

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SEPSİSLİ
HASTALARDA PEDIATRİK SIRALI ORGAN
YETMEZLİK DEĞERLENDİRME SKORU İLE
VAZOAKTİF İNOTROP SKORUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hande AYAN KARANFİL

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2022

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SEPSİSLİ
HASTALARDA PEDİATRİK SIRALI ORGAN
YETMEZLİK DEĞERLENDİRME SKORU İLE
VAZOAKTİF İNOTROP SKORUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hande AYAN KARANFİL

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Dr. Öğr. Üyesi Gürkan BOZAN

ESKİŞEHİR

2022

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA,**

Dr. Hande AYAN KARANFİL'e ait "Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Sepsisli Hastalarda Pediatrik Sıralı Organ Yetmezlik Değerlendirme Skoru ile Vazoaktif İnotrop Skorun Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:25.01.2022

Jüri Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi Gürkan BOZAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Ömer KILIÇ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Ahmet TÜRKEİ

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

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

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarıma, her türlü yardım, sabır ve desteğini esirgemeyen tezimin hazırlanması sırasındaki emek ve katkılarından dolayı tez danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Gürkan BOZAN ‘a teşekkür ederim. Hayatımın her aşamasında sabır, sevgi ve fedakarlıkla tüm kararlarımı destekleyip bana yol gösteren canım Anneme, biricik Kardeşime, hoşgörü ve sevgisini esirgemeyip her zaman destek olan Eşime en içten duygularıyla teşekkür ederim.



ÖZET

Ayan Karanfil, H. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Sepsisli Hastalarda Pediatrik Sıralı Organ Yetmezlik Değerlendirme Skoru ile Vazoaktif İnotrop Skorun Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2022. Sepsis, bir enfeksiyona düzensiz konak yanıt olarak gelişen bir hastalıktır. Sepsis insidansı yüksektir ve küresel olarak önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Vazoaktif inotrop skor kardiyovasküler desteğin derecesini objektif olarak ölçmemizi sağlar. pSOFA skorunun sepsis tanısıyla izlenen hastalarda mortaliteