jacob J, Godha I, Thomas R. Etiology and clinical outcomes of neonatal and pediatric sepsis. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. 2016;4(2).
61. Wolach B, editor Neonatal sepsis: pathogenesis and supportive therapy. *Seminars in perinatology*; 1997: Elsevier.
62. Chugh K, Aggarwal B, Kaul V, Arya S. Bacteriological profile of neonatal septicemia. *The Indian Journal of Pediatrics*. 1988;55:961-5.
63. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA, Decker BK, Yende S. Bacterial and fungal etiology of sepsis in children in the United States: reconsidering empiric therapy. *Critical care medicine*. 2020;48(3):e192-e9.
64. Cruz AT, Lane RD, Balamuth F, Aronson PL, Ashby DW, Neuman MI, et al. Updates on pediatric sepsis. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*. 2020;1(5):981-93.
65. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(5):695-701.
66. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;369(9564):836-43.
67. Hussain FM, Boyle-Vavra S, Bethel CD, Daum RS. Current trends in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care pediatric facility. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(12):1163-6.
68. JS Y. Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics*. 2002;110:481-5.
69. Lee C-Y, Chen P-Y, Huang F-L, Lin C-F. Microbiologic spectrum and susceptibility pattern of clinical isolates from the pediatric intensive care unit in a single medical center-6 years' experience. *Journal of microbiology, immunology, and infection= Wei mian yu gan ran za zhi*. 2009;42(2):160-5.
70. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. *Chest*. 2001;119(2):397S-404S.
71. System N. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *American Journal of Infection Control*. 2003;31(8):481-98.
72. Weiss SL, Parker B, Bullock ME, Swartz S, Price C, Wainwright MS, et al. Defining pediatric sepsis by different criteria: discrepancies in populations and implications for clinical practice. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012;13(4):e219-e26.
73. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio. Sixteen-year-long history since publication of our article in Bratislava Medical Journal. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(6):321-3.
74. Patricio P, Paiva JA, Borrego LM. Immune response in bacterial and *Candida* sepsis. *European Journal of Microbiology and Immunology*. 2019;9(4):105-13.
75. Qiu Y, Tu G-w, Ju M-j, Yang C, Luo Z. The immune system regulation in sepsis: from innate to adaptive. *Current Protein and Peptide Science*. 2019;20(8):799-816.

76. Ghnewa Y, Fish M, Jennings A, Carter M, Shankar-Hari M. Goodbye SIRS? Innate, trained and adaptive immunity and pathogenesis of organ dysfunction. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2020;115(Suppl 1):10-4.4.
77. Hansen JD, Vojtech LN and Laing KJ. Sensing disease and danger: a survey of vertebrate PRRs and their origins. *Developmental & Comparative Immunology* 2011;35(9):886-897.
78. Pfortmueller CA, Meisel C, Fux M, Schefold JC. Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers. *Intensive care medicine experimental*. 2017;5:1-16.
79. Cao C, Yu M, Chai Y. Pathological alteration and therapeutic implications of sepsis-induced immune cell apoptosis. *Cell death & disease*. 2019;10(10):782.
80. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(12):862-74.
81. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *Jama*. 2011;306(23):2594-605.
82. Hotchkiss RS, Schmiege RE, Jr., Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, et al. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock. *Crit Care Med*. 2000;28(9):3207-17.
83. Zheng D, Yu Y, Li M, Wang G, Chen R, Fan G-C, et al. Inhibition of microRNA 195 prevents apoptosis and multiple-organ injury in mouse models of sepsis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016;213(10):1661-70.
84. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature reviews immunology*. 2013;13(3):159-75.
85. Summers C, Rankin SM, Condliffe AM, Singh N, Peters AM, Chilvers ER. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends in immunology*. 2010;31(8):318-24.
86. Tamayo E, Gómez E, Bustamante J, Gómez-Herreras JI, Fonteriz R, Bobillo F, et al. Evolution of neutrophil apoptosis in septic shock survivors and nonsurvivors. *Journal of critical care*. 2012;27(4):415. e1-. e11.
87. Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity*. 2010;33(5):657-70.
88. Geering B, Simon H-U. Peculiarities of cell death mechanisms in neutrophils. *Cell Death & Differentiation*. 2011;18(9):1457-69.
89. Hotchkiss RS, Nicholson DW. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nature Reviews Immunology*. 2006;6(11):813-22.
90. Delano MJ, Thayer T, Gabrilovich S, Kelly-Scumpia KM, Winfield RD, Scumpia PO, et al. Sepsis induces early alterations in innate immunity that impact mortality to secondary infection. *The Journal of Immunology*. 2011;186(1):195-202.
91. Eash KJ, Greenbaum AM, Gopalan PK, Link DC. CXCR2 and CXCR4 antagonistically regulate neutrophil trafficking from murine bone marrow. *The Journal of clinical investigation*. 2010;120(7):2423-31.

92. Delano MJ, Kelly-Scumpia KM, Thayer TC, Winfield RD, Scumpia PO, Cuenca AG, et al. Neutrophil mobilization from the bone marrow during polymicrobial sepsis is dependent on CXCL12 signaling. *The Journal of Immunology*. 2011;187(2):911-8.
93. Grailer JJ, Kalbitz M, Zetoune FS, Ward PA. Persistent neutrophil dysfunction and suppression of acute lung injury in mice following cecal ligation and puncture sepsis. *Journal of innate immunity*. 2014;6(5):695-705.
94. Van der Poll T. and Opal S.M. Host–pathogen interactions in sepsis. *The Lancet infectious diseases* 2008;8(1):32-43.
95. Grommes J, Soehnlein O. Contribution of neutrophils to acute lung injury. *Molecular medicine*. 2011;17:293-307.
96. Leitch A, Lucas C, Marwick J, Duffin R, Haslett C, Rossi A. Cyclin-dependent kinases 7 and 9 specifically regulate neutrophil transcription and their inhibition drives apoptosis to promote resolution of inflammation. *Cell Death & Differentiation*. 2012;19(12):1950-61.
97. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112(1):235-43.
98. Tang BM, Huang SJ, McLean AS. Genome-wide transcription profiling of human sepsis: a systematic review. *Critical care*. 2010;14:1-11.
99. Harlan JM. Leukocyte-endothelial interactions. 1985.
100. Jacobi J. Pathophysiology of sepsis. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59 Suppl 1:S3-8.
101. Levi M, ten Cate H, van der Poll T, van Deventer SJ. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Jama*. 1993;270(8):975-9.
102. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol*. 2007;170(5):1435-44.
103. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Critical Care*. 2022;26(1):14.
104. Quadir AF, Britton PN. Procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers for neonatal bacterial infection. *Journal of paediatrics and child health*. 2018;54(6):695-9.
105. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England journal of medicine*. 1999;340(6):448-54.
106. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics*. 2012;130(5):815-22.
107. Biron BM, Ayala A, Lomas-Neira JL. Biomarkers for sepsis: what is and what might be? *Biomarker insights*. 2015;10:BMI. S29519.
108. Denk S, Perl M and Huber-Lang M. Damage-and pathogen-associated molecular patterns and alarmins: keys to sepsis? *European Surgical Research* 2012;48(4):171-179.
109. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Annals of medicine*. 2000;32(4):274-8.
110. Bekeris LG, Tworek JA, Walsh MK and Valenstein PN. Trends in blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*

2005;129(10):1222-1225.

111. Jardine L, Davies MW, Faoagali J. Incubation time required for neonatal blood cultures to become positive. *Journal of paediatrics and child health*. 2006;42(12):797-802.
112. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 1999;18(8):666-71.
113. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *The Journal of pediatrics*. 2008;153(4):570-4. e3.
114. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics*. 2001;108(6):1275-9.
115. Salluh JI, Nobre V, Povoia P. Using procalcitonin to guide antimicrobial duration in sepsis: asking the same questions will not bring different answers. *Critical Care*. 2014;18:1-3.
116. Salluh JI, Lisboa T. C-reactive protein in community-acquired sepsis: you can teach new tricks to an old dog. *Critical Care*. 2011;15:1-2.
117. Becker KL, Snider R, Nylene ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Critical care medicine*. 2008;36(3):941-52.
118. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(5):426-35.
119. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *The Lancet*. 2004;363(9409):600-7.
120. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2007;7(3):210-7.
121. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*. 1993;341(8844):515-8.
122. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Critical care medicine*. 2000;28(4):977-83.
123. Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, Hatada T, Sakurai H, Matsushima Y, et al. Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit. *Shock*. 2009;31(6):587-92.
124. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Critical care medicine*. 2003;31(6):1737-41.
125. Atsumi T, Cho YR, Leng L, McDonald C, Yu T, Danton C, et al. The proinflammatory cytokine macrophage migration inhibitory factor regulates glucose metabolism during systemic inflammation. *The Journal of Immunology* 2007;179(8):5399-5406.

Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(12):ofy313.

126. Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatric critical care medicine.* 2003;4(1):21-5.
127. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, Leone C, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Archives of disease in childhood.* 2006;91(2):117-20.
128. Ye W, Chen X, Huang Y, Li Y, Xu Y, Liang Z, et al. The association between neutrophil-to-lymphocyte count ratio and mortality in septic patients: a retrospective analysis of the MIMIC-III database. *Journal of Thoracic Disease.* 2020;12(5):1843.
129. Ayala A, Herdon CD, Lehman DL, Ayala CA, Chaudry IH. Differential induction of apoptosis in lymphoid tissues during sepsis: variation in onset, frequency, and the nature of the mediators. 1996.
130. Zhang S-j, Luan X, Zhang W, Jin Z-y. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictive biomarkers for early-onset neonatal sepsis. *Birth.* 2021;18(36):0.144.
131. Lee JW, Park JS, Park KB, Yoo GH, Kim SS, Lee SM. Prediction of renal cortical defect and scar using neutrophil-to-lymphocyte ratio in children with febrile urinary tract infection. *Nuklearmedizin-NuclearMedicine.* 2017;56(03):109-14.
132. de Souza Menezes F, Leite HP, Nogueira PCK. Malnutrition as an independent predictor of clinical outcome in critically ill children. *Nutrition.* 2012;28(3):267-70.
133. Urgancı N, Polat T, Özer N, Kayaalp N. The presence of clinical signs in malnourished infants with acute lower respiratory tract infections. *Paediatrics & child health.* 2003;8(2):83-6.
134. Amesty-Valbuena A, Pereira N, Castillo JL, García D, Nuñez JR, Cayama N, et al. Mediadores de inflamación (proteína C reactiva) en el niño con desnutrición proteico-energética y en el niño eutrófico. *Investigación Clínica.* 2004;45(1):53-62.
135. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis. *The American journal of emergency medicine.* 2020;38(3):641-7.
136. Hwang SY, Shin TG, Jo II, Jeon K, Suh GY, Lee TR, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *The American journal of emergency medicine.* 2017;35(2):234-9.
137. Schenz J, Weigand MA, Uhle F. Molecular and biomarker-based diagnostics in early sepsis: current challenges and future perspectives. *Expert Review of Molecular Diagnostics.* 2019;19(12):1069-78.
138. Kosyakovsky LB, Somerset E, Rogers AJ, Sklar M, Mayers JR, Toma A, et al. Machine learning approaches to the human metabolome in sepsis identify metabolic links with survival. *Intensive Care Medicine Experimental.* 2022;10(1):24.
139. Hilarius KW, Skippen PW, Kissoon N. Early recognition and emergency treatment of sepsis and septic shock in children. *Pediatric Emergency Care.* 2020;36(2):101-6.
140. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical

practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical infectious diseases*. 2016;63(5):e61-e111.

141. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2014;59(2):e10-e52.

142. Buckley MS, Hartsock NC, Berry AJ, Bikin DS, Richards EC, Yerondopoulos MJ, et al. Comparison of acute kidney injury risk associated with vancomycin and concomitant piperacillin/tazobactam or cefepime in the intensive care unit. *Journal of critical care*. 2018;48:32-8.

143. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escoreca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernandez-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive care medicine*. 2014;40:32-40.

144. Vincent J-L, Brealey D, Libert N, Abidi NE, O'Dwyer M, Zacharowski K, et al. Rapid diagnosis of infection in the critically ill, a multicenter study of molecular detection in bloodstream infections, pneumonia, and sterile site infections. *Critical care medicine*. 2015;43(11):2283-91.

145. De Quirós JCLB, Sánchez-Carrillo C, Cercenado E, Fron C, Catalán P, Bouza E. Clinical impact of a 5-day versus 7-day blood culture incubation period. *Clinical Microbiology and Infection*. 1996;2(2):143-5.

146. Downes KJ, Fitzgerald JC, Weiss SL. Utility of procalcitonin as a biomarker for sepsis in children. *Journal of clinical microbiology*. 2020;58(7):10.1128/jcm. 01851-19.

147. Cockerill III F, Wilson J, Vetter E, Goodman K, Torgerson C, Harmsen W, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clinical infectious diseases*. 2004;38(12):1724-30.

148. Grumaz S, Grumaz C, Vainshtein Y, Stevens P, Glanz K, Decker SO, et al. Enhanced performance of next-generation sequencing diagnostics compared with standard of care microbiological diagnostics in patients suffering from septic shock. *Critical care medicine*. 2019;47(5):e394-e402.

149. Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics*. 2007;119(5):891-6.

150. Dotta A, Chukhlantseva N. Ontogeny and drug metabolism in newborns. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(sup4):75-6.

151. Evans IV, Phillips GS, Alpern ER, Angus DC, Friedrich ME, Kissoon N, et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *Jama*. 2018;320(4):358-67.

152. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, Alpern ER, Lavelle J, Chilutti M, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Critical care medicine*. 2014;42(11):2409-17.

153. Lane RD, Olson J, Reeder R, Miller B, Workman JK, Thorell EA, et al. Antibiotic timing in pediatric septic shock. *Hospital Pediatrics*. 2020;10(4):311-7.

154. Creedon JK, Vargas S, Asaro LA, Wypij D, Paul R, Melendez E. Timing of antibiotic administration in pediatric sepsis. *Pediatric emergency care*. 2020;36(10):464-7.
155. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(26):2483-95.
156. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Critical care medicine*. 2017;45(6):1061-93.
157. Kellum JA, Song M, Li J. Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2004;286(4):R686-R92.
158. Sen A, Keener CM, Sileanu FE, Foldes E, Clermont G, Murugan R, et al. Chloride content of fluids used for large-volume resuscitation is associated with reduced survival. *Critical care medicine*. 2017;45(2):e146-e53.
159. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Annals of surgery*. 2012;256(1):18-24.
160. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(9):829-39.
161. Balamuth F, Kittick M, McBride P, Woodford AL, Vestal N, Casper TC, et al. Pragmatic Pediatric Trial of Balanced Versus Normal Saline Fluid in Sepsis: The PR o MPT BOLUS Randomized Controlled Trial Pilot Feasibility Study. *Academic Emergency Medicine*. 2019;26(12):1346-56.
162. Tschudy MM, Arcara KM. *The Harriet Lane handbook: a manual for pediatric house officers.* (No Title). 2012.
163. Erdogan S, Bosnak M. Using terlipressin in a pediatric patient with septic shock resistant to catecholamines. *Northern clinics of Istanbul*. 2017;4(3):283-7.
164. Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, Jefferson LS, Loftis LL. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatric critical care medicine*. 2012;13(3):253-8.
165. Schlapbach LJ, Chiletto R, Straney L, Festa M, Alexander D, Butt W, et al. Defining benefit threshold for extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis—a binational multicenter cohort study. *Critical Care*. 2019;23:1-10.
166. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(8):588-95.
167. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, DeCaen A, Deymann A, et al. 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*. 2009;37(2):666-88.

168. Brierley J, Peters MJ. Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. *Pediatrics*. 2008;122(4):752-9.
169. Yeh TS, Pollack MM, Ruttimann UE, Holbrook PR, Fields AI. Validation of a physiologic stability index for use in critically ill infants and children. *Pediatr Res*. 1984;18(5):445-51.
170. Wehling M. Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annual review of physiology*. 1997;59(1):365-93.
171. El-Nawawy A, Khater D, Omar H, Wali Y. Evaluation of early corticosteroid therapy in management of pediatric septic shock in pediatric intensive care patients: a randomized clinical study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017;36(2):155-9.
172. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine*. 2003;21(SUPPL. 2).
173. Sturdee SW, Giannoudis P V. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(419).
174. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017 Oct 14;390(10104):1770-80.
175. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(10):747-55.
176. Nierhaus A, Berlot G, Kindgen-Milles D, Müller E, Girardis M. Best-practice IgM-and IgA-enriched immunoglobulin use in patients with sepsis. *Annals of intensive care*. 2020;10:1-19.
177. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Use of intravenous immunoglobulins in sepsis therapy—a clinical view. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(15):5543.
178. Cheifetz IM. Invasive and noninvasive pediatric mechanical ventilation. *Respiratory care*. 2003;48(4):442-58.
179. Sprong T, Peri G, Neeleman C, Mantovani A, Signorini S, Van Der Meer JWM, et al. Pentraxin 3 and C-reactive protein in severe meningococcal disease. *Shock*. 2009;31(1):28-32.
180. Rehder KJ, Turner DA, Cheifetz IM. Extracorporeal membrane oxygenation for neonatal and pediatric respiratory failure: an evidence-based review of the past decade (2002-2012). *Pediatric Critical Care Medicine*. 2013;14(9):851-61.
181. Panagiotou A, Gaião S, Cruz DN. Extracorporeal therapies in sepsis. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2013;28(5):281-95.
182. Ramanathan K, Yeo N, Alexander P, Raman L, Barbaro R, Tan CS, et al. Role of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2020;24:1-10.
183. Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):43-61.
184. Panda SK, Nayak MK, Rath S, Das P. The utility of the neutrophil-lymphocyte ratio as an early diagnostic marker in neonatal sepsis. *Cureus*. 2021;13(1).

185. Sarı R, Karakurt Z, Ay M, Çelik ME, Yalaz Tekan Ü, Çiyiltepe F, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of treatment response and mortality in septic shock patients in the intensive care unit. *Turk J Med Sci*. 2019;49(5):1336-49.
186. Becker K, Nylén E, White J, Müller B, Snider Jr R. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(4):1512-25.
187. Fioretto JR, Borin FdC, Bonatto RC, Ricchetti SM, Kurokawa CS, Moraes MAd, et al. Procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *Jornal de Pediatria*. 2007;83:323-8.
188. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive care medicine*. 2001;27:211-5.
189. Mathew B, Kumar TV. The use of procalcitonin as a marker of sepsis in children. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013;7(2):305.
190. Marik PE, Stephenson E. The ability of Procalcitonin, lactate, white blood cell count and neutrophil-lymphocyte count ratio to predict blood stream infection. Analysis of a large database. *Journal of Critical Care*. 2020;60:135-9.
191. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(18):1334-49.
192. Scott HF, Brou L, Deakyné SJ, Kempe A, Fairclough DL, Bajaj L. Association between early lactate levels and 30-day mortality in clinically suspected sepsis in children. *JAMA pediatrics*. 2017;171(3):249-55.
193. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, Block DR, Baumann NA, Bryant SC, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clinical biochemistry*. 2017;50(16-17):956-8.
194. Chen D, Xiao D, Guo J, Chahan B, Wang Z. Neutrophil–lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental nephrology*. 2020;24:126-35.
195. Pantea M, Iacob D, Dima M, Prodan M, Belei O, Negrean RA, et al. Predictive Value of Inflammatory Markers NLR, PLR, APRI, SII, and Liver Function Tests in Systemic Inflammatory Response Syndrome Detection in Full-Term Newborns. *Children*. 2024;11(5):593.
196. Li T, Dong G, Zhang M, Xu Z, Hu Y, Xie B, et al. Association of neutrophil–lymphocyte ratio and the presence of neonatal sepsis. *Journal of immunology research*. 2020;2020(1):7650713.
197. Hui Q, Lu X, Li W, Li N, Chen Y, Zhang Q. 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(1).
198. Wang G, Gao Y, Fu Y, Huo Q, Guo E, Jiang Q, et al. A simple nomogram for predicting the mortality of PICU patients with sepsis-associated encephalopathy: a multicenter retrospective study. *Frontiers in Neurology*. 2024;15:1418405.

199. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine*. 2018;97(26):e11138.
200. Siloși CA, Siloși I, Pădureanu V, Bogdan M, Mogoantă SȘ, Ciurea ME, et al. Sepsis and identification of reliable biomarkers for postoperative period prognosis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(1):77-91.
201. Morin L, Ray S, Wilson C, Remy S, Benissa MR, Jansen NJ, et al. Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. *Intensive Care Medicine*. 2016;42:1948-57.
202. Angurana SK, Bansal A, Singhi S, Aggarwal R, Jayashree M, Salaria M, et al. Evaluation of effect of probiotics on cytokine levels in critically ill children with severe sepsis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 2018;46(10):1656–64.
203. Karabulut B, Alatas SO. Diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume on early onset neonatal sepsis on term neonate. *Journal of Pediatric Intensive Care*. 2021;10(02):143-7.
204. Omran A, Ali M, Mohammad MH, Zekry O. Salivary C-reactive protein and mean platelet volume in diagnosis of late-onset neonatal pneumonia. *The clinical respiratory journal*. 2018;12(4):1644-50.