

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POLİKLONAL İMMUNOGLOBİN M
ZENGİNLEŞTİRİLMİŞ İNTRAVENÖZ
İMMUNOGLOBİN (PENTAGLOBİN®) TEDAVİSİ ALAN
ÇOCUK HASTALARIN KLİNİK, LABORATUAR
ÖZELLİKLERİ VE PROGNOZ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emin ABDULLAYEV

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2018**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POLİKLONAL İMMUNOGLOBİN M
ZENGİNLEŞTİRİLMİŞ İNTRAVENÖZ
İMMUNOGLOBİN (PENTAGLOBİN®) TEDAVİSİ ALAN
ÇOCUK HASTALARIN KLİNİK, LABORATUAR
ÖZELLİKLERİ VE PROGNOZ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emin ABDULLAYEV

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ**

**ESKİŞEHİR
2018**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Emin ABDULLAYEV'e ait "Poliklonal İmmunoglobulin M Zenginleştirilmiş İntravenöz İmmunoglobulin (Pentaglobin®) Tedavisi Alan Çocuk Hastaların Klinik, Laboratuar Özellikleri ve Prognoz Değerlendirmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Şirin GÜVEN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bakanlığı Sancaktepe
Şehit Prof. Dr. İlhan VARANK Eğt. ve Arş. Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Ömer KILIÇ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....
Tarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŐEKKÖR

Eskişehir Osmangazi Üniwersitesi Tıp Faköltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarıma, her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, tezimin hazırlanmasının her aşamasında emek harcayan ve katkılar veren tez danıőman hocam ve Anabilim Dalı Baőkanımız Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye sonsuz teşekkür ederim.



ÖZET

Abdullayev, E. Poliklonal Immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin (Pentaglobin®) Tedavisi Alan Çocuk Hastaların Klinik, Laboratuvar Özellikleri ve Prognoz Değerlendirmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2018. Sepsis tedavisinde poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin (IVIgGAM) infüzyonu ile ilgili farklı yaş gruplarında çalışmalar bulunmakla birlikte çocuk yoğun bakım ünitelerinde kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı standart tedaviye ilave olarak uygulanan IVIgGAM kullanımının mortaliteye olan etkisinin değerlendirilmesidir. Bu retrospektif çalışmada 2010-2017 yılları arasında standart enfeksiyon/sepsis tedavisine ek olarak IVIgGAM infüzyonu alan (104 olgu 3 gün, 150 olgu 5 gün), sepsis, septik şok ya da çoklu organ yetmezliği tanısı olan 254 çocuk hasta (119 kız, 135 erkek; 1-216 ay) alındı. Hastaların 28 günlük izlemlerinde; mortalite sepsis olgularında %4, septik şok olgularında %34.7, çoklu organ yetmezliği olgularında ise %61 olarak saptandı. Üç gün IVIgGAM tedavisi alan grupta mortalite %40.3 iken 5 gün tedavi alan grupta mortalite %20.6 saptandı. Tüm hasta gruplarında, beş gün tedavi uygulanan olgularda üç gün tedaviye göre mortalitede azalma gözlenirken, istatistiksel fark yalnızca septik şok grubunda saptandı (%19.2 ve %53.4; $p<0.05$). Kültür üremelerine göre, beş gün tedavi alan hasta gruplarının tamamında daha düşük mortalite gözlenirken, istatistiksel fark sadece gram negatif üremesi olan grupta saptandı (%18.1 ve %50, $p<0.05$). Beş gün tedavi uygulanan hastalarda üç gün tedavi alan hastalara göre tüm yaş gruplarında mortalitenin azaldığı görülmekle birlikte, istatistiksel azalma sadece 1-24 ay arası hasta grubunda görüldü (%20 ve %43.7; $p<0.05$). Bu çalışmada beş gün IVIgGAM ile uygulanmasının septik şok olgularında mortalitede belirgin azalma sağladığı, etkinin gram negatif enfeksiyonlarda ve 1-24 ay yaş grubunda daha belirgin olduğu gösterildi. Çocukluk yaş grubunda 3 gün ve 5 gün IVIgGAM tedavi rejimlerinin değerlendirildiği, prospektif randomize kontrollü çalışmalar yapılması bu sonuçların desteklenmesi için yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin, sepsis, septik şok, çocuk

ABSTRACT

Abdullayev, E. Clinical, laboratory features and prognosis assessment of children receiving treatment with polyclonal immunoglobulin M-enriched intravenous immunoglobulin (Pentaglobin®). Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases in Medicine Thesis, Eskişehir, 2018. Although there are studies in different age groups regarding the infusion of polyclonal immunoglobulin M-enriched intravenous immunoglobulin (IVIgGAM) in the treatment of sepsis, data on use in pediatric intensive care units are limited. The aim of this study was to evaluate the effect of IVIgGAM on mortality in addition to standard treatment. In this retrospective study, 254 children (119 female, 135 male; 1-216 months) with sepsis, septic shock or multiple organ failure who received IVIgGAM infusion (104 cases 3 days, 150 cases 5 days) in addition to standard infection/sepsis treatment between 2010 and 2017. The mortality rate was 4% in sepsis, 34.7% in septic shock and 61% in multiple organ failure cases in 28 days follow-up. The mortality rate was 40.3% in the group receiving IVIgGAM for 3 days and the mortality rate was 20.6% in the 5 days treatment group. Decreased mortality rate has been observed in all study groups receiving five days IVIgGAM treatment compared to 3 days treatment group, whereas the statistical significant have been observed in septic shock group (19.2% vs 53.4%; $p<0.05$). According to the culture results, a decrease in mortality was observed in all study groups receiving 5 days treatment, while the statistical difference has been only observed in patients with Gram negative infections (18.1% vs %50%, $p<0.05$). While the mortality rate of all age groups has been decreased in 5 days treatment group comparing the patients receiving treatment for 3 days, the statistical significance has been observed only in the patients aged between 1 and 24 months (20% vs 43.7%; $p<0.05$). In this study, 5-day IVIgGAM treatment showed a significant reduction in mortality among patients with septic shock cases; the effect was shown to be more pronounced in Gram negative infections and in children aged between 1-24 months. Further prospective randomized controlled clinical trials needed for the comparison between 3 and 5 days IVIgGAM treatment in children might support these results.

Keywords: polyclonal immunoglobulin M-enriched intravenous immunoglobulin, sepsis, septic shock, children

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tanımlamalar	4
2.1.1. Enfeksiyon	4
2.1.2. Bakteriyemi	4
2.1.3. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu	4
2.1.4. Sepsis	5
2.1.5. Septik Şok	7
2.1.6. Çoklu Organ Yetmezliği veya Çoklu Organ İşlev Bozukluğu Sendromu	7
2.2. Epidemiyoloji	7
2.3. Patofizyoloji	8
2.4. İnflamasyon Biyobelirteçleri	12
2.4.1. Prokalsitonin	12
2.4.2. Laktat	12

	Sayfa
2.5. Skorlamalar	13
2.5.1. Glasgow Koma Skalası (GKS)	13
2.5.2. Pediatrik Mortalite Riski (PRISM)	15
2.5.3. Pediatrik Lojistik Organ Disfonksiyonu (PELOD)	16
2.5.4. Pediatrik Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme skoru (pSOFA)	18
2.6. Sepsis Yönetimi	20
2.6.1. Antimikrobiyaller	20
2.6.2. Hemodinamik Yönetim	20
2.6.3. Yardımcı Tedaviler	22
2.6.4. Poliklonal İmmunoglobulin M Zenginleştirilmiş İmmunoglobulin	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hastaların çalışmaya alınması ve verilerin toplanması	25
3.2. Amaç	27
3.3 İstatistiksel yöntem	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	47
EKLER	
EK 1: Veri toplama formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATB	Antibiyotik
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CD14	Cluster of differanciation 14
CRP	C-Reaktif Protein
CAR	Compensatuar anti-inflamatuar response
CO ₂	Karbondioksit
DIC	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DAMP	Hasarla İlişkili Moleküler Yapılar
GKS	Glasgow Koma Skoru
IVIgGAM	İntravenöz İmmunglobulin G+A+M
IL-2	İnterlökin-2
INR	Uluslararası normalize edilmiş oran
LPS-BP	Lipopolisakkarit bağlayıcı protein
LTA	Lipoteikoik asit
MDP	Muramil dipeptit
MDR	Çoklu İlaç Direnci
MOF	Çoklu Organ Yetmezliği
OAB	Ortalama arter basıncı
PCT	Prokalsitonin
PYBÜ	Pediyatrik Yoğun Bakım Ünitesi
PRISM	Pediyatrik Mortalite Riski
SAB	Sistolik arter basıncı
SD	Standart Sapma
SIRS	Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
SPE	Streptokokkal pirojenik ekzotoksin
TLR	Tool-like reseptör

ŞEKİLLER

Sayfa

4.1. Yaşa göre hasta dağılımı

28



TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. SIRS tanı kriterleri	5
2.2. Sepsis Tanımı Konferansında Yapılan Tanı Kriterleri	6
2.3. Pediatrik Glasgow koma skalası	14
2.4. PRISM skörlama	15
2.5. PELOD skörlama	17
2.6. pSOFA skörlama	19
2.7. Amerikan Yoğun Bakım Tıbbı Heyeti - Pediatrik İleri Yaşam Desteği (ACCM-PALS) algoritması	21
4.1. Hastaların demografik özellikleri	28
4.2. Tedavinin ilk gününde sepsis evreleri, solunum desteği alanlar ve organ yetmezlikleri, metabolik asidoz, koagülopati ve stres hiperglisemi	29
4.3. Tedavini ilk günündeki inotropolar ve takiplerde verilen destek tedavileri	30
4.4. GKS, PRISM skoru ve laboratuvar parametreler	31
4.5. Yatış süresi ve üreyen mikrobiyal ajanlar	31
4.6. Hastane yatışı < 28 gün olan hastaların mortalite değerlendirmesi	32
4.7. Çalışma grubundaki hastalarda 3 ve 5 gün Pentaglobin® tedavisinin mortalite üzerine etkisi	33
4.8. Sepsis, septik şok ve MOF gruplarında 3 ve 5 gün Pentaglobin® tedavilerinin mortalite karşılaştırması	33
4.9. Kültür üremelerine göre 3 ve 5 gün Pentaglobin® tedavi alan olguların mortalite sıklığının karşılaştırılması	34
4.10. Yaş gruplarına göre 3 ve 5 gün Pentaglobin® tedavilerinin mortalite üzerine etkilerinin araştırılması	35
5.1. IgM zenginleştirilmiş poliklonal preparat olan Pentaglobin® erişkin, yenidoğan ve çocuklarda yapılan çalışmalar	38

1. GİRİŞ

Sepsis; bakteri, virüs, parazit ya da mantarların veya bu mikroorganizmlerin toksik ürünlerine bağlı gelişen, sistemik semptom ve bulguların eşlik ettiği klinik bir tablodur (1). Mikroorganizmanın dolaşıma katılıp ateş ile birlikte olması bakteriyemi ya da viremi olarak tanımlanırken, birden fazla sistemin ve organda tutulma veya fonksiyon bozukluğu çoklu organ yetmezliği olarak (MOF) olarak tanımlanmaktadır. 1990'lı yılların başlarında sepsis hastalarının tanı ve tedavisi ile ilgili ilk uzlaşma toplantılarında, sepsis ve çoklu organ yetmezliği sendromunu da (MODS) içeren klinik tabloların, vücudun hasar veren çeşitli olaylara karşı gösterdiği sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) bağlı olarak geliştiği kabul edilmiştir (1-4). Enfeksiyon odağının başarılı şekilde ortadan kaldırılmadığı veya uygun tedavi edilmediği durumlarda; sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği (MOF) gelişimi söz konusudur (1). Son yıllarda tedavide kullanılan güçlü antibiyotiklere ve gelişmiş olan ülkelerde yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) gelişmelere rağmen sepsis ciddi bir mortalite nedenidir. Sepsisin geç dönemlerinde, organ fonksiyonlarında progresif bozulma ve bunun neticesinde organ yetmezlikleri ile kendini gösteren MODS gelişimi mortalitenin daha da artmasına neden olmaktadır. Sepsis prevalansının YBÜ'de takip edilen çocuklarda %8.2 oranında görüldüğü ve hastanede yatan hastalarda mortalitenin %25'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Sepsis ilişkili mortalitenin yaş ya da ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre farklılıklar göstermediği, alta yatan hastalığı olan ya da daha önceden sağlıklı çocukları da etkileyebildiği gösterilmiştir (5, 6). Çocukluk çağı sepsis hastalarının yönetim rehberleri 2008 ve 2012 yıllarında erişkinlerden ayrı olarak değerlendirilmiş olup, 2016 yılında yayınlanan son rehberde ise çocukluk çağı sepsislerinin yönetimi ayrı olarak değerlendirilmemiştir (5-7). Sepsis tanı ve tedavisi ile ilgili tüm bu rehberlerde birçok girişim ve tedavinin yeterince kanıtının olmadığı, uzman görüşü ya da erişkin hastalarda uygulanan yaklaşımların çocuklarda uygulanması şeklinde olduğu görülmektedir (8).

Sepsis ve septik şok tanımındaki farklılıkların hastalık insidansı ve mortalitesi yönünden farklılıklara neden olduğu bildirilmiştir (3, 9). Günümüzde sepsis, septik şok, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ve MODS gelişiminin hücresel ve moleküler seviyede mekanizmaları iyi bilinse de tedavide başarı oranı, göreceli

olarak düşüktür. Sepsisin tedavisinde enfeksiyon ile mücadelenin temelini uygun antibiyotiklerin erken dönemde başlanması ve neden olan odağın ortadan kaldırılması oluşturmaktadır. Bunun yanında antibiyotik tedavisi her zaman yeterli olamamakta, bazı durumlarda patojen mikroorganizmanın lizisi sonucunda, endotoksin yükü daha da artabilmektedir (10). Endotoksinler, lökositlerin endotel ile etkileşimi artırmakla yaygın mikrovasküler hasara ve kapiller akımda azalmaya neden olarak organ dolaşımında ve işlevinde bozulmayla sonuçlanan endotel hasarına ve sepsisin ilerlemesine neden olmaktadır (11).

Son yıllarda çocuk ve erişkinlerde sepsis etkenlerinin önemli bir bölümünü çoğul antibiyotik dirençli (MDR) patojen mikroorganizmalar, özellikle gram negatif bakteriler oluşturmaktadır (8, 12). Çoğul antibiyotik dirençli bu etkenler ile oluşan enfeksiyonlar özellikle yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda daha çok hastane enfeksiyonu biçiminde görülmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde çoğul antibiyotik direnci gösteren enfeksiyon etkenleri *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşları olup, bu etkenlerde son yıllarda çok yüksek karbapenem direnci bildirilmektedir (13). Yüksek direnç oranları, antibiyotik tedavisinde başarısızlık ve kötü prognoz ile sonuçlanabilmektedir. Ciddi enfeksiyonlar, aynı zamanda, bakterilerin etkili fagositozu için doğuştan gelen bağışıklık savunmasının bozulması ile karakterizedir (14).

Sepsis tedavisinde uygun sıvı ve inotrop desteği ile antibiyotik tedavileri dışındaki destekleyici tedaviler konusunda birçok çalışma yürütülmektedir. Sepsis tedavisinde uygulanan immün sistem üzerine etkili tedaviler arasında monoklonal ve poliklonal immunoglobulin preparatları bulunmaktadır. Poliklonal immunoglobulin tedavisinin sepsisli hastalarda immunoglobulin seviyelerini düzenledikleri, spesifik antikorlar sağlamanın dışında endotoksin inaktivasyonu, Fc reseptörleri bloke ederek kompleman aktivasyonunu inhibe ettikleri, lökositlerin bakterisidal aktivitesini artırdıkları ve sitokinlerin etkilerini engelledikleri gösteren deneysel ve klinik çalışmalar bulunmaktadır (15-17). Çoğul dirençli etkenlere bağlı enfeksiyonlarda, opsonizasyonun immunoglobulin M (IgM) ile zenginleştirilmiş immunoglobulin tedavisi ile arttırılabileceği düşünülmektedir (18). Yoğun bakım hastalarında poliklonal immunoglobulin M ile zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin

kullanımı ile ilgili çalışmalar genellikle erişkin hasta gruplarında ya da yenidoğan döneminde yapılmış olup, çocuk hastalarda çalışmalar kısıtlıdır (19). Bu nedenle hastanede yatan ve poliklonal immunoglobulin M ile zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin tedavisi alan çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi, sepsis tedavisi konusunda yol gösterici olabilecektir.

Bu retrospektif çalışmada çocuk hastalarda standart enfeksiyon/sepsis tedavisine ek olarak uygulanan poliklonal immunoglobulin M ile zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin infüzyonunun; mortalite, sağ kalım, PRISM ve Glasgow koma skorları, inflamasyon biyobelirteçleri (prokalsitonin, laktat), yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri, vazopressör ve invaziv mekanik ventilatör tedavileri üzerine olan etkilerinin saptanması ve 3 gün ile 5 gün tedavi rejimlerinin etkililiğinin karşılaştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Morbidite ve mortalitesi yüksek olan sepsis ve ilişkili durumlar 1991 yılına kadar enfeksiyon, bakteriyemi, septisemi, sepsis, sepsis sendromu, septik şok gibi farklı tanımlamalar ile ifade edilmiştir. Bu terminolojideki tanımlamalar birbirinin yerine kullanılmış, sepsis ve ilişkili klinik tabloların yeteri kadar tanımlanamamasına ve klinik çalışmaların yorumlanmasında farklılıklara neden olmuştur. Ağustos 1991'de Northbrook'da bu karmaşaya son vermek, sepsis ve sekelleri olan hastalara uygulanabilecek bir dizi tanım üzerinde anlaşmak amacıyla ACCP ve SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine)'nin bir uzlaşma konferansı düzenlendi. Bazı terimler için yeni tanımlar sunuldu, diğerleri ise çıkarıldı. Sepsis ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun geniş tanımları, bir hastanın kategorize edilebildiği ayrıntılı fizyolojik parametreler ile birlikte önerildi (2).

2.1.Tanımlamalar

2.1.1.Enfeksiyon

Patojen mikroorganizmaların normalde steril olan doku, sıvı veya vücut boşluğunda bulunması veya invazyonu sonucu gelişen birçok inflamatuvar reaksiyon neticesinde ortaya çıkan patolojik bir süreçtir. Semptomatik, asemptomatik ya da subklinik olabilir.

2.1.2.Bakteriyemi

Kanda canlı mikroorganizmaların bulunmasına (viremi, fungemi, parazitemi vb.) denir. Kültür ile kesinleşebilir. Ancak bu olay endokardit ya da birkaç intravasküler enfeksiyon dışında geçici bir süreçtir.

2.1.3.Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)

Enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz bir tetikleme mekanizmasıyla ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtı tanımlamak için uzlaşma toplantısında yeni bir terim olan SIRS kullanılmıştır (2). Bütün enfeksiyonlar SIRS'a neden olmaz. SIRS kliniğinde enfeksiyon varlığı kriter değildir. SIRS'a neden olan enfeksiyon dışı nedenler; travma, yanık, pankreatit, iskemi, hemorajik şok, tümör nekroz faktörün (TNF) dışardan uygulanması vb. örnek verilebilir.

SIRS tanımında yer alan kriterler Tablo 2.1’de sıralanmıştır (2). Bunlardan en az ikisinin olması tanı koydurur.

Tablo 2.1. SIRS tanı kriterleri

1. Vücut ısısının 38 °C’den yüksek veya 36 °C’den düşük olması

2. Kalp hızının 90/dk’dan daha fazla olması

3. Solunum sayısının 20/dk’dan daha fazla veya arteriyel CO₂ basıncının 32 mmHg’den daha düşük olması

4. Beyaz küre sayısının 12.000/mm³’den fazla veya 4.000/mm³’den daha az olması veya beyaz küre sayısı normal olsa da immatür bant hücre formunun %10’dan fazla bulunması.

2.1.4.Sepsis

Sepsis enfeksiyona karşı konağın kontrol altına alınamamış yaygın inflamatuvar yanıt olup, endotoksin ve endojen mediyatörlerin salınımına bağlı olarak gelişir. Tanıyı koymak için sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun en az iki kriterinin olması ve kanıtlanmış veya şüphelenilen enfeksiyon kaynağı gerekmektedir (2) (Tablo 2.2). Birçok klinisyenin ve organizasyonun (American College of Chest Physicians, The European Society of Intensive Care Medicine, The American Thoracic Society ve The Surgical Infection Society) katılımıyla, 2001 yılında *Uluslararası Sepsis Tanımı Konferansı* yapılmış, detaylı sepsis tanımlaması ortaya konulmuştur (20).

Tablo 2.2. Sepsis Tanımı Konferansında belirlenen sepsis tanı kriterleri (20).**Enfeksiyon (kanıtlı veya şüpheli) ve aşağıdakilerden bazılarının varlığı;****Genel kriterler**

- Ateş (>38.3 °C) veya hipotermi (<36 °C)
- Taşikardi (>90/dk veya yaşa göre >2 SD)
- Takipne (>30/dk)
- Bilinç durumu değişiklikleri
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saate >20 mL/kg)
- Hiperglisemi (diyabet olmadan plazma glikoz düzeyinin >110 mg/dL olması)

İnflamatuvar belirteçler

- Lökositoz (>12.000/mm³)
- Lökopeni (<4.000/mm³)
- Normal lökosit sayısı ile birlikte bant formlarının > %10 olması
- Plazma CRP (normalin >2 SD üzerinde olması)
- Plazma PCT (normalin >2 SD üzerinde olması)

Hemodinamik belirteçler

- Arteriyel hipotansiyon (SAB <90 mmHg, OAB <70 veya SAB'da >40 mmHg düşme)
SvO₂ >%70
- Kardiyak indeks >3.5 L/dk

Doku perfüzyonu

- Hiperlaktatemi (>3 mmol/L)
- Kapiller geri doluşta azalma veya ciltte beneklenme

Organ fonksiyon bozuklukları

- Arteriyel hipoksemi (PaO₂/FiO₂ <300)
- Akut oligüri (idrar çıkışı <0.5 mL/kg/saat)
- Kreatinin artışı (>0.5 mg/dL)
- Koagülasyon bozuklukları (INR >1.5 veya aPTT >60 saniye)
- İleus (bağırsak seslerinin olmaması)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dL)
- Trombositopeni (<100.000/mm³)

SD: standart sapma, SAB: sistolik arter basıncı, OAB: ortalama arter basıncı, SvO₂: mikst venöz oksijen satürasyonu, INR: uluslararası normalize edilmiş oran, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, CRP: C - reaktif protein, PCT: Prokalsitonin.

Bu toplantı sonrasında SIRS tanı kriterlerinin spesifik olmadığı ve ilerde biyokimyasal veya immünolojik kriterlerin de tanısal açıdan ekleneceği belirtilmiş ve sepsis tanı kriterleri genişletilmiştir (20).

2.1.5.Septik Şok

Yeterli sıvı replasmanına, inotrop ve vazopressör desteğe rağmen hipotansiyon ve hipoperfüzyon bulgularının varlığı, mental durum bozukluğu, laktik asidoz ve oligürinin yer aldığı klinik tabloya septik şok denir.

2.1.6.Çoklu Organ Yetmezliği veya Çoklu Organ İşlev Bozukluğu

Sendromu (MOF/MODS)

SIRS oluşması ile birden çok vital organ sisteminde fonksiyon bozukluğu görülmesi olarak tanımlanmıştır (20). Primer ve sekonder olmak üzere MODS ikiye ayrılır (21). Primer MODS, detaylı bilinen ve konağa direk hasar veren belli bir olaya bağlı gelişirken, sekonder MODS ise spesifik bir olaya direk yanıt olmaktan çok konağın anormal sistemik yanıtına bağlıdır (21). SIRS'ın şiddetli inflamatuvar yanıt ve ölüme yol açan son basamağı sekonder MODS'dur. MODS'da fonksiyon bozuklukları bütün organlarda oluşabilir ve akut akciğer hasarı, izole trombositopeni, metabolik ensefalopati, ileus, adrenal yetmezlik, akut tubuler nekroz, prerenal azotemi, akut non-enfeksiyöz hepatit, rabdomiyoliz ve DIC gibi klinik sendrom ve bozukluklarla kendini gösterebilir (21).

2.2.Epidemiyoloji

Ülkemizde çocuklar arasında sepsisin prevalansı ve mortalitesi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. İlk olarak 1995 yılında Watson ve ark. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 7 eyalette 19 yaş altı çocuklarda ciddi sepsisin insidansı ve sonuçlarını raporladılar (6). İnsidans, yılda 1000 çocukta 0.56 olgu olup, bebeklerde insidansın daha yüksek olduğu (1000 bebekte 5.16), yaşın artması ile dramatik şekilde düştüğü (10-14 yaş arası 1000 çocukta 0.20 olgu) görülmüştür. Ayrıca hastane mortalitesinin % 10.3 olduğu, bu oranın yaşla birlikte azaldığı ve eşlik eden hastalığı olan çocuklar arasında daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hartman ve ark. 1995 yılından 2005 yılına kadar sepsis prevalansının % 81 oranında arttığını ve 2005 yılında 1000 çocuk başına 0.89 olguya ulaştığını bildirmiştir (22). Öte yandan vaka ölüm oranının bu on yılda % 10.3'ten % 8.9'a düştüğü görülmüştür (22). Balamuth ve ark. ABD'deki 44 çocuk hastanesinde, hastaneye yatış veri tabanına dayanarak ağır sepsis prevalansının 2004 ile 2012 yılları arasında hastaneye yatırılan

tüm çocuklarda (18 yaşında veya daha küçük) %3.7'den %4.4'e yükseldiğini saptamışlardır (23). Aynı veri tabanından yararlanan Ruth ve ark. %14.4'lük mortalite oranı (2004'te %18.9, 2012'de %12.0) olan hastanelerin pediatrik yoğun bakım ünitelerinde (PYBÜ) şiddetli sepsisin prevalansını 2004'te %6.2 iken 2012'de %7.7'ye yükseldiğini tespit etmişlerdir (24). Son zamanlarda kapsamlı, geniş çaplı bir epidemiyolojik veri, Avustralya ve Yeni Zelanda'dan 9 PYBÜ ve 22 genel yoğun bakım ünitesinin kayıtları değerlendirilerek ortaya konulmuştur. Schlapbach ve ark. retrospektif olarak 2002-2013 yılları arasında 16 yaş altı hastaların kayıtlarını incelediğinde, yoğun bakım ünitelerine yatışı olan hastalarda invaziv enfeksiyon, sepsis ve septik şok oranının sırasıyla %6.9, %2.9 ve %2.1 olduğunu göstermişlerdir. Yoğun bakım ünitesindeki mortalite oranı, bahsedilen tanı grubunda %3.9, %5.6 ve %17.0 idi. Bu oran, çocuklarda toplam YBÜ mortalitesinden %3 fazlaydı (25). 2013 yılında gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin içinde olduğu 26 ülkedeki 128 bölgede küresel işbirlikçi bir kesitsel çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu önemli çalışma ciddi sepsis prevalansının YBÜ'de 18 yaş altı çocuklarda %8.2 olduğunu ve hastane mortalitesinin %25'ini oluşturduğunu göstermiştir. Bu oranlar yaş veya ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ilişkili bulunmamıştır. Diğer taraftan bu çalışmada hasta demografisini, bulaşıcı hastalıkların özelliklerini ve terapötik müdahalelerin ayrıntılarını da açıklamışlardır (5).

Modern tıp ilerledikçe hastanelerde tanı ve tedavi amacı ile invaziv girişimlerin daha sıklıkla yapılması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı gelişen dirençli mikroorganizmalar, immünsüpresif ilaçlar ve kortikosteroidlerin fazla kullanılması, malignite, malnütrisyon, konjenital hastalıklar vb. gibi nedenler sepsis prevalansını artırmaktadır.

2.3. Patofizyoloji

Sepsis, Yunanca 'sepo' kelimesinden olup, çürüme veya ayrışma anlamına gelir. Sepsis zamana hassas bir durumdur, erken ve hedefe yönelik tedavinin uygulanması bu kavramı güçlendirmiştir. Erken agresif resüsitasyona rağmen sürekli yüksek mortalite oranı, sepsis patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmasını gerektiren, sağkalımı daha da iyileştirmek için yeni terapötik girişimlere ihtiyaç olduğunu gösteren bir durumdur.

Sepsis ve SIRS patofizyolojisi 3 mekanizma ile açıklanabilir ki, bunların hepsi sistemik inflamatuvar yanıtla sonuçlanan mediatörlerin salınımını içerir (26-28):

1. Mekanizma – Pro-inflamatuvar yanıt: Bu mekanizmanın arkasındaki teori, inflamasyona ve SIRS'ın klinik tablosuna neden olan pro-inflamatuvar mediatörlerin aşırı salınımı ile ilgilidir.

2. Mekanizma – Kompansatuar anti-inflamatuvar yanıtın (CAR) başarısızlığı: Pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar yanıt arasındaki dengesizliğin enfeksiyon sırasında meydana geldiğine inanılmaktadır ve bu pro-inflamatuvar mediatörlerin salınımına izin verilmesi, aşırı ve kontrolsüz inflamatuvar süreci uyarır.

3. Mekanizma – İmmünoparalizi: İnflamasyonun mediatörleri mevcut bağışıklık sistemini alt eder ve onu felç ederler. Bu immün yetmezlik durumu patojenleri nötralize edememeye yol açar.

Sepsis patofizyolojisinin 3 fazı vardır: Mikrobiyal komponentlerin salınımı, mediatörlerin salınımı, spesifik mediatörlerin aşırı ölçüsüz etkisi (29, 30).

Faz I – Mikrobiyal komponentlerin (endotoksin, egzotoksin, peptidoglikan vb.) salınımı: Vücudun dokularına bakteriyal invazyon toksinler sayesinde gerçekleşir. Mevcut immün sistem tarafından bu toksinler nötralize edilip temizlenir veya temizlenemiyor. Bu toksinlere, Gram negatif bakterilerin – lipopolisakkarit (LPS), Gram pozitif bakterilerin – lipoteikoik asit (LTA), muramil dipeptit (MDP), stafilokokal toksik şok sendrom toksini (TSST), streptokokkal pirojenik ekzotoksini (SPE) örnek verilebilir.

Faz II – Enfeksiyona yanıt olarak mediatörlerin salınımı (31-33): 3 alt başlık altında irdelenebilir:

1. *Gram negatif ve pozitif bakteriyel enfeksiyonda toksin salınımı sonrası:* Her iki tür toksin de makrofaj fonksiyonunu etkiler ve mediatörlerin üretimiyle sonuçlanır. Patern tanıyan reseptörlerinden (pattern recognition receptor; PRR) Toll-like reseptörlerin (TLR) keşfi, sepsisin anlaşılmasını daha da güçlendirmiştir (34). TLR'ler, patojen ilişkili moleküler paternleri (pathogen-associated molecular patterns; PAMP) ve hasarla ilişkili moleküler paternleri (damage-associated molecular patterns; DAMP) tanır ve inflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açan hücre içi sinyal yollarını uyarır, bu da transkripsiyon faktörlerinin (sitozolik nükleer

faktör kB, AP-1, Fos, Jun) aktivasyonu ile sonuçlanır. Transkripsiyon faktörleri immün cevap genlerinin ekspresyonunu ve sonuçta sitokinler, kimokinler ve adezyon molekülleri gibi çeşitli efektör moleküllerin salınımını kontrol eder. Günümüze kadar insanlarda TLR'lerin 10 tipi tanımlanmıştır. Mediatör salınımını Toll-like reseptörü-2 (TLR-2) ve TLR-4'ü içerir; bu reseptörler, ko-reseptör CD14 ile birlikte, makrofajların duvarlarına yapışarak yukarıda bahsedilen toksinleri tanırlar. TLR-4 Gram negatif bakterilerden LPS'yi (PAMP'lerin bir örneği) ve sepsisin geç faz mediyatörünü tanıyan iyi bilinen bir patern tanıyan reseptördür (35). LPS, makrofajın TLR-4 tarafından tanınmadan önce bir LPS-bağlama proteini (LBP) gerektirmesine rağmen, LTA makrofajın TLR-2'sine doğrudan ve bağımsız olarak yapışır. Örneğin, TLR4 antagonisti E5564'ün faz II çalışması, yüksek riskli hastalarda olası yararı olduğunu, ancak düşük riskli hastalarda zarar verdiği görülmüş (36).

2. *Gram pozitif bakteriyel enfeksiyonda egzotoksin salınımı sonrası:* Süperantijenler (TSST, SPE) T-lenfositleri aktive eder ve interlökin 2 (IL-2) ve interferon gamma (IFN- γ) üretimini tetikler. IL-2, T hücrelerin artmış immünolojik hafızaya sahip "efektör" T hücreleri haline gelmesi, büyümesi, proliferasyonu ve farklılaşması için gerekli olan bir pro-inflamatuvar araçtır. IFN- γ anti-viral, immünoregülatör ve anti-tümör özelliklerine sahip bir mediatördür. Aynı zamanda indüklenebilir nitrik oksit sentazı aktive eder ve lökosit göçünü destekler. IL-2 ve IFN- γ , IL-1 ve tümör nekroz faktörü alfa'yı (TNF- α) serbest bırakmak için makrofajları tetikler.

3. *Sepsiste mediatörlerin (sitokinler) rolü* (29, 37-40): Enfeksiyona yanıt olarak pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediatörler açığa çıkar. Sepsisi karakterize eden inflamatuvar yanıtın aşırı pro-inflamatuvar mediatörlerden kaynaklandığı ve kompensatuvar anti-inflamatuvar yanıtın (CAR) yeterli immünsüpresyona neden olmadığı düşünülmektedir. Benzer şekilde CAR aşırı bir şekilde tetiklenirse, immünoparalizi oluşur ve mevcut enfeksiyonların alevlenmesini sağlar. Pro-inflamatuvar sitokinler TNF- α ve IL-1, ateş, hipotermi, lokal inflamasyon, nötrofil aktivasyonu, lökosit adezyonu, eritropoezin baskılanması, vasküler direnç ve geçirgenliğin değişmesinden sorumludurlar. Yapılan bir çalışmada dolaşımda TNF- α düzeyleri ile sağkalım arasında ilişki saptanmıştır (41). Bu iki

mediatör diğer sitokin ve kimokinlerin üretimini artırır. Bu sitokinler (interlökin-8), polimorfonükleer lökositlerin inflamasyon bölgesine toplanmasına ve aktive olmasına, doku hasarına ve organ işlev bozukluklarına yol açarlar. Selektinler, integrinler ve hücreler arası adezyon molekülleri (intercellular adhesion molecules- ICAM) gibi adezyon molekülleri anahtar oyunculardır (42). TNF- α ve IL-6 karaciğerde CRP ve fibrinojen üretimini artırır. Pro-inflamatuvar mediatörlerin hedef dokudaki etkilerinden, araşidonik asit metabolitleri (prostaglandinler, eikosanoidler, trombosit aktive edici faktör), nitrik oksit (NO)(43) ve lipooksijenaz ürünleri sorumludur. Enfeksiyona karşı sistemik yanıt, pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar (IL-4, IL-10 vb.) mediatörlerin salınımı ile sağlanır.

Faz III - Spesifik mediatörlerin aşırı/ölçsüz etkisi: İmmün sistemin hücreleri sadece mikroorganizmaları değil, aynı zamanda hasarlı dokuları da tanır (35). Hem invaziv mikroorganizmalardan hem de hasarlı konak dokularından açığa çıkan önemli miktarda DAMP, konağın bağışıklık sistemini uyarır ve sıklıkla “sitokin fırtınası” olarak tanımlanan kontrolsüz pro-inflamatuvar yanıtlar yaratır (35). Pro-inflamatuvar mediatörler, endotelial hücre-lökosit adezyonunu teşvik ederek, araşidonik asit metabolitlerinin salınmasını ve kompleman aktivasyonunu indükleyerek inflamasyonu kolaylaştırır. Ek olarak, pro-inflamatuvar mediatörler, aşırı NO üretimi ile vazodilatasyona neden olurlar. Böylelikle doku faktörlerinin ve membran koagülanlarının daha fazla salınmasıyla pıhtılaşmayı artırırlar, trombomodulini azaltarak ve fibrinolizi inhibe ederek antikoagülan aktiviteyi inhibe ederler. Aksine, anti-inflamatuvar mediatörler, TNF- α 'yı, akut faz reaktanlarını, immünglobulinleri artırır ve T-lenfosit, makrofaj fonksiyonlarını inhibe ederek inflamasyonu inhibe eder. Anti-inflamatuvar mediatörler ayrıca sitokinler tarafından koagülasyon sisteminin aktivasyonunu inhibe eder. Anti-inflamatuvar yanıt negatif feedback mekanizması olarak çalışarak, pro-inflamatuvar mediatörlerin sentezini düzenler, etkilerini modüle eder ve hemostazı restore eder. Aksine, aşırı bir kompansatuvar anti-inflamatuvar reaksiyon (CARS), yersiz immünsüpresyon ile sonuçlanır.

2.4. İnflamasyon Biyobelirteçleri

2.4.1. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), kalsitonin hormonunun öncü peptididir. Kalsitonin, 116 amino asitten oluşur, tiroid bezinin C hücrelerinden veya akciğer ve bağırsakların nöroendokrin hücrelerinden salınır. İlk defa 1993 yılında sepsiste plazma düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür (44). Normal koşullar altında, dolaşımda çok az miktarda bulunurken, enfeksiyon durumunda serumda hızla artar (45). Kritik hastalarda enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz inflamatuvar durumları ayırt etmek için değerli bir biyobelirteçtir ve sepsis için prognostik bir değere sahiptir (46-48). Antibiyotik tedavisinin süresinin belirlenmesinde ve sepsisli hastalarda antibiyotik kesilme kararının verilmesinde kullanılır (49). Böylelikle hem maliyetli hem de uzun süreli antibiyotik kullanımı önlenerek dirençli patojenin gelişmesine karşı önlemler almaya olanak sağlar. Farklı ilaç sınıflarının (antibiyotikler, heparin, diüretikler, vazoaaktif ilaçlar ve diğerleri) kullanımı, PCT konsantrasyonunu etkilemez. PCT konsantrasyonları, ciddi bakteriyel enfeksiyon ve sepsis, yani bakteriyel orijinli SIRS vakalarında artmaktadır. Viral ve fungal enfeksiyonların yanı sıra alerjik ve otoimmün hastalıklarda belirgin bir PCT düzeyi artışı beklenmez (50). Bu nedenlerden ötürü PCT, sepsisin tanı ve tedavisini yönlendirmede son yıllarda en yaygın kullanılan biyobelirteç haline gelmiştir.

PCT, sistemik bakteriyel enfeksiyonları öngörmeye yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahiptir ve bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırt edebilir (51). Bazı çalışmalar, PCT düzeylerinin Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerden kaynaklanan bakteriyemiye ayırt etmek için kullanılabileceği önermiş, ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulanmıştır (51-53).

Sağlıklı kişilerde PCT düzeyi yaklaşık 0 - 0.5 ng/mL'dir, yarılanma ömrü ise yaklaşık 22-23 saattir (54).

2.4.2. Laktat

Sepsiste en önemli biyobelirteçlerden biri serum laktatıdır. Laktat stres anında vücutta kalp ve beyin tarafından enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Laktat, sadece anaerobik glikolizin son ürünü değil, aynı zamanda stres, kritik hastalıklarda ve ayrıca artan bakteri yükü gibi diğer nedenlerde de artmaktadır. Artmış laktat

seviyeleri sepsiste yaygındır (55). Yüksek laktat seviyeleri ile mortalite artışı arasında bir ilişki bulunmuştur (56, 57). Ek olarak, hipotansiyon gibi, yüksek titrelerde laktat, hipoperfüzyonun klinik bulgularından önce görülebilir (58).

Çalışmalarda hiperlaktateminin (arteryel veya venöz kan laktat >2 mmol/L veya >18 mg/dL); hipoksi, düşük kan basıncı, erken septik şokta yetersiz oksijen taşınması ve anaerobik metabolizmanın göstergesi olduğu gösterilmiştir (59). Hipoksi, adenozin trifosfat (ATP) üretimini ve nikotinamid adenin dinükleotit hidrojen (NADH) reoksidasyonunu inhibe eder ve pirüvat birikimini destekleyen oksidatif fosforilasyonu bozar. Piruvatın laktata dönüşümü NADH'yi NAD^{+} 'ya yeniden okside eder ve laktat/pirüvat oranını 10:1'den daha büyük bir değere artırır (59). Bununla birlikte, sepsiste, non-hipoksemik nedenlerden, inflamasyon ve katekolamin düzeyinin artması (endojen/ekzojen) ile hızlandırılmış glikolitik hız, sodyum-potasyum ATPaz pompa aktivitesinin uyarılması ve çizgili kas, akciğer gibi spesifik kompartmanlarda pirüvat dehidrojenaz inhibisyonu, karaciğerde laktat metabolizmasını azaltarak hiperlaktatemiye önemli katkıda bulunur (60).

Laktat, karaciğer ve böbrek tarafından doğrudan oksidasyon veya glikoz kaynağı olarak metabolize edilebilir. Karaciğer oksidasyonda önemli görev alırken, bu görevi böbrekler %30, glukoneojenezde ise %50 oranda üstlenirler (61). Bazı çalışmalarda ortaya çıkan sonuçlara göre laktat klirensi tüm kanın her 3-4 dakikada bir 1-2 mmol/L'lik bir konsantrasyonda, her saatte 60-120 mmol/L laktatın temizlendiği görülmüştür (62). Jones ve ark. sepsiste hedeflenen resüsitasyon tedavisinde dokulara oksijen verilmesinin bir belirteci olarak en az % 10'luk bir 'laktat klirensi' kavramını ileri sürmüşlerdir (63).

Hiperlaktatemi, kritik ve sepsisli hastalarda, hastalık şiddeti göstergesi ve mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olarak yaygın kullanılmaktadır. Tanı, tedavi ve izlem sırasında mevcut kliniği değerlendirmede yol göstericidir.

2.5.Skorlamalar

2.5.1.Glasgow Koma Skalası (Glasgow Coma Scale: GCS)

Glasgow koma skalası (GKS) ilk kez 1974 yılında Glasgow Üniversitesi'nde nöroşirürji profesörleri Graham Teasdale ve Bryan J. Jennett tarafından yayınlanmıştır (64). GKS tüm akut tıbbi ve travma hastalarında koma şiddetini

objektif olarak ölçmek için kullanılır. Skala hastaların üç farklı tepki kategorisine göre bilinç durumlarını ölçer: göz açma, motor ve sözel cevaplar. Farklı dil, entelektüel veya nörolojik defisit, işitme kaybı veya konuşma engeli, fiziksel engel (entübasyon vb.), farmakolojik engel (sedasyon), kranyal ve spinal zedelenmeler, hipoksik iskemik ensefalopati gibi bazı durumlar skalanın değerlendirilmesine engel olabilir.

Glasgow koma skalası, 5 yaşından büyük çocuklarda hiçbir değişiklik yapılmadan kullanılabilir. Küçük çocuk ve bebekler gerekli sözel cevapları elde etmek veya motor yanıtlarını değerlendirmek için verilen komutlara uymazlar. Adelaide'da bir pediatrik Glasgow koma skalası tanımlanmış ve modifiye edilmiştir (65) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Pediatrik Glasgow koma skalası.

Yanıt	2 yaş altı	2 yaş üstü	Skor
Göz açma	-Yanıtsızlık	-Yanıtsızlık	1
	-Ağrılı uyararla	-Ağrılı uyararla	2
	-Sözel uyararla	-Sözel uyararla	3
	-Spontan	-Spontan	4
Sözel yanıt	-Yanıtsızlık	-Yanıtsızlık	1
	-Ağrılı uyararla inleme	-Anlamsız sesler	2
	-Ağrılı uyararla ağlama	-Anlamsız kelimeler	3
	-Hırçın/ağlıyor	-Konfüze	4
	-Olağan/hareketli/alert	-Oriyante	5
Motor yanıt	-Yanıtsızlık	-Yanıtsızlık	1
	-Ağrılı uyarana ekstansiyon	-Ağrılı uyarana ekstansiyon	2
	-Ağrılı uyarana fleksiyon	-Ağrılı uyarana fleksiyon	3
	-Ağrı uyararla çekme	-Ağrı uyararla çekme	4
	-Dokunuşla çekme	-Ağrılı uyaranın yerini belirleme	5
	-Kendiliğinden ve maksatlı yönlü hareket	-İstenileni yapma	6

2.5.2. Pediatrik Mortalite Riski (PRISM)

Pediatrik mortalite riski (PRISM) skoru, çocukların ölüm oranını tahmin etmede etkilidir. PRISM, özellikle sınırlı çocuk yoğun bakım ünitesi yatağı bulunan merkezlerde, doktorların mortalite riskini tahmin etmelerine, tıbbi olarak hangi hastanın PYBÜ'ye alınmasına karar vermesine yardımcı olabilir (66). Lacroix ve ark. PRISM skorunun, ağır hastalığı olan yenidoğanlarda, bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde kullanılabileceğine, ancak preterm yenidoğanlarda ve erişkinlerde kullanılamayacağını vurgulamışlardır (67). PRISM skorlama sistemi, hastalık dönemindeki normal fizyolojik rahatsızlıklarla mortaliteyi öngören fizyolojik bir stabilite indeksidir. PRISM skorlama sistemi PYBÜ'ye kabul edilen çocukların ölüm olasılığını değerlendirmek için iyi bir öngörü değeri olduğu gösterilmiştir (68). İlk kez Pollack ve ark. tarafından 1988'de tanımlanmıştır (69) (Tablo 2.4). Skorlamada puan yükseldikçe mortalite doğru orantılı olarak artmaktadır.

Tablo 2.4. PRISM skorlama

Değişken	Yaş kısıtlamaları ve aralığı		Skor
	<i>Yenidoğan</i>	<i>Çocuk</i>	
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	130-160	150-200	2
	55-65	65-75	
	>200	>160	6
	40-54	50-64	
	<40	<50	7
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	Bütün yaşlar için >110		6
Nabız (atım/dak)	>160	>150	4
	<90	<80	
Solunum sayısı (soluk/dak)	61-90	51-70	1
	>90	>70	5
PaO ₂ /FiO ₂	Bütün yaşlar için 200-300		2
	<200		3

Tablo 2.4. ‘Devam’ PRISM skorlama

Değişken	Bütün yaşlar için	Skor
PaCO ₂	51-65	1
	>65	5
GKS	<8	6
Pupil reaksiyonu	Eşit değil veya dilate	4
	Fikse ve dilate	10
PT/PTT (INR)	>1.5	2
Potasyum (mEq/L)	3.0-3.5	1
	6.5-7.5	
	<3.0	5
	>7.5	
Total bilirubin (mg/dL)	>1ay için >3.5mg/dL	6
Kalsiyum (mg/dL)	7.0-8.0	2
	12.0-15.0	
	<7.0	6
	>15.0	
Glikoz (mg/dL)	40-60	4
	250-400	
	>400	8
Bikarbonat (mEq/L)	<16	3
	>32	

GKS: Glasgow koma skoru, PaO₂: arteriyel oksijen basıncı, PaCO₂: arteriyel karbon dioksit basıncı, FiO₂: inspiyum oksijen fraksiyonu, PT: Protrombin zamanı, PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı.

2.5.3 Pediatrik Lojistik Organ Disfonksiyonu (PELOD)

Mortalitenin azaltılması, çocuk yoğun bakım ünitesinin önemli bir amacıdır. Günümüz sağlık hizmetleri ortamı, hem yüksek kaliteli hem de hatasız bakım sağlamaya odaklanmıştır. Skorlama sistemleri genellikle bakım kalitesini değerlendirebilen, değiştirilmesine yardımcı olan, hasta sonuçlarını iyileştiren, morbidite ve mortaliteyi öngören objektif bir ölçümdür (70). 1999 yılında PELOD skoru, tüm PYBÜ kalış süresi boyunca her değişkenin en anormal değeri kullanılarak geliştirilmiştir (71) ve 2003 yılında geçerli sayılmıştır (72) (Tablo 2.5). MODS vakalarının şiddetini tanımlamak için en sık kullanılan puanlama sistemidir (67).

PELOD skorunu hesaplamak için, her organ disfonksiyonunun en ağır veri değişkeni skor için kullanılmaktadır. Skorla mortalite arasında doğru orantı mevcuttur.

Tablo 2.5. PELOD skortama

Organ disfonksiyonu ve değişkenler	Skorlama			
	0	1	10	20
Nörolojik				
- GKS	12-15	7-11	4-6	3
- Pupil reaksiyon	Bilateral reaktif		Bilateral fikse	
Kardiyovaskuler				
- Nabız (atım/dak)				
<12 yaş	≤195		>195	
≥12 yaş	≤150		>150	
- SAB (yaşa göre, mm Hg)				
<1 ay	>65		35-65	<35
1 ay-1 yaş	>75		35-75	<35
1-12 yaş	>85		45-85	<45
≥12 yaş	>95		55-95	<55
Renal (yaşa göre kreatinin mg/dL)				
<7 gün	< 1.59		≥ 1.59	
7 gün- 1yaş	< 0.62		≥ 0.62	
1-12 yaş	< 1.13		≥ 1.13	
≥12 yaş	< 1.59		≥ 1.59	
Solunum				
- PaO ₂ (mm Hg)/FiO ₂	>70		≤70	
- PaCO ₂ (mm Hg)	≤90		>90	
- Mekanik ventilasyon	Hayır	Evet		
Hematolojik				
- Beyaz küre sayısı (x10 ⁹ /L)	≥ 4.5	1.5-4.5	< 1.5	
- Trombosit sayısı (x10 ⁹ /L)	≥ 35	< 35		
Hepatik				
- Aspartat aminotransferaz (IU/L)	< 950	≥ 950		
- INR	< 1.4	≥ 1.4		

INR: international normalised ratio (uluslararası normalleştirilmiş oran), PaO₂: arteryel oksijen basıncı, PaCO₂: arteryel karbon dioksit basıncı, FiO₂: inspiryum oksijen fraksiyonu, SAB: sistolik arteryel basınç, GKS: Glasgow koma skoru.

2.5.4. Pediatrik Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoru (pSOFA)

Ardışık organ yetmezliği değerlendirme (SOFA) skoru, 1994 yılında Avrupa Topluluğu Yoğun Bakım ve Acil Tıp Derneği tarafından düzenlenen uzlaşma toplantısında geliştirilmiş bir değerlendirmedir (73). SOFA, sepsis ve septik şok için III. Uluslararası Konsensus Konferansında (Sepsis-3) organ disfonksiyonunu ölçmek için skorlama sistemi olarak seçilmiştir. SOFA basitliği, hızlı hesaplanması, morbidite ve mortalitenin dereceli değerlendirilmesi nedeniyle cazip bir risk tahmin modelidir. Sepsis-3 çalışma grubu, şüpheli enfeksiyonlu erişkin hastalarda SOFA skorunu geçerli saymış ve SOFA sisteminin hastane içi mortaliteyi ayırt etmede diğer skorlama sistemlerine kıyasla üstün olduğunu öne sürmüştür (74). SOFA skorunun en önemli sınırlamalarından biri, yetişkin hastalar için geliştirilmiş olması ve yaşla birlikte önemli ölçüde fizyolojide değişiklik göstermesidir ki bu da çocuklar için kullanımının uygun olmadığını göstermiştir (73). SOFA, 0 ile 4 puan arasında altı farklı organ sistemine puan verir: solunum, kardiyovasküler, nörolojik, hematolojik, renal ve hepatik. pSOFA skoru, orijinal SOFA skorunun 2 yaklaşımla uyarlanarak geliştirilmiş şeklidir. İlk olarak, orijinal SOFA skorunun yaşa bağlı kardiyovasküler ve renal değişkenleri PELOD skorlama sisteminde onaylanmış sınır değerler kullanılarak değiştirilmiştir (75). İkinci olarak, solunum alt skoru, alternatif bir akciğer hasarı belirteci olarak SpO_2/FiO_2 oranını içerecek şekilde genişletilmiştir (76) (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. pSOFA skora

Değişkenler	Skorlama				
	0	1	2	3	4
Solunum					
PaO ₂ (mmHg)/FiO ₂ veya	≥400	300- 399	200-299	100-199 solunum destekli	<100 solunum destekli
SpO ₂ /FiO ₂	≥292	246- 291	221-264	148-220 solunum destekli	<148 solunum destekli
Koagülasyon					
Trombosit sayısı (x10 ³ /mL)	≥150	100- 149	50-99	20-49	<20
Hepatik					
Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Kardiyovasküler					
Yaşa göre OAB veya vazoaktif infuzyon (mm Hg ve µg/kg/dak)					
< 1 ay	≥46	<46	Dopamin	Dopamin >5 veya epinefrin ≤ 0.1	Dopamin >15 veya epinefrin > 0.1 veya norepinefrin > 0.1
1-11 ay	≥55	<55	veya		
12-23 ay	≥60	<60	dobutamin	veya norepinefrin	
24-59 ay	≥62	<62	≤5	≤ 0.1	
60-143 ay	≥65	<65			
144-216 ay	≥67	<67			
> 216 ay	≥70	<70			
Nörolojik					
GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Yaşa göre kreatinin (mg/dL)					
< 1 ay	< 0.8	0.8-0.9	1.0-1.1	1.2-1.5	≥1.6
1-11 ay	< 0.3	0.3-0.4	0.5-0.7	0.8-1.1	≥ 1.2
12-23 ay	< 0.4	0.4-0.5	0.6-1.0	1.1-1.4	≥ 1.5
24-59 ay	<0.6	0.6-0.8	0.9-1.5	1.6-2.2	≥ 2.3
60-143 ay	< 0.7	0.7-1.0	1.1-1.7	1.8-2.5	≥ 2.6
144-216 ay	< 1.0	1.0-1.6	1.7-2.8	2.9-4.1	≥ 4.2
> 216 ay	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	≥ 5

GKS: Glasgow koma skoru, SpO₂: periferik oksijen saturasyonu, FiO₂: inspiryum oksijen fraksiyonu, PaO₂: arteryel oksijen basıncı, OAB: ortalama arteryel basınç

2.6. Sepsis Yönetimi

Sepsiste sıvı resüsitasyonu ve inotropik/vazopressör desteği ile antibiyotiklerin ve hemodinamik stabilizasyonun erken uygulanması, sepsisin başlangıç tedavisi için önemli bir basamaktır.

2.6.1. Antimikrobiyaller

Kumar ve ark. retrospektif kohort çalışmada, persistan veya tekrarlayan hipotansiyon oluştuktan sonra uygun antibiyotiklerin daha erken uygulanmasının, yetişkin septik şok hastaları için daha yüksek sağkalım oranı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (77). Pediatrik sepsiste, Weiss ve ark. yakın zamanda benzer sonuçlar bildirmiştir. Çocuk yoğun bakım ünitelerinde şiddetli sepsis veya septik şok tedavisi gören 130 çocuğu retrospektif olarak incelemişler ve sepsis tanısından sonra uygun antibiyotik uygulamasının 3 saatten fazla gecikmesinin PYBÜ mortalitesinde ve organ disfonksiyonunun az olduğu günlerde anlamlı bir artışla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (16 güne karşı 20 gün; $p=0.04$) (78). Bununla birlikte, ilk 3 saatte ilk uygun antibiyotik uygulamasındaki gecikmenin, Kumar'ın yetişkin çalışmasından farklı olarak mortalite artışına yol açmadığı görülmüştür.

2.6.2. Hemodinamik Yönetim

Rivers ve ark. 2001 yılında septik şoklu yetişkin hastalar için adlandırdıkları “erken hedefe yönelik tedavi” (EGDT) ile çarpıcı mortalite düşüşü (%30.5'e karşı %46.5, $p=0.009$) görmüşlerdir (79). Septik şoku olan çocuklar için başlangıç hemodinamik tedavinin temel taşı, agresif sıvı resüsitasyonu ve sıvı-refrakter şok hastaları için inotropik/vazoaktif destek olduğu çalışmalarda kanıtlanmıştır (80). De Oliveira ve ark. randomize kontrollü çalışmada Amerikan Yoğun Bakım Tıbbı Heyeti - Pediatrik İleri Yaşam Desteği (ACCM-PALS) algoritmasını araştırarak, sepsis veya sıvı refrakter septik şoku olan 102 çocuk için sürekli santral venöz oksijen satürasyonu ($S_{cv}O_2$) monitörizasyonu ve kırmızı kan hücresi transfüzyonu yaparak müdahale grubundaki sağkalımın arttığını (28 günlük mortalite: %11.8'e karşı %39.2, $p=0.002$) görmüşlerdir (Tablo 2.7) (81).

Tablo 2.7. Amerikan Yoğun Bakım Tıbbı Heyeti - Pediatrik İleri Yaşam Desteği (ACCM-PALS) algoritması (3).

Değerlendir ve ABC		
I Etap	Mental durumun ve perfüzyonun kötü olduğunun farkedilmesi, yüksek akımlı oksijen verilmesi (yüz maskesi, nazal kanül, CPAP), intravenöz/intraosseöz yolun açılması	
Başlangıç resüstasyon		
II Etap	Sıvı % 0.9 NaCl veya kolloid 20 mL/kg ver. 60 mL/kg'a kadar veya hepatomegali ve raller olmadan dolaşım düzelene kadar. Hipoglisemi ve hipokalsemiyi düzelt. Antibiyotik başla.	
Sıvıya dirençli şok		
III Etap	Dopamin veya dobutamin başla, havayolunu güvenceye al (entübe et), arter kan basıncını monitorize et.	
Sıvıya ve Dopamin/Dobutamine dirençli şok		
IV Etap	Soğuk şokta adrenalin, sıcak şokta noradrenalin başla, titre et. Amaç: Normal klinik hedefler ve $S_{cv}O_2 > \%70$ tutulması	
V Etap Katekolamin dirençli şok: adrenal yetmezlikte hidrokortizon başla		
Soğuk Şok, Normal Kan Basıncı	Soğuk Şok, Düşük Kan Basıncı	Sıcak Şok, Düşük Kan Basıncı
1. Sıvı ve epinefrini titre et $S_{cv}O_2 > \%70$, Hb>10 g/dL 2. Hala $S_{cv}O_2 < \%70$ ise sıvı desteği ile birlikte vazodilatör ekle (nitrovazodilatör, milrinon ve.s). Levosimendan düşün	1. Sıvı ve epinefrini titre et $S_{cv}O_2 > \%70$, Hb>10 g/dL 2. Hala hipotansifse norepinefrin düşün. 3. Hala $S_{cv}O_2 < \%70$ ise dobutamin, milrinon, enoksimon, levosimendan düşün	1. Sıvı ve noradrenalin titre et, $S_{cv}O_2 > \%70$ 2. Hala hipotansifse vazopresin, terlipresin, anjiotensin düşün 3. Hala $S_{cv}O_2 < \%70$ ise düşük doz epinefrin düşün.
Persistan katekolamine dirençli şok		
VI Etap	Perikardiyal efüzyon, pnömotoraks, intra-abdominal basınç > 12 mm Hg varsa düzelt. Sıvı, inotrop, vazopressör, vazodilatör ve hormonal tedaviyi yönlendirmek için pulmoner arter, PCCO veya FATD santral kateter düşün. Hedef Kardiyak İndeks > 3.3 ve < 6L/dak/m ²	
Refrakter Şok		
VII Etap	ECMO	

ABC-havayolu, solunum, dolaşım; CPAP- sürekli pozitif hava yolu basıncı, $S_{cv}O_2$ - Santral venöz oksijen saturasyonu, Hb - hemoglobin, PCCO – nabız kontur kardiyak output, FATD - Femoral arter termomodülasyonu, ECMO - Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu.

2.6.3. Yardımcı Tedaviler

Dünya Yoğun Bakım Örgütü rehberinin (SSCG) 2012'deki pediatrik değerlendirmelerde, sıvı-refrakter katekolamin dirençli septik şok ve şüpheli veya kanıtlanmış mutlak (klasik) adrenal yetmezliği olan çocuklar için hidrokortizonun zamanında takviyesi önerilmiştir (3). Ayrıca, SPROUT (Sepsis prevalence, outcomes, and therapies) çalışmasında, çok değişkenli analizde kortikosteroid kullanımı ile mortalite arasında anlamlı şekilde azalma bulunmamıştır (5). İkna edici kanıt olmamasına rağmen, son zamanlarda yapılan Kanada ulusal araştırmasına göre, hemen hemen tüm pediatrik yoğun bakım uzmanlarının (% 91.4), 60 mL/kg sıvı alan ve iki veya daha fazla vazoaaktif ilaç kullanan persistan şoktaki hastalara kortikosteroid uyguladıklarını ortaya koymuşlardır (82). Mevcut araştırma sonuçlarından (83-86) ve SSCG 2012'de yetişkinler için öneri (3) düşünüldüğünde, düşük doz hidrokortizon uygulamasının sadece sıvı-refrakter, katekolamin-dirençli septik şoku olan çocuklarda düşünülmesi makul olacaktır.

Diğer yardımcı tedavilerden, ekstrakorporal tedavi adı altında, ekstrakorporal yaşam desteği (ECLS), renal replasman tedavisi (RRT) ve plazma değişimi (PD) dahil olmak üzere, pediatrik sepsis için etkinlikleri, birkaç yıldır araştırılmaktadır. ECLS SSCG 2012'de refrakter septik şoklu çocuklarda son hemodinamik tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (3). Smith ve ark. son zamanlarda yaptıkları çalışmada nötropenik sepsisli 9 çocukta, daha önce kötü prognoz nedeniyle kontrendike olan ECLS deneyimini % 44'lük sağkalım olarak bildirmişlerdir (87). Renal replasman tedavisi, Ruth ve ark. çok merkezli PYBÜ veri tabanlarında RRT'nin septik çocuklarda (0-18 yaş) %19'una uygulandığı, ancak RRT'nin kullanımının 2004'ten 2012'ye kadar önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. İlişkili mortalite oranı sadece RRT ile %32.3 ve hem ECLS hem de RRT ile %58.0 olmuştur (88). Pediatrik sepsiste PD'nin etkinliği de belirsizdir. Kawai ve ark. organ disfonksiyonlarının ve hemodinamik durumun düzelmesi açısından ECLS'deki 14 çocuk için erken dönemde PD'nin olası etkinliğini önermişler (89), buna karşın Rimmer ve ark. tarafından yapılan meta-analizler (n=66) septik çocuklarda PD'nin sağkalımda yararı olmadığını göstermişlerdir (90).

2.6.4. Poliklonal İmmunoglobulin M ile Zenginleştirilmiş İntravenöz İmmunoglobulin (Pentaglobin®)

Pentaglobin® (Biotest AG, Dreieich, Almanya), enfeksiyon ve sepsis tedavisinde diğer immünoglobulinlerle kıyaslanırken opsonize edici fonksiyonunun üstünlüğü daha önce bildirilmiştir (91). IgM ile zenginleştirilmiş preparat (Pentaglobin®) 38 g/L (%76) IgG, 6 g/L (%12) IgM ve 6 g/L (%12) IgA dahil olmak üzere üç immünoglobulin sınıfını içerir ve dolayısıyla daha fizyolojik olduğu öne sürülür. Bununla birlikte IgA bileşeni IgA eksikliği olan bireylerde ciddi advers reaksiyon riski taşır (92). Sepsis tedavisinde yeterli antibiyotik tedavisinin yanı sıra ek tedavi seçeneklerinin kullanımı ile ilgili çalışmalara devam etmektedir. Pentaglobin® kullanımı, etki mekanizması ve sonuçları ile ilgili veriler çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir:

1. Düşük anti-endotoksin antikor düzeylerini yükselttiği ve endotoksinlerin inaktivasyonunu gerçekleştirdiği (Gram negatif sepsis, enfeksiyon başlangıcında ve sonuçta, düşük anti-endotoksin antikor düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiş (93))
2. Hümmoral immüitenin desteklendiği, geniş bir opsonik ve nötrale edici antikor spektrumu içerdiği (94),
3. Fc reseptörlerinin fagositik hücreler üzerindeki blokajı ve kompleman aktivasyonunu inhibe etmesi, Fc reseptör ekspresyonunun modülasyonu, sitokin yanıtlarının modülasyonu, immün hücre fonksiyonlarının modülasyonu (94, 95),
4. Sitokin üretiminin ve yanıtlarının modülasyonu, zararlı etkilerinin önlenmesi (15),
5. İmmün hücre fonksiyonlarının modülasyonu, bakterisidal aktivitesinin uyarıldığı düşünülmektedir (94-96).

İmmünoglobulin uygulaması ile ilişkili yan etkilerin insidansı, üreticiler tarafından % 1 ile % 15, genellikle % 5'ten daha az olarak rapor edilmektedir. Bu reaksiyonların çoğu hafif ve kendi kendini sınırlamaktadır. Bu yan etkilerden pirojenik reaksiyonun sistemik bulgusu olan ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, titreme, baş dönmesi, mide bulantısı veya kusma, vazomotor veya kardiyovasküler bulgulardan

taşıkardı, tansiyon değışikliği, aşırı duyarlılık ve anaflaktik reaksiyonlar sayılabilir (97).

Monoklonal antikorlar ile septik şokun mortalitesini azaltmaya yönelik yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda endotoksinin zararları başarılı şekilde ortadan kaldırılamamış ve mortalitede belirgin azalma sağlanamamıştır (98-100). İmmünoglobulinler ile yapılan sepsis tedavisinde faz II klinik deneyleri konu alan Cochrane metaanalizinde, mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı kanıtlarla ispatlanmış, intravenöz immünoglobulinlerin (IVIg) yardımcı bir tedavi olarak kullanılması önerilmiştir (101). Trautmann ve ark. yaptıkları bir çalışmada IgM ile zenginleştirilmiş ürünün IgM fraksiyonunda, 'saf' IgG ürünleriyle karşılaştırıldığında, Gram negatif mikroorganizmaların O-antijen serogruplarına karşı LPS doğal antikorların önemli ölçüde daha yüksek titrede olduğu görülmüştür (102).

Poliklonal IVIg'lerin sepsisli hastalarda immünoglobulin seviyelerini düzenledikleri, spesifik antikorlar sağlamanın dışında endotoksin inaktivasyonu, Fc reseptörleri bloke ederek kompleman aktivasyonunu inhibe ettikleri, lökositlerin bakterisidal aktivitesini artırdıkları ve sitokinlerin etkilerini engelledikleri düşünülmüştür (15-17). Çoğul dirençli etkenlere bağlı enfeksiyonlarda, opsonizasyonun dışarıdan IgM ile zenginleştirilmiş immünoglobulin takviyesi ile güçlendirilmesinin yararlı olabileceği düşünülmektedir (18). IgM pentamerleri, patojen mikroorganizmaların opsonizasyonu ve fagositozunu kolaylaştırabilmektedir. *Pseudomonas aeroginosa* ilişkili ventilatör ilişkili pnömoni olgularında yapılan prospektif bir çalışmada IgM pentamerleri ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir (103). Bu araştırmaların bir sonraki aşamasında IgM ile zenginleştirilmiş mevcut immünoglobulin preparatlarının kullanılmasının (poliklonal preparatların polivalansı nedeniyle) spesifik bölgelere yönelik IgM antikorlarının kullanımından daha etkili olacağı beklenmektedir. Yoğun bakım hastalarında poliklonal immünoglobulin M ile zenginleştirilmiş intravenöz immünoglobulin kullanımı ile ilgili çalışmalar genellikle erişkin hasta gruplarında yapılmış olup, çocuk hastalarda çalışmalar kısıtlıdır (19). Bu nedenle hastanede yatan ve poliklonal immünoglobulin M ile zenginleştirilmiş intravenöz immünoglobulin tedavisi alan çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi, sepsis protokollerinin geliştirilmesi konusunda yol gösterici olabilecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya 2010 Ocak-2017 Aralık tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine yatan 1 ay – 216 ay yaş aralığında ve sepsisin herhangi bir evresinde olan, tedavisinde poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz İmmunoglobulin (Pentaglobin®) kullanılan hastaların dahil edilmesi planlandı. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 21.12.2017 tarihli 45425468-48 sayı ile onay alındı.

3.1. Hastaların çalışmaya alınması ve verilerin toplanması

Hasta grubunun belirlenmesi için 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında hastane eczane kayıtlarından yataklı çocuk servisleri adına poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin (Pentaglobin®) çıkışı olan hastaların listesi belirlendi. Bu hastalar arasında en az 3 gün Pentaglobin® tedavisi alan, 28 günden büyük olan ve 18 yaşından küçük olan hastaların dosyalarının değerlendirilmesi planlandı. Yenidoğan döneminde olan ve ya tedavi protokolü içerisinde herhangi bir dönemde intravenöz immunoglobulin G kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Belirtilen tarih aralığında Pentaglobin® tedavisi uygulanan hastalar, Uluslararası Sepsis Tanımı Uzlaşma Konferansında (74) belirlenen sepsis kriterlerine göre değerlendirildi ve sepsis, septik şok ve MODS olarak sınıflandırıldı.

Bütün hastaların başvuru anındaki yaş (ay olarak), cinsiyet, primer ve kronik tanısı, yatış tanısı, predispozan nedenleri, demografik özellikleri, öncesinde aldığı medikal verileri kaydedildi. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 2012 yılı öncesi dönemde 3 günlük 5 ml/kg/gün tedavi rejimleri uygulanırken, takip eden dönemde aynı dozda 5 gün tedavi rejimi uygulanmaya başlamıştır. Standart sepsis tedavisine ek olarak başlanan Pentaglobin® tedavisinin ilk dozu verildiği gün birinci gün olarak kabul edildi ve veriler kaydedildi. Çalışmaya dahil olan çocuk hastalarda standart tedaviye ek olarak Pentaglobin® tedavisi 5mL(250 mg)/kg/gün olarak 3 ve 5 gün olarak (iki farklı grup), 6 saatlik infüzyon şeklinde verildi.

Pentaglobin® tedavisi başladıktan sonraki 28 gün içerisindeki verileri (vital bulguları-vücut ısısı, kan basıncı, solunum verileri, kalp tepe atımları, periferik oksijen saturasyonları), tedavinin ilk günü tam kan sayımları (hemoglobin, beyaz

küre sayısı, absolü nötrofil sayısı, absolü lenfosit sayısı, trombosit sayısı), kan biyokimyası (üre azotu, kreatinin, bilirubinler, transaminazlar, albümin), koagülasyon değerleri (INR, D-dimer), inflamasyon biyobelirteçleri (prokalsitonin, laktat), venöz kan gazı (pH, bikarbonat, PaCO₂, laktat, baz açığı), steril örneklerdeki kültür üreme verileri kaydedildi. Nörolojik defisit değerlendirme olarak Glasgow Koma Skoru, hastalığın şiddeti ve kritiklik açısından PRISM skoru hesaplandı.

Şüphelenilen enfeksiyon odağının araştırılmasında, hastaların çalışmaya dahil edildikleri gün ve sonrasında, tüm tedavi süreci içerisinde vücut sıcaklığı $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olan hastalardan steril alınan idrar, perifer ve kateter kan kültürleri, beyin omurilik sıvı (BOS) kültürlerinin mikrobiyolojik analiz sonuçlarının yanısıra görüntüleme yöntemleri ile tanısal radyolojik incelemelerin sonuçları değerlendirildi. Şüpheli enfeksiyon odağı, klinik semptomlar ve enfeksiyon odağı lokal mikrobiyolojik bulgularla örtüşmesi, kanıtlı enfeksiyon odağı olarak belirlendi.

Çocuk hastaların hastaneye yatışından itibaren bütün tedavi sürecinde alınan mikrobiyolojik kültür sonuçları incelendi, izlemde oluşan yeni üremeler kanıtlı ve şüpheli enfeksiyon durumu olarak ele alındı. Mikrobiyolojik olarak üremelerle kanıtlanmış enfeksiyon türleri Gram negatif, Gram pozitif, Fungal ve Mikst tip olarak gruplandırıldı ve etken mikroorganizma adları kaydedildi. Antibiyoterapi verileri, ampirik olarak başlanan sonrasında kültür üremelerinde sepsis etkeni olarak kabul edilen mikrobiyal ajan için kullanılan ilaçlar ve kombinasyonları, yapılan değişiklikler kaydedildi.

Birinci günden itibaren izlemlerinin başladığı hastane yatış sürecinde vazopressör ajan ve invazif mekanik ventilasyon tedavi süreleri kaydedildi. Ayrıca hastalara uygulanan standart tedavide kan ürünü transfüzyonları, plazmaferez, hemodiyaliz/periton diyalizi, intravenöz steroid kullanımı, glisemik kontrol (hiperglisemi/insülin infüzyonu) tedavi verileri kaydedildi.

3.2. Amaç

Çalışmamızın birincil amacı – ağır enfeksiyon ve sepsis hastalarında standart tedaviye ilave olarak poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin kullanımının mortalite oranına etkisinin saptanmasıdır. Çalışmada aynı zamanda 3 gün ile 5 gün tedavi rejimlerinin etkililiğinin karşılaştırılması planlandı.

Çalışmamızın ikincil amacı - Pentaglobin® kullanan çocuk hastalarda hastalık şiddetini değerlendirme (GKS, PRISM), inflamasyon biyobelirteçleri (laktat, prokalsitonin), hastanede kalış süreleri, mekanik ventilatör, vazopressör tedavi, kan ürünü transfüzyonu, hemodializ ve plazmaferez gereksinimleri üzerine etkilerini araştırmaktır.

3.3. İstatistiksel Yöntem

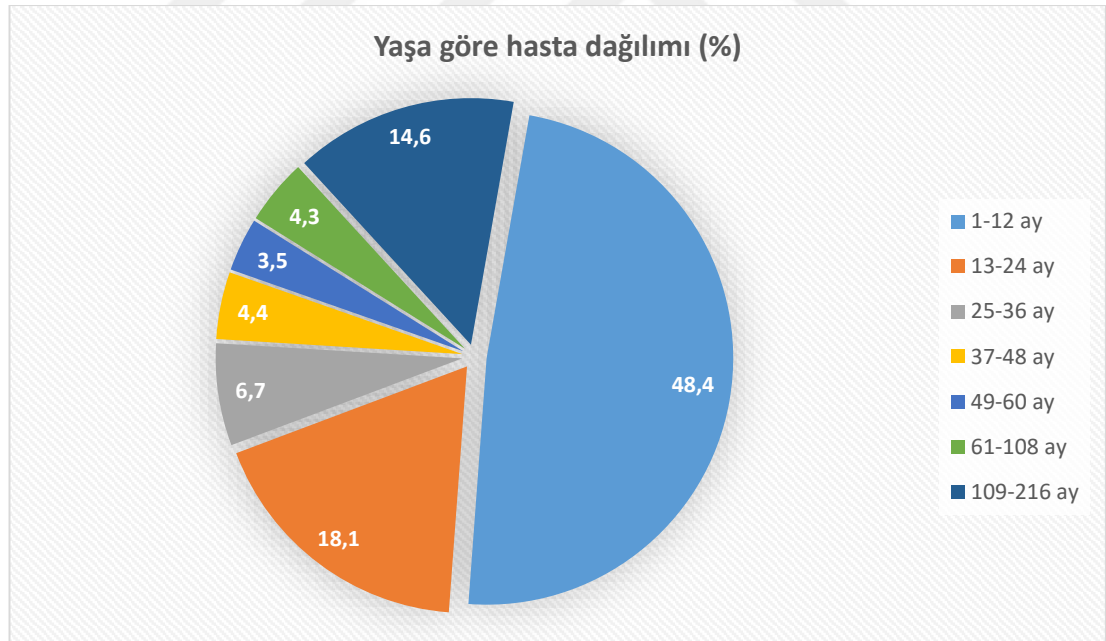
Çalışmaya alınan çocuk hastalar, başlangıç hastalık şiddeti skorları, hemodinamik ve biyokimyasal değerler, primer tanı, yatış tanısı, predispozan nedenler, sepsis evreleri, enfeksiyonların niteliği ve üremeler, organ işlev bozuklukları, verilen standart tedavi yöntemleri, ilaçlar ile mortalite oranları Pearson Chi-Square ve Fischer's Exact test ile, ortanca (minimum-maksimum) değerler ise, Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren veriler, ortalama \pm standart sapma ($\text{ort} \pm \text{SD}$), heterojen dağılım gösteren veriler ise ortanca (min-maks) cinsinden verildi. Karşılaştırılmalarda $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmanın tüm istatistik analizleri SPSS for Windows 11.5 (Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2010 – Aralık 2017 tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen, 1 ay-18 yaş arası IVIgGAM (Pentaglobin®) kullanılan 119'u kız (%46.9), 135'i erkek (%53.1), toplam 254 çocuk hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 13 ay \pm 54.1 (1-216 ay) olarak hesaplandı (Tablo 4.1). 123 (%48.4) hasta yaş olarak 1 ay ile 12 ay arasında olurken, sırasıyla 13-24 ay %18.1, 25-36 ay %6.7, 37-48 ay %4.4, 49-60 ay %3.5, 61-108 ay %4.3, 109-216 ay %14.6 dağılım gösterdiği görüldü (Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.

Yaş ve cinsiyet dağılımı	n=254	Ort. \pm S. Sapma Yüzde (%)
Yaş	1-216 ay	13 ay \pm 54.1
Kadın	119	46.9
Erkek	135	53.1



Şekil 4.1. Yaşa göre hasta dağılımı.

Çocuk hastalara Pentaglobin® infüzyon tedavisi başlandığı 1. günde sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği yönünden yapılan değerlendirmede; 254 hastanın 100'ü (%39.4) sepsis, 95'i (%37.4) septik şok, 59'u (%23.2) çoklu organ yetmezliği (MOF) idi. Tedavinin ilk gününde solunum desteği alan hasta sayısı 161

(%63.4), bunların 143'ü (%88.8) invazif ventilasyon, 18'i (%11.2) non-invazif mekanik ventilasyon tedavisi almaktaydı. Çalışma grubundaki 93 (%36.6) hastaya ise maske ile oksijen verilmekte idi ya da oda havasında solutuluyordu. Pentaglobin® tedavisinin 1.gününde organ yetmezliği varlığına göre yapılan değerlendirmede, hastaların 196'sında (%77.2) solunum, 56'sında (%22) karaciğer, 42'sinde (%16.5) kardiyovasküler, 147'sinde (%58) böbrek, 100'ünde (%44.4) santral sinir sistemi yetmezliğine ait bulgular mevcuttu. 102 (%40.2) hastada koagülopati gözlenirken, 89 (%35) hastada metabolik asidoz (pH<7.35, HCO₃<16mmol/L) mevcuttu. Stres hiperglisemi 66 (%26.6) hastada gözlemlendi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Tedavinin ilk gününde sepsis evreleri, solunum desteği alanlar ve organ yetmezlikleri, metabolik asidoz, koagülopati ve stres hiperglisemi

	n	%
Sepsis evreleri		
- Sepsis	100	39.4
- Septik şok	95	37.4
- MOF	59	23.2
Solunum desteği alanlar	161	63.4
- İnvazif ventilasyon	143	56.3
- Non – invazif ventilasyon	18	7.1
Organ yetmezliği		
- Solunum	196	77.2
- Karaciğer	56	22
- Kardiyovasküler	42	16.5
- Böbrek	147	58
- Santral Sinir Sistemi	100	44.4
Koagülopati	102	40.2
Metabolik asidoz	89	35
Stres hiperglisemi	66	26.6

MOF: Çoklu Organ Yetmezliği

Pentaglobin® tedavisi başlandığı 1. gününde vasopressör ilaç infüzyonu kullanan hasta sayısı 162 (%63.8) idi. Tekli dopamin tedavisi alan hasta 46 (%18.1), tek dobutamin alan hasta 2 (%0.8), tek adrenalin alan hasta 3 (%1.2) olup, 111 hasta (%43.7) birden fazla inotrop tedavi almakta idi. Hidrokortizon (steroid) tedavisi toplam 83 (%32.7) çocuğa verilmişti. Kan ürünleri transfüzyonu (eritrosit

süspansiyonu, taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu vs.) toplam 220 (%86.6) hastaya verildi. Hemodiyaliz 22 hastaya (%8.7), plazmeferez 8 (%3.1) hastaya yapıldı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Tedavinin ilk günündeki inotropolar ve takiplerde verilen destek tedavileri

	n=254	%
Vasopressör desteği alanlar	162	63.8
- Dopamin	46	18.1
- Dobutamin	2	0.8
- Adrenalin	3	1.2
- Kombine	111	43.7
Steroid kullanımı	83	32.7
Kan ürünleri transfüzyonu	220	86.6
Hemodiyaliz	22	8.7
Plazmeferez	8	3.1

Çocuk hastalar tedavinin ilk gününde nörolojik defisiti değerlendirmek için Glasgow Koma Skalası (GKS) ve kritik hastalık şiddeti açısından PRISM skorlama yapıldı. GKS ortalaması 7.57 ± 2.66 (3-14), PRISM skoru ortalaması ise 18.3 ± 9.57 (2-46) olarak bulunmuştur.

Hastaların laboratuvar verilerinin değerlendirilmesinde, hemoglobin 10.1 g/dL (4.4-17.2 g/dL), beyaz küre sayısı $12000/\text{mm}^3$ ($100-70700/\text{mm}^3$), absolü nötrofil sayısı $7250/\text{mm}^3$ ($0-61400/\text{mm}^3$), absolü lenfosit sayısı $2505/\text{mm}^3$ ($0-2730/\text{mm}^3$), trombosit sayısı $154 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($6 \times 10^3-1113 \times 10^3/\text{mm}^3$), Prokalsitonin 5.45 ng/mL (0.06-633.6 ng/mL), laktat 2.18 mmol/L (0.4-35 mmol/L), albümin 3.1 g/dL (0.9-5 g/dL), D-dimer 3.83 ng/mL (0.29-36.8 ng/mL) olarak bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. GKS, PRISM skoru ve laboratuvar parametreler

	Ortalama (\pm SD)	
	veya ortanca	min-maks
Skorlar		
GKS	7.57 (\pm 2.66)	3-14
PRISM	18.3 (\pm 9.57)	2-46
Laboratuvar parametreler		
Hemoglobin (g/dL)	9.93 (\pm 1.84)	4.4-17.2
Beyaz küre sayısı (mm ³)	1200	100-70700
Absolü nötrofil sayısı (mm ³)	7250	0-61400
Absolü lenfosit sayısı (mm ³)	2505	0-2730
Trombosit sayısı (x10 ³ /mm ³)	154	6-1113
PCT (ng/mL)	5.45	0.06-633.6
Laktat (mmol/L)	2.18	0.4-35
Albümin (g/dL)	3.1	0.9-5
D-dimer (ng/mL)	3.83	0.29-36.8

GKS: Glasgow koma skoru, PRISM: Pediatrik Mortalite Riski, PCT: Prokalsitonin

Hastanede yatış süreleri değerlendirildiğinde 120 (%47.2) hasta 28 günden az, 134 (%52.8) hasta 28 günden fazla yattığı görüldü (Tablo 4.5).

Hastaların kültür üremelerine göre yapılan değerlendirmesinde Gram pozitif üremesi olan 47 (%18.5) hasta, Gram negatif üremesi olan 40 (%15.7) hasta, fungal üremesi olan 17 (%6.7) hasta, birden fazla etken üremesi olan 54 (%21.3) hasta saptanırken 96 hastanın (%37.8), kültürlerinde üreme saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Yatış süresi ve üreyen mikrobiyal ajanlar

	n	%
Hastanede yatış süresi		
- 28 günden az	120	47.2
- 28 günden çok	134	52.8
Mikrobiyal ajanlar		
- Gram pozitif	47	18.5
- Gram negatif	40	15.7
- Fungal	17	6.7
- Mikst	54	21.3
- Üreme yok	96	37.8

Hastaların Pentaglobin® tedavisinin ilk 28 gününde mortalite oranları değerlendirildiğinde sepsis grubunda ki hastalardan yaşayan %96, eksitus olan %4, septik şok grubundaki hastalarda yaşayan %65.3, eksitus %34.7, MOF grubunda olan hastalardan yaşayan %39, eksitus %61 olarak bulunurken, tüm çalışma grubunda mortalite %28.7 olarak saptandı.

Kültür üremelerine göre mortalite değerlendirmesinde Gram negatif üreme saptanan olgularda %32.5, Gram pozitif üreme saptanan olgularda %31.9, fungal üremesi olan hastalarda %23.5, mikst üremesi olan hastalarda %27.8, kültürlerinde üreme olmayan hastalarda ise %27.1 oranında mortalite saptandı.

Yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede ise mortalite 1-24 ay hasta grubunda %29.6, 25-72 ay hasta grubunda %18.4, 73-144 ay grubunda %32, 145 aylıktan büyük hasta grubunda %38.7 saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastane yatışı < 28 gün olan hastaların mortalite değerlendirmesi

	Yaşayan (%)	Exitus (%)
<i>Sepsis evreleri</i>		
Sepsis	96	4
Septik Şok	65.3	34.7
MOF	39	61
Toplam	71.3	28.7
<i>Mikrobiyal ajanlar</i>		
Gram pozitif	68.1	31.9
Gram negatif	67.5	32.5
Fungal	76.5	23.5
Mikst	72.2	27.8
Üreme yok	72.9	27.1
<i>Yaş aralığına göre</i>		
1-24 ay	70.4	29.6
25-72 ay	81.6	18.4
73-144 ay	68	32
> 145 ay	71.3	38.7

Çalışmamızda 104 olgu 3 gün süre ile, 150 olgu ise 5 gün Pentaglobin® tedavisi almıştı. Pentaglobin® tedavisi 3 gün alan 104 hastada mortalite oranı % 40.3 iken 5 gün tedavi alan 150 hastada mortalitenin % 20.6'ya gerilediği gözlemlendi (p<0.05) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Çalışma grubundaki hastalarda 3 ve 5 gün Pentaglobin® tedavisinin mortalite üzerine etkisi.

	Yaşayan (%)	Exitus (%)
<i>Pentaglobin® 3 gün (n=104)</i>	59.7	40.3
<i>Pentaglobin® 5 gün (n=150)</i>	79.4	20.6*
<i>Toplam (n=254)</i>	71.3	28.7

*p<0.05

Üç gün ve 5 gün tedavi rejimlerinin sepsis evrelemesine göre yapılan değerlendirmesinde, 5 gün tedavi uygulanan olgularda 3 gün tedaviye tüm çalışma gruplarında mortalitede azalma gözlenirken, istatistiksel fark yalnızca septik şok grubunda saptandı. Septik şok grubundaki hastaların 5 gün Pentaglobin® tedavisi alanlarında (n=52) mortalite %19.2 iken, 3 gün tedavi alanlarda (n=43) mortalite %53.4 idi (p=0.005) ve istatistiksel olarak belirgin olarak azalmıştı. Sepsis grubundaki hastaların 5 gün Pentaglobin® tedavisi alanlarda (n=61) mortalite %1.6 iken, 3 gün tedavi alan (n=39) grupta mortalite %7.6 olarak saptandı (p>0.05). MOF hasta grubunda ise 5 gün Pentaglobin® tedavisi alanlarda (n=37) mortalite %5 iken, 3 gün tedavi alanlarda (n=22) %72.7 idi (p>0.05) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Sepsis, septik şok ve MOF gruplarında 3 ve 5 gün Pentaglobin® tedavilerinin mortalite karşılaştırması.

Sepsis evreleri	5 gün		3 gün	
	Yaşayan (n)	Exitus (n) (%)	Yaşayan (n)	Exitus (n) (%)
<i>Sepsis (n=100)</i>	60/61	1/61 (1.6)	36/39	3/39 (7.6)*
<i>Septik şok (n=95)</i>	42/52	10/52 (19.2)	20/43	23/43 (53.4)**
<i>MOF (n=59)</i>	17/37	20/37 (54.0)	6/22	16/22 (72.7)*
<i>Toplam (n=254)</i>	119/150	31/150 (20.6)	62/104	42/104 (40.3)

*p>0.05, **p=0.005

Çalışma grubundaki hastaların kültür üremelerine göre 3 gün ve 5 gün tedavi rejimlerinin karşılaştırılmasında, 5 gün tedavi rejimi alan hasta gruplarının tamamında mortalite azalması gözlenirken, istatistiksel fark sadece gram negatif üremesi olan grupta saptandı. Gram negatif üreme saptanan olup 5 gün Pentaglobin® tedavisi alan hastalarda (n=22) mortalite %18.1 olup, 3 gün tedavi grubunda (n=18) bu oran %50 (p<0.05). Gram pozitif üreme saptanan, 5 gün ve 3 gün Pentaglobin®

tedavi alan olgularda mortalite sırasıyla %21.4 ve %47.3 (n=28 ve n=19), fungal üreme olan hasta grubunda sırasıyla %11.1 ve %37.5 (n=9 ve n=8), mikst üreme olan hasta grubunda sırasıyla %21.2 ve %38.0 (n=33 ve n=21), kültürde üreme olmayan hasta grubunda ise %20.9 ve %38.2 (n=62 ve n=34) saptandı (p>0.05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kültür üremelerine göre 3 ve 5 gün Pentaglobin® tedavi alan olguların mortalite sıklığının karşılaştırılması.

Üremeler	5 gün		3 gün	
	Yaşayan	Exitus (%)	Yaşayan	Exitus (%)
Gram (-)	18/22	4/22 (18.1)	9/18	9/18 (50)*
Gram (+)	22/28	6/28 (21.4)	10/19	9/19 (47.3)
Fungal	8/9	1/9 (11.1)	5/8	3/8 (37.5)
Mikst	26/33	7/33 (21.2)	13/21	8/21 (38.0)
Üreme yok	49/62	13/62 (20.9)	21/34	13/34 (38.2)
Toplam (n=254)	119/150	31/150 (20.6)	62/104	42/104 (40.3)

*p<0.05

Hastaların yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede, 5 gün tedavi uygulanan hastalarda 3 gün tedavi alan hastalara göre tüm yaş gruplarında mortalitenin azaldığı görülmekle birlikte, istatistiksel azalma 1-24 ay arası hasta grubunda görüldü. 1-24 ay arası çocuk hastalarda mortalite değerlendirildiğinde, 5 gün Pentaglobin® tedavisi alan grupta (n=105) %20 iken, 3 gün tedavi grubunda (n=67) bu oran %43.2 idi (p<0.05). Diğer yaş gruplarında 5 gün ve 3 gün Pentaglobin® tedavisinin mortalite oranlarına bakıldığında, sırası ile 25-72 ay hasta grubunda %13.6 ve %26.6 (n=22 ve n=15), 73-144 ay hasta grubunda %25 ve %38.4 (n=12 ve n=13), 145 aydan büyük hasta grubunda ise %36.3 ve %44.4 (n=11 ve n=9) saptandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Yaş gruplarına göre 3 ve 5 gün Pentaglobin® tedavilerinin mortalite üzerine etkilerinin araştırılması.

Yaş	5 gün		3 gün	
	Yaşayan	Exitus (%)	Yaşayan	Exitus (%)
1-24 ay	84/105	21/105 (20)	38/67	29/67 (43.2)*
25-72 ay	19/22	3/22 (13.6)	11/15	4/15 (26.6)
73-144 ay	9/12	3/12 (25)	8/13	5/13 (38.4)
> 145 ay	7/11	4/11 (36.3)	5/9	4/9 (44.4)
Toplam (n=254)	119/150	31/150 (20.6)	62/104	42/104 (40.3)

Açıklama: *p<0.05

Çalışma döneminde Pentaglobin® tedavisi uygulanan hastaların kayıtları infüzyon ilişkili yan etki ve diğer etkiler yönünden değerlendirildiğinde, hastaların hiçbirinde yan etki saptanmadığı görüldü.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 8 yıllık izlem sürecinde Çocuk Yoğun Bakım ünitesinde sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği olan en az 3 gün Pentaglobin® tedavisi uygulanan çocukların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmanın yapıldığı ünitenin bulunduğu bölgede referans merkez olması nedeni ile hastaların büyük bölümünü altta yatan hastalığı olan, septik şok ve çoklu organ yetmezliği olan olgular oluşturmaktaydı.

Sepsis, septik şoka (sepsis artı hipotansiyonun sıvı resüsitasyonu ile tersine çevrilmemesine) ve çoklu organ yetmezliğine yol açan sistemik, zararverici konağa ciddi etkileri olan bir yanıtıdır ve bütün dünyada ciddi mortalite, sekeller ve mali kayıplara yol açan önemli problemdir. Sepsis ve septik şok, her yıl milyonlarca insanı etkileyen ve görülme sıklığı artan önemli sağlık sorunlarından biridir.

Çalışmada medikal kayıtları değerlendirilen 254 olgunun 100'ü (%39.4) sepsis, 95'i (%37.4) septik şok, 59'u (%23.2) çoklu organ yetmezliği (MOF) idi. Tedavinin ilk gününde olguların %63.4'ü solunum desteği alıyordu ve Pentaglobin® tedavisinin 1.gününde hastaların %77'sinde solunum yetmezliği, %22'sinde hepatik yetmezlik, %16.5'inde kardiyovasküler yetmezlik, %58'inde renal yetmezlik ve %44.4'ünde santral sinir sistemi etkilenmesi mevcuttu. Olguların %40'ında koagülopati, %35'inde metabolik asidoz saptanmıştı. Olguların %44'ü birden fazla inotrop desteği almakta idi, %87'sinde kan ve kan ürünleri transfüzyonu gereksinimi olmuştu. Bu veriler ışığında, olguların büyük bölümünü ağır klinik septik şok ve çoklu organ yetmezliği oluşturmaktaydı. Hastaların Pentaglobin® tedavisinin ilk 28 gününde mortalite oranları değerlendirildiğinde sepsis grubunda ki hastalarda %4, septik şok grubundaki hastalarda %34.7, MOF grubundaki hastalarda ise %61 olup, tüm çalışma grubunda mortalite %28.7 olarak saptandı. Çalışmanın yürütüldüğü Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde mortalite oranı yıllık %5 düzeyinde olup, sepsis grubunda mortalite genel yoğun bakım mortalitesinin altında olup, diğer çalışmalardaki sepsis mortaliteleri ile benzerdi. Schlapbach ve arkadaşlarının, Avustralya ve Yeni Zelanda'da 2002-2013 yılları arasında sepsis ve septik şok mortalitesini değerlendirdikleri çalışmada, sepsis mortalitesini %5.6, septik şok mortalitesini %17.5 saptarken aynı dönemde çocuk yoğun bakım mortalitesini %3 olarak belirlemişlerdir (25).

Çalışmamızda 2010-2017 yılları arasında en az 3 gün poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin tedavisi alan 254 hasta dahil edilmiştir. Çalışmanın ilk 3 yıllık döneminde kliniğimizde 3 gün standart poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin tedavisi uygulanırken, daha sonrasında tedavi süresinin 5 güne çıkıldığında etkinliğin arttığının gözlenmesi ve 3 günden uzun Pentaglobin® tedavisi alan olguların yayınlanması sonrasında 5 gün Pentaglobin® tedavisi uygulanmaya başlanmıştır. Sepsis ve septik şok tedavisinde poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin uygulamalarının başlıca nedeni; immunoglobulin düzeylerini yeniden düzenlemek ve mikroorganizmalara karşı spesifik antikorlar sağlamaktır. Bunun yanısıra ciddi inflamatuvar yanıtların gerçekleştiği durumlarda, pro-inflamatuvar hücrelerin Fc reseptörlerini bloke etme, kompleman aktivasyonunu inhibe etme, lökositlerin ve plazmanın bakterisidal aktivitesini uyarma ve lenfositlerden üretilen sitokinlerin modülasyonu ile sitokin etkilerine düzenleme şeklinde özelliklerinin olduğu ve hastaların potansiyel olarak yarar gördüğüne inanılmaktadır (93-96).

IgM zenginleştirilmiş poliklonal preparat olan Pentaglobin® erişkin, yenidoğan ve çocuklarda yapılan çalışmalarda farklı dozlarda ve sürelerde kullanılmış ve 28 günlük mortalite sonuçları farklılıklar göstermektedir (Tablo 5.1). Alejandria ve ark. poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulinin bakteriyel sepsis veya septik şoklu hastalarda adjuvan tedavi olarak etkilerini mortalite, bakteriyolojik başarısızlık oranları ve hastanede kalış süresi açısından değerlendirdikleri 10 çalışmayı kapsayan 1430 hasta içeren meta-analizdeki IgM ile zenginleştirilmiş poliklonal intravenöz immunoglobulin tedavisinin sepsisli erişkinlerde plaseboya veya müdahalesiz olanlarla kıyaslandığında mortalitede anlamlı azalma sağladığını göstermişlerdi (104). Pildal ve ark.'nın 21 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizde ise IgM ile zenginleştirilmiş poliklonal intravenöz immunoglobulin tedavisi verilen hastalarda mortalitenin %23 oranında azaldığını göstermişlerdir (105).

Tablo 5.1. IgM zenginleştirilmiş poliklonal preparat olan Pentaglobin® erişkin, yenidoğan ve çocuklarda yapılan çalışmalar.

Çalışmayı yapanlar	Pentaglobin® dozu	28 günlük mortalite sonucu
Wand ve ark. (n=26) 2016 (106)	5 mL/kg/gün, 3 gün	p<0.05
Cavazzuti ve ark. (n=169) 2014 (107)	5 mL/kg/gün, 3 gün	p<0.05
Popov ve ark. (n=60) 2014 (103)	5 mL/kg/gün, 3 gün	p<0.05
Yavuz ve ark. (n=118) 2012 (108)	5mL/kg/gün, 3 gün	p<0.05
Berlot ve ark. (n=129) 2012 (109)	5 mL/kg/gün, 3 gün, 10 saatte	p<0.05
Hentrich ve ark. (n=211) 2006 (110)	72 saatte 1.300 ml: başlangıçta 200 ml (0.5mL/dak), sonra ise 11 infüzyon her 6 saatte 100 ml	p>0.05
El-Nawawy ve ark. (n=100) 2005 (111)	8 mL/kg/gün, 3 gün	p<0.05
Buda ve ark. (n=66) 2005 (112)	5mL/kg/gün, 3 gün	p>0.05
Rodriguez ve ark. (n=56) 2005 (113)	7 mL/kg/gün	p<0.05
Tugrul ve ark. (n=42) 2002 (114)	5 mL/kg/gün; 6 saatte infüzyon	p>0.05
Karatzas ve ark. (n=68) 2002 (115)	5 mL/kg/gün; 6 saatte infüzyon	p<0.05
Schedel ve ark. (n=55) 1991 (116)	8 saatte 600 mL yükleme, sonra her 24 saatte 300 mL'lik iki doz	p<0.05
Wesoly ve ark. (n=35) 1990 (117)	5 mL/kg/gün	p<0.05
Behre ve ark. (n=52) 1995 (118)	200mL yükleme, 100mL 6 saatte 3gün	p<0.05
Just ve ark. (n=104) 1986 (119)	100mL, 4 gün	p<0.05

Çalışmalarda poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin uygulamasının, kontrol grubuna göre 28 günlük mortalite üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiş olup, çalışma sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olmayan çalışmalarda da yoğunbakım kalış sürelerinde, uzun dönem mortalitede, laboratuvar parametrelerinde düzelmede, antibiyotik tedavisinin etkinliğini artırmada, mediyatörlerin modülasyonunda, organ işlev bozukluklarında erken iyileşme, skorlama sistemlerindeki gerilemeler gibi farklı sonuçlar elde edilmiştir (106, 110, 112, 114, 117, 120). Çalışmalar arasındaki farklılıklar çalışmaların retrospektif ya da prospektif olmasına göre de farklılıklar göstermektedir. Bizim çalışmamızda da Pentaglobin® tedavi dozu 5 ml/kg/gün 3 ve 5 günlük tedaviler olacak şekilde, infüzyon hızı ise 6 saatte verildi. Kliniğimizde ciddi enfeksiyon ve sepsis tedavisinde standart tedaviler arasında yer alındığından kontrol grubu oluşturulamadı. Bizim çalışmamızda 3 gün ve 5 gün verilen tedavi rejimleri arasında 28 günlük takipte mortalitenin %40.3'den %20.6'ya gerilediği görüldü.

Poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin uygulaması ile ilgili erişkinlerde ve yenidoğanlarda çalışmalar bulunmakla birlikte çocuk yoğun bakım ünitelerinde çalışmalar kısıtlıdır.

Wand ve ark. 26 çocuk hastada yaptıkları çalışmada, 6. ve 12. saatte poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin tedavisi verilen çocuklarda, endotoksin aktivitesinin kontrol grubuna göre belirgin düzeyde azaldığını, bunun yanında trombosit sayıları, serum fibrinojen düzeyi üzerine de olumlu etkisinin olduğunu göstermişler, ancak inflamatuvar belirteçlerde (IL-6, lökosit, lipopolisakkarit bağlayıcı protein) farklılık saptamamışlardır (106). Popov ve ark. 21-30 ay yaş aralığında 60 konjenital kalp anomalisi olan hastada, kardiyak düzeltme ameliyatından sonraki ilk gün poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin tedavisi (toplam 3 gün, 5ml/kg/gün dozunda) alan hastalarda, standart tedavi alan hastalara göre, hastanede yatış süreleri, takipler sırasında prokalsitonin düzeyleri, izlemde geçirdikleri enfeksiyonları değerlendirmişlerdir. Postoperatif poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin enfeksiyon sıklığının azaldığı (%3.3'e karşı %26.7), 6.günde prokalsitonin değerlerinin kontrol grubuna göre düşmenin daha belirgin olduğu ve yoğun bakımda yatış süresinin kısaldığı gösterilmiştir (103).

Çalışmamızda 104 olgu 3 gün süre ile, 150 olgu ise 5 gün Pentaglobin® tedavisi almıştı. Pentaglobin® tedavisi üç gün alan 104 hastada mortalite oranı %40.3 iken 5 gün tedavi alan 150 hastada mortalitenin %20.6'ya gerilediği gözlemlendi. Üç gün ve 5 gün tedavi rejimlerinin sepsis evrelemesine göre yapılan değerlendirmesinde, 5 gün tedavi uygulanan olgularda 3 gün tedaviye tüm çalışma gruplarında mortalitede azalma gözlenirken, istatistiksel fark yalnızca septik şok grubunda saptandı. Özellikle çoklu organ yetmezliğinde mortalitenin yüksek olması, tüm tedavi seçeneklerinin hastalığın erken evresinde başlanmasının tedavi başarısında etkisinin daha iyi olduğunu düşündürmektedir. Rodriguez ve ark. yüksek doz (7 mL/kg, 5 gün) poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin etkinliğini değerlendirdikleri randomize kontrollü, çift kör çalışmada semptomların başlangıcından itibaren 24 saat içinde yoğun bakımda sepsis ve intra-abdominal kaynaklı septik şoku olan 56 hastada, mortalitenin poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin grubunda %27.5 iken, kontrol grubunda %48.1 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada yüksek doz ve 5 gün süre poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin uygulamasının, uygun antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında, intra-abdominal sepsisli cerrahi yoğun bakım hastalarının sağkalımını üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermişlerdir (113). El-Nawawy ve ark. 1-24 ay arasındaki pediatrik yoğun bakım ünitesinde takip edilen 100 septik çocuk hastada yaptıkları çalışmada standart tedaviye ek olarak 3 gün süre ile 8mL/kg/gün Pentaglobin® tedavisinin yoğun bakım yatış süresinde kısalma, mortalitenin azaldığını (%44'e karşı %72), komplikasyon gelişim sıklığının azaldığını (%8'e karşı %32), DIC gelişiminin azaldığını (%4'e karşı %24) göstermişlerdir. Sepsis evrelerine göre yapılan değerlendirmelerde, sepsis grubunda %88.9'u, septik şok grubunda %11 iyileşmiş, MOF olan ise sadece 2 olguda iyileşme gözlenmiştir (111). Bizim araştırmada 28 günlük mortalite değerlendirildiğinde, sepsiste olan hastalardan sürvi %96, septik şokta olan hastalarda sürvi %65.3, MOF'da olan hastalarda sürvi %39 tüm çalışma grubunda sürvi %71 düzeyinde olmuştur. 5 gün süre ile tedavinin ise başta septik şok grubu olmak üzere 3 gün tedavi protokolüne göre sürvide belirgin düzelme sağladığı görüldü.

Çalışma grubundaki hastaların kültür üremelerine göre 3 gün ve 5 gün tedavi rejimlerinin karşılaştırılmasında, 5 gün tedavi rejimi alan hasta gruplarının tamamında mortalite azalması gözlenirken, istatistiksel fark sadece gram negatif üremesi olan grupta saptandı. Gram negatif üreme saptanan olup 5 gün Pentaglobin® tedavisi alan hastalarda (n=22) mortalite %18.1 olup, 3 gün tedavi grubunda (n=18) bu oran %50 olarak hesaplandı (p<0.05). Giamarellos-Bourboulis ve ark. çok merkezli kohort çalışmasında çoklu ilaca dirençli Gram negatif bakterilere bağlı enfeksiyonu olan 200 hastada yaptıkları çalışmada, sepsis evresi, enfeksiyon kaynağı, uygun antibiyotik tedavisine göre hasta grupları değerlendirmişlerdir. Çalışmada çoklu regresyon analizinde, akut koagülopati, kardiyovasküler yetmezlik, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kronik böbrek hastalıkları varlığı sağkalım üzerine olumsuz etkili faktörler olarak görülürken, poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin almanın sağkalım üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Yaygın antibiyotik direnci olan Gram negatif enfeksiyonu olan olgularda, poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin tedavisi alan grupta mortalite %38.5 iken, almayan grupta mortalite %62.9 olarak saptanmış, özellikle dirençli Gram negatif enfeksiyonların tedavisinde etkinliğin altı çizilmiştir (19). Menichetti ve ark. İtalya'da 2015–2016 yılları arasında *Neisseria meningitidis* serogrup grup C ilişkili invaziv meningokok enfeksiyonu olan erişkin olgularda poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin tedavisinin mortalite ve morbidite üzerine etkili olduğunu göstermişlerdir (121).

Tuğrul ve ark. prospektif, randomize kontrollü çalışmalarında, ağır sepsisli 42 hastada IgM ile zenginleştirilmiş immünoglobulin tedavisinin (5 ml/kg 6 saat infüzyon, 3 ardışık gün) organ yetmezliği ve septik şokun progresyonuna etkisini değerlendirmişler, prokalsitonin düzeylerinin tedavi grubunda belirgin olarak düştüğünü göstermişler ancak çalışma grupları arasında 28 günlük mortalite için fark saptamamışlardır (114). Karatzas ve ark. ise 64 erişkin hastada yaptıkları çalışmada hasta yaş dağılımının IgM ile zenginleştirilmiş immünoglobulin tedavisi çalışmalarında sonuçları etkileyebildiğini göstermişlerdir (115). Bizim çalışmamızda, olguların büyük bölümü (%66.5) 2 yaşında küçük olup, üç ve beş günlük Pentaglobin® tedavisinin mortalite üzerine etkisi arasındaki fark en belirgin olarak bu

grupta saptanmıştır (3 gün %43.2'e karşı 5 gün %20). Çalışmamız çocukluk döneminde yaş grupları içerisinde değerlendirmenin yapıldığı az sayıda çalışma arasında olup, yaş grupları arasında IgM ile zenginleştirilmiş immünoglobulin tedavisinin etkinliği için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

IgM ile zenginleştirilmiş immünoglobulin tedavisinde etki mekanizmasının enfeksiyon odağında ve sistemik sitokin düzeyleri üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir. Barratt-Due ve ark. *Escherichia coli* ile deneysel sepsis modelinde, IgM ile zenginleştirilmiş immünoglobulin tedavisinin interlökin-1 β (IL-1 β) düzeyinde 240 dakikada % 38 azalma sağlamışlardır. Buna karşılık, anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10, poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin grubunda kontrol grubuna tedavinin 60. dakikasında anlamlı düzeyde yükselme olduğu gösterilmiştir (122). Ateş ve ark. deneysel çalışmalarında poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin tedavisinin TNF- α düzeylerine etkisinin olmadığı, IL-1 β düzeylerinin ise düştüğünü göstermişlerdir (123). Vaschetto ve ark. deneysel pnömoni geliştirdikleri şok tablosundaki ratlarda, kurtarma tedavisi olarak uygulanan IgM ile zenginleştirilmiş immünoglobulinlerin, IL-10'un kan seviyelerini arttırarak ve bronkoalveolar lavaj sıvısında TNF- α 'yı azaltarak anti-inflamatuvar yanıtı güçlendirdiği göstermişlerdir (124).

Berlot ve ark. sepsis ve septik şok ile yoğun bakıma yatırılan 129 hastada poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin tedavisinin erken başlanması ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında, sağkalan hastalarda tanı konulduktan Pentaglobulin® başlanana kadar geçen sürenin istatistiksel olarak daha erken olduğunu göstermişlerdir (ortancası 23 saate (10-64 saat) karşı 63 saat (10-239 saat)) (p<0.05) (109). Çalışmamızda hastaların tedavi başlangıç zamanları not edilmiş olmakla birlikte, istatistiksel analize dahil edilmemiştir.

Çalışmamızın analiz sürecinde kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup 2 farklı dönemde 3 ve 5 gün tedavileri karşılaştırıldığında, zaman içerisindeki yoğun bakım koşullarındaki değişikliklerin etkisi değerlendirilmemiştir. Çalışmamız tek bir merkezde yapılmış olup, tedavi almayan bir kontrol grubu bulunmaması da kısıtlılıklar arasında bulunmaktadır.

Bizim çalışmamızda da 2010-2017 yılları arasında sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği olan 254 hastada poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin tedavisinin 5 gün süre ile uygulanmasının septik şok olgularında mortalitede belirgin azalma sağladığı etkinin gram negatif enfeksiyon olgularında ve 1-24 ay arası hastalarda daha belirgin olduğu gösterildi. Çocukluk yaş grubunda 3 ve 5 gün tedavi rejimlerinin değerlendirildiği, prospektif çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar yapılması bu sonuçların desteklenmesi için yararlı olacaktır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2010 – Aralık 2017 tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen, 1 ay-18 yaş arası IVIgGAM (Pentaglobin®) kullanılan 119'u kız (%46.9), 135'i erkek (%53.1), toplam 254 çocuk hasta dahil edildi.
- 2- Hastaların yaş ortalaması $13 \text{ ay} \pm 54.1$ (1-216 ay) olarak hesaplandı. 123 (%48.4) hasta yaş olarak 1 ay -12 ay arasında olurken, sırasıyla 13-24 ay %18.1, 25-36 ay %6.7, 37-48 ay %4.4, 49-60 ay %3.5, 61-108 ay %4.3, 109-216 ay %14.6 dağılım gösterdiği görüldü.
- 3- Çocuk hastalara Pentaglobin® infüzyon tedavisi başlandığı 1. günde sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği yönünden yapılan değerlendirmede; 254 hastanın 100'ü (%39.4) sepsis, 95'i (%37.4) septik şok, 59'u (%23.2) çoklu organ yetmezliği idi.
- 4- Tedavinin ilk gününde solunum desteği alan hasta sayısı 161 (%63.4), bunların 143'ü (%88.8) invazif ventilasyon, 18'i (%11.2) non-invazif mekanik ventilasyon tedavisi almaktaydı.
- 5- Tedavinin 1.gününde hastaların 196'sında (%77.2) solunum, 56'sında (%22) karaciğer, 42'sinde (%16.5) kardiyovasküler, 147'sinde (%58) böbrek, 100'ünde (%44.4) santral sinir sistemi yetmezliğine ait bulgular mevcuttu. 102 (%40.2) hastada koagülopati gözlenirken, 89 (%35) hastada metabolik asidoz mevcuttu. Stres hiperglisemi 66 (%26.6) hastada gözlemlendi.
- 6- Pentaglobin® tedavisinin 1. gününde vasopressör ilaç infüzyonu kullanan hasta sayısı 162 (%63.8) idi. Tekli dopamin tedavisi alan hasta 46 (%18.1), tek dobutamin alan hasta 2 (%0.8), tek adrenalin alan hasta 3 (%1.2) olup, 111 hasta (%43.7) birden fazla inotrop tedavi almakta idi. Steroid tedavisi toplam 83 (%32.7) çocuğa verilmişti. Kan ürünleri transfüzyonu (eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu vs.) toplam 220 (%86.6) hastaya verildi. Hemodiyaliz 22 hastaya (%8.7), plazmaferez 8 (%3.1) hastaya yapıldı.
- 7- Tedavinin ilk gününde GKS ortalaması 7.57 ± 2.66 (3-14), PRISM skoru ortalaması ise 18.3 ± 9.57 (2-46) olarak bulunmuştur.
- 8- Hastanede yatış süreleri ise 120 (%47.2) hasta 28 günden az, 134 (%52.8) hasta 28 günden fazla yattığı görüldü.

- 9- Kültür sonuçları ise Gram pozitif üremesi olan 47 (%18.5) hasta, Gram negatif üremesi olan 40 (%15.7) hasta, fungal üremesi olan 17 (%6.7) hasta, birden fazla etken üremesi olan 54 (%21.3) hasta saptanırken 96 hastanın (%37.8) kültürlerinde üreme saptanmadı.
- 10- Hastaların Pentaglobin® tedavisinin ilk 28 gününde mortalite oranları değerlendirildiğinde sepsis grubundaki hastalardan yaşayan %96, eksitus olan %4, septik şok grubundaki hastalarda yaşayan %65.3, eksitus %34.7, MOF grubunda olan hastalardan yaşayan %39, eksitus %61 olarak, bulunurken tüm çalışma grubunda mortalite %28.7 olarak saptandı.
- 11- Kültür üremelerine göre mortalite değerlendirmesinde Gram negatif üreme saptanan olgularda %32.5, Gram pozitif üreme saptanan olgularda %31.9, fungal üremesi olan hastalarda %23.5, mikst üremesi olan hastalarda %27.8, kültürlerinde üreme olmayan hastalarda ise %27.1 oranında mortalite saptandı.
- 12- Yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede ise mortalite 1-24 ay hasta grubunda %29.6, 25-72 ay hasta grubunda %18.4, 73-144 ay grubunda %32, 145 aylıktan büyük hasta grubunda %38.7 saptandı.
- 13- Çalışmamızda 104 olgu 3 gün süre ile, 150 olgu ise 5 gün Pentaglobin® tedavisi almıştı. Pentaglobin® tedavisi 3 gün alan 104 hastada mortalite oranı %40.3 iken 5 gün tedavi alan 150 hastada mortalitenin %20.6'ya gerilediği gözlemlendi ($p<0.05$).
- 14- Üç gün ve 5 gün tedavi rejimlerinin sepsis evrelemesine göre yapılan değerlendirmesinde, 5 gün tedavi uygulanan olgularda 3 gün tedaviye tüm çalışma gruplarında mortalitede azalma gözlenirken, istatistiksel fark yalnızca septik şok grubunda saptandı. Septik şok grubundaki hastaların 5 gün Pentaglobin® tedavisi alanlarında ($n=52$) mortalite %19.2 iken, 3 gün tedavi alanlarda ($n=43$) mortalite %53.4 idi ve istatistiksel olarak belirgin olarak azalmıştı ($p=0.005$). Sepsis grubundaki hastaların 5 gün Pentaglobin® tedavisi alanlarda ($n=61$) mortalite %1.6 iken, 3 gün tedavi alan grupta ($n=39$) mortalite %7.6 olarak saptandı ($p>0.05$). MOF hasta grubunda ise 5 gün Pentaglobin® tedavisi alanlarda ($n=37$) mortalite %5 iken, 3 gün tedavi alanlarda ($n=22$) %72.7 idi ($p>0.05$).

- 15- Çalışma grubundaki hastaların kültür üremelerine göre 3 gün ve 5 gün tedavi rejimlerinin karşılaştırılmasında, 5 gün tedavi rejimi alan hasta gruplarının tamamında mortalite azalması gözlenirken, istatistiksel fark sadece gram negatif üremesi olan grupta saptandı. Gram negatif üreme saptanan olup 5 gün Pentaglobin® tedavisi alan hastalarda (n=22) mortalite %18.1 olup, 3 gün tedavi grubunda (n=18) bu oran %50 ($p<0.05$). Gram pozitif üreme saptanan, 5 gün ve 3 gün Pentaglobin® tedavi alanların olgularda mortalite sırasıyla %21.4 ve %47.3 (n=28 ve n=19), fungal üreme olan hasta grubunda sırasıyla %11.1 ve %37.5 (n=9 ve n=8), mikst üreme olan hasta grubunda sırasıyla %21.2 ve %38.0 (n=33 ve n=21), kültürde üreme olmayan hasta grubunda ise %20.9 ve %38.2 (n=62 ve n=34) saptandı ($p>0.05$)
- 16- Hastaların yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede, 5 gün tedavi uygulanan hastalarda 3 gün tedavi alan hastalara göre tüm yaş gruplarında mortalitenin azaldığı görülmekle birlikte, istatistiksel azalma 1-24 ay arası hasta grubunda görüldü. 1-24 ay arası çocuk hastalarda mortalite değerlendirildiğinde, 5 gün Pentaglobin® tedavisi alan grupta (n=105) %20 iken, 3 gün tedavi grubunda (n=67) bu oran %43.2 idi ($p<0.05$). Diğer yaş gruplarında 5 gün ve 3 gün Pentaglobin® tedavisinin mortalite oranlarına bakıldığında, sırası ile 25-72 ay hasta grubunda %13.6 ve %26.6 (n=22 ve n=15), 73-144 ay hasta grubunda %25 ve %38.4 (n=12 ve n=13), 145 aydan büyük hasta grubunda ise %36.3 ve %44.4 (n=11 ve n=9) saptandı.
- 17- Çalışma döneminde Pentaglobin® tedavisi uygulanan hastaların kayıtları infüzyon ilişkili yan etki ve diğer etkiler yönünden değerlendirildiğinde, hastaların hiçbirinde yan etki saptanmadığı görüldü.
- 18- Bizim çalışmamızda da 2010-2017 yılları arasında sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği olan 254 hastada poliklonal immunoglobulin M zenginleştirilmiş intravenöz immunoglobulin tedavisinin 5 gün süre ile uygulanmasının septik şok olgularında mortalitede belirgin azalma sağladığı etkinin Gram negatif enfeksiyon olgularında ve 1-24 ay arası hastalarda daha belirgin olduğu gösterildi. Çocukluk yaş grubunda 3 ve 5 gün tedavi rejimlerinin değerlendirildiği, prospektif çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar yapılması bu sonuçların desteklenmesi için yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992. 20(6): p. 864-74.
2. Bone, R.C., 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): p. 1644-55.
3. Dellinger, R.P., et al., Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*, 2013. 39(2): p. 165-228.
4. Rhodes, A., et al., Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*, 2017. 45(3): p. 486-552.
5. Weiss, S.L., et al., Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. 191(10): p. 1147-57.
6. Watson, R.S., et al., The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 167(5): p. 695-701.
7. Dellinger, R.P., et al., Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 2008. 36(1): p. 296-327.
8. Kawasaki, T., Update on pediatric sepsis: a review. *J Intensive Care*, 2017. 5: p. 47.
9. Majno, G., The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis*, 1991. 163(5): p. 937-45.
10. Vianna, R.C., et al., Antibiotic treatment in a murine model of sepsis: impact on cytokines and endotoxin release. *Shock*, 2004. 21(2): p. 115-20.

11. Takahasi, H., et al., Neutrophil elastase may play a key role in developing symptomatic disseminated intravascular coagulation and multiple organ failure in patients with head injury. *J Trauma*, 2000. 49(1): p. 86-91.
12. Capone, A., et al., High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microbiol Infect*, 2013. 19(1): p. E23-e30.
13. Gudiol, C., et al., Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother*, 2011. 66(3): p. 657-63.
14. Koupetori, M., et al., Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome. *BMC Infect Dis*, 2014. 14: p. 272.
15. Aukrust, P., et al., Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration in vivo. *Blood*, 1994. 84(7): p. 2136-43.
16. Miletic, V.D., C.G. Hester, and M.M. Frank, Regulation of complement activity by immunoglobulin. I. Effect of immunoglobulin isotype on C4 uptake on antibody-sensitized sheep erythrocytes and solid phase immune complexes. *J Immunol*, 1996. 156(2): p. 749-57.
17. Rieben, R., et al., Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulin prevents complement activation in vitro and in vivo in a rat model of acute inflammation. *Blood*, 1999. 93(3): p. 942-51.
18. Hotchkiss, R.S., G. Monneret, and D. Payen, Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis*, 2013. 13(3): p. 260-8.
19. Giamarellos-Bourboulis, E.J., et al., Improving outcomes of severe infections by multidrug-resistant pathogens with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins. *Clin Microbiol Infect*, 2016. 22(6): p. 499-506.
20. Levy, M.M., et al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003. 31(4): p. 1250-6.

21. Baue AE, F.E., Fry DE., History of mof and definitions of organ failure. Multiple organ failure : Pathophysiology, prevention, and therapy. New York ; London: Springer, 2000.
22. Hartman, M.E., et al., Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis*. *Pediatr Crit Care Med*, 2013. 14(7): p. 686-93.
23. Balamuth, F., et al., Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med*, 2014. 15(9): p. 798-805.
24. Ruth, A., et al., Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med*, 2014. 15(9): p. 828-38.
25. Schlapbach, L.J., et al., Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002-13: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2015. 15(1): p. 46-54.
26. Bone, R.C., Sepsis syndrome. New insights into its pathogenesis and treatment. *Infect Dis Clin North Am*, 1991. 5(4): p. 793-805.
27. Bone, R.C., C.J. Grodzin, and R.A. Balk, Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*, 1997. 112(1): p. 235-43.
28. Glauser, M.P., et al., Septic shock: pathogenesis. *Lancet*, 1991. 338(8769): p. 732-6.
29. Bhatia, M. and S. Moochhala, Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol*, 2004. 202(2): p. 145-56.
30. Gogos, C.A., et al., Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis*, 2000. 181(1): p. 176-80.
31. Underhill, D.M., Toll-like receptors: networking for success. *Eur J Immunol*, 2003. 33(7): p. 1767-75.

32. Underhill, D.M. and A. Ozinsky, Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Curr Opin Immunol*, 2002. 14(1): p. 103-10.
33. Vasselon, T. and P.A. Detmers, Toll receptors: a central element in innate immune responses. *Infect Immun*, 2002. 70(3): p. 1033-41.
34. Modlin, R.L., H.D. Brightbill, and P.J. Godowski, The toll of innate immunity on microbial pathogens. *N Engl J Med*, 1999. 340(23): p. 1834-5.
35. Rittirsch, D., M.A. Flierl, and P.A. Ward, Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*, 2008. 8(10): p. 776-87.
36. Barochia, A., et al., Eritoran tetrasodium (E5564) treatment for sepsis: review of preclinical and clinical studies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011. 7(4): p. 479-94.
37. Evans, T.J., The role of macrophages in septic shock. *Immunobiology*, 1996. 195(4-5): p. 655-9.
38. Mathison, J.C., E. Wolfson, and R.J. Ulevitch, Participation of tumor necrosis factor in the mediation of gram negative bacterial lipopolysaccharide-induced injury in rabbits. *J Clin Invest*, 1988. 81(6): p. 1925-37.
39. Opal, S.M. and J. Cohen, Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit Care Med*, 1999. 27(8): p. 1608-16.
40. Tracey, K.J. and A. Cerami, Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annu Rev Med*, 1994. 45: p. 491-503.
41. Martin, C., et al., Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit Care Med*, 1997. 25(11): p. 1813-9.
42. Etzioni, A., C.M. Doerschuk, and J.M. Harlan, Of man and mouse: leukocyte and endothelial adhesion molecule deficiencies. *Blood*, 1999. 94(10): p. 3281-8.
43. Levy, R.M., J.M. Prince, and T.R. Billiar, Nitric oxide: a clinical primer. *Crit Care Med*, 2005. 33(12 Suppl): p. S492-5.

44. Assicot, M., et al., High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993. 341(8844): p. 515-8.
45. Becker, K.L., R. Snider, and E.S. Nylen, Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol*, 2010. 159(2): p. 253-64.
46. Arai, T., et al., Prediction of blood culture results by measuring procalcitonin levels and other inflammatory biomarkers. *Am J Emerg Med*, 2014. 32(4): p. 330-3.
47. de Azevedo, J.R., et al., Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: procalcitonin clearance vs Delta Sequential Organ Failure Assessment. *J Crit Care*, 2015. 30(1): p. 219.e9-12.
48. Tsangaris, I., et al., Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay. *BMC Infect Dis*, 2009. 9: p. 213.
49. Hochreiter, M., et al., Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care*, 2009. 13(3): p. R83.
50. Karzai, W., et al., Procalcitonin--a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*, 1997. 25(6): p. 329-34.
51. Leli, C., et al., Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Dis Markers*, 2015. 2015: p. 701480.
52. Brodska, H., et al., Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med*, 2013. 13(3): p. 165-70.
53. Guo, S.Y., et al., Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci*, 2015. 349(6): p. 499-504.
54. Meisner, M., et al., The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*, 2000. 26 Suppl 2: p. S212-6.

55. Singer, A.J., et al., Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. *Acad Emerg Med*, 2014. 21(8): p. 853-7.
56. Poeze, M., et al., Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: What is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? *Crit Care Med*, 2005. 33(11): p. 2494-500.
57. Shapiro, N.I., et al., Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med*, 2005. 45(5): p. 524-8.
58. Donnino M, N.B., Jacobsen G, Tomplanovich M, Rivers E., Cryptic septic shock: a sub-analysis of early, goal-directed therapy. *Chest*, 2003: p. 124:90S.
59. Levy, B., et al., Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med*, 2000. 28(1): p. 114-9.
60. Kellum, J.A., et al., Release of lactate by the lung in acute lung injury. *Chest*, 1997. 111(5): p. 1301-5.
61. Gerich, J.E., et al., Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care*, 2001. 24(2): p. 382-91.
62. Levraut, J., et al., Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. *Crit Care Med*, 1997. 25(1): p. 58-62.
63. Jones, A.E., et al., Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *Jama*, 2010. 303(8): p. 739-46.
64. Teasdale, G. and B. Jennett, Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 1974. 2(7872): p. 81-4.
65. Reilly, P.L., et al., Assessing the conscious level in infants and young children: a paediatric version of the Glasgow Coma Scale. *Childs Nerv Syst*, 1988. 4(1): p. 30-3.

66. Singhal, D., et al., Prediction of mortality by application of PRISM score in intensive care unit. *Indian Pediatr*, 2001. 38(7): p. 714-9.
67. Lacroix, J. and J. Cotting, Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. *Pediatr Crit Care Med*, 2005. 6(3 Suppl): p. S126-34.
68. Khajeh, A., et al., Mortality risk prediction by application of pediatric risk of mortality scoring system in pediatric intensive care unit. *Iran J Pediatr*, 2013. 23(5): p. 546-50.
69. Pollack, M.M., U.E. Ruttimann, and P.R. Getson, Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med*, 1988. 16(11): p. 1110-6.
70. Buttram SDW, B.P., Pollack MM, Scoring systems in critical care. *Ped Crit Care Med*, 2014: p. 47–54.
71. Leteurtre, S., et al., Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies. *Med Decis Making*, 1999. 19(4): p. 399-410.
72. Leteurtre, S., et al., Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet*, 2003. 362(9379): p. 192-7.
73. Vincent, J.L., et al., The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 1996. 22(7): p. 707-10.
74. Singer, M., et al., The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 2016. 315(8): p. 801-10.
75. Leteurtre, S., et al., PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med*, 2013. 41(7): p. 1761-73.
76. Khemani, R.G., et al., Comparison of SpO₂ to PaO₂ based markers of lung disease severity for children with acute lung injury. *Crit Care Med*, 2012. 40(4): p. 1309-16.

77. Kumar, A., et al., Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 2006. 34(6): p. 1589-96.
78. Weiss, S.L., et al., Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med*, 2014. 42(11): p. 2409-17.
79. Rivers, E., et al., Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2001. 345(19): p. 1368-77.
80. Brierley, J., et al., Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*, 2009. 37(2): p. 666-88.
81. de Oliveira, C.F., et al., ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med*, 2008. 34(6): p. 1065-75.
82. Menon, K., et al., A survey of stated physician practices and beliefs on the use of steroids in pediatric fluid and/or vasoactive infusion-dependent shock. *Pediatr Crit Care Med*, 2013. 14(5): p. 462-6.
83. Annane, D., et al., Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *Jama*, 2009. 301(22): p. 2362-75.
84. Annane, D., et al., Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama*, 2002. 288(7): p. 862-71.
85. Sligl, W.I., et al., Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2009. 49(1): p. 93-101.
86. Sprung, C.L., et al., Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*, 2008. 358(2): p. 111-24.

87. Smith, S., et al., Long-term survival after extracorporeal life support in children with neutropenic sepsis. *Intensive Care Med*, 2016. 42(5): p. 942-943.
88. Ruth, A., et al., Extracorporeal therapies in pediatric severe sepsis: findings from the pediatric health-care information system. *Crit Care*, 2015. 19: p. 397.
89. Kawai, Y., et al., Therapeutic plasma exchange may improve hemodynamics and organ failure among children with sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome receiving extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med*, 2015. 16(4): p. 366-74.
90. Rimmer, E., et al., The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 2014. 18(6): p. 699.
91. Garbett, N.D., C.S. Munro, and P.J. Cole, Opsonic activity of a new intravenous immunoglobulin preparation: Pentaglobin compared with sandoglobulin. *Clin Exp Immunol*, 1989. 76(1): p. 8-12.
92. Norrby-Teglund, A., K.N. Haque, and L. Hammarstrom, Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of sepsis. *J Intern Med*, 2006. 260(6): p. 509-16.
93. Cross, A.S., et al., Immunotherapy of sepsis: flawed concept or faulty implementation? *Vaccine*, 1999. 17 Suppl 2: p. S13-21.
94. Mouthon, L., et al., Mechanisms of action of intravenous immune globulin in immune-mediated diseases. *Clin Exp Immunol*, 1996. 104 Suppl 1: p. 3-9.
95. Ballou, M., Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 1997. 100(2): p. 151-7.
96. Werdan, K., Pathophysiology of septic shock and multiple organ dysfunction syndrome and various therapeutic approaches with special emphasis on immunoglobulins. *Ther Apher*, 2001. 5(2): p. 115-22.

97. NIH consensus conference. Intravenous immunoglobulin. Prevention and treatment of disease. *Jama*, 1990. 264(24): p. 3189-93.
98. Abraham, E., et al., Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. *Lancet*, 1998. 351(9107): p. 929-33.
99. Abraham, E., et al., Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *Jama*, 1995. 273(12): p. 934-41.
100. Ziegler, E.J., et al., Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *N Engl J Med*, 1991. 324(7): p. 429-36.
101. Alejandria, M.M., et al., Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(1): p. Cd001090.
102. Trautmann, M., et al., Bacterial lipopolysaccharide (LPS)-specific antibodies in commercial human immunoglobulin preparations: superior antibody content of an IgM-enriched product. *Clin Exp Immunol*, 1998. 111(1): p. 81-90.
103. Popov, D., M. Yaroustovsky, and G. Lobacheva, Prevention of infectious complications after heart surgery in children: procalcitonin-guided strategy. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2014. 11(2): p. 140-4.
104. Alejandria, M.M., et al., Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(9): p. Cd001090.
105. Pildal, J. and P.C. Gotzsche, Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis*, 2004. 39(1): p. 38-46.
106. Wand, S., et al., IgM-Enriched Immunoglobulin Attenuates Systemic Endotoxin Activity in Early Severe Sepsis: A Before-After Cohort Study. *PLoS One*, 2016. 11(8): p. e0160907.

107. Cavazzuti, I., et al., Early therapy with IgM-enriched polyclonal immunoglobulin in patients with septic shock. *Intensive Care Med*, 2014. 40(12): p. 1888-96.
108. Yavuz, L., et al., The effects of adjuvant immunoglobulin M-enriched immunoglobulin therapy on mortality rate and renal function in sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome: retrospective analysis of intensive care unit patients. *J Int Med Res*, 2012. 40(3): p. 1166-74.
109. Berlot, G., et al., Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and the outcome: a retrospective analysis. *J Crit Care*, 2012. 27(2): p. 167-71.
110. Hentrich, M., et al., IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: a randomized, controlled, multiple-center trial. *Crit Care Med*, 2006. 34(5): p. 1319-25.
111. El-Nawawy, A., et al., Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr*, 2005. 51(5): p. 271-8.
112. Buda, S., et al., Clinical experience with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins in a group of patients affected by sepsis after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005. 19(4): p. 440-5.
113. Rodriguez, A., et al., Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock*, 2005. 23(4): p. 298-304.
114. Tugrul, S., et al., The effects of IgM-enriched immunoglobulin preparations in patients with severe sepsis [ISRCTN28863830]. *Crit Care*, 2002. 6(4): p. 357-62.
115. Karatzas, S., et al., The effects of IgM-enriched immunoglobulin preparations in patients with severe sepsis: another point of view. *Crit Care*, 2002. 6(6): p. 543-4; author reply 545.

116. Schedel, I., et al., Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med*, 1991. 19(9): p. 1104-13.
117. Wesoly, C., N. Kipping, and R. Grundmann, [Immunoglobulin therapy of postoperative sepsis]. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe*, 1990. 23(4): p. 213-6.
118. Behre, G.O., H & Schedel, I & Helmerking, M & Schiel, Xaver & Rothenburger, M & Geiger, S & Dedroogh, M & Bockelmann, D & Wormann, B & Kienast, J Hiddemann, W., Endotoxin concentrations and therapy with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins in neutropenic cancer patients with sepsis syndrome: Pilot study and interim analysis of a randomized trial. 1995. 13: p. 129-34.
119. Just, H.M., et al., [Effect of adjuvant immunoglobulin therapy on infections in patients in an surgical intensive care unit. Results of a randomized controlled study]. *Klin Wochenschr*, 1986. 64(6): p. 245-56.
120. Kress, H.G., et al., Reduced incidence of postoperative infection after intravenous administration of an immunoglobulin A- and immunoglobulin M-enriched preparation in anergic patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med*, 1999. 27(7): p. 1281-7.
121. Menichetti, F., et al., Invasive Meningococcal Disease due to group C N. meningitidis ST11 (cc11): The Tuscany cluster 2015-2016. *Vaccine*, 2018. 36(40): p. 5962-5966.
122. Barratt-Due, A., et al., Polyvalent immunoglobulin significantly attenuated the formation of IL-1beta in Escherichia coli-induced sepsis in pigs. *Immunobiology*, 2013. 218(5): p. 683-9.
123. Ates, I., et al., The protective effects of IgM-enriched immunoglobulin and erythropoietin on the lung and small intestine tissues of rats with induced sepsis: biochemical and histopathological evaluation. *Pharm Biol*, 2015. 53(1): p. 78-84.

124. Vaschetto, R., et al., A double blind randomized experimental study on the use of IgM-enriched polyclonal immunoglobulins in an animal model of pneumonia developing shock. *Immunobiology*, 2017. 222(12): p. 1074-1080.



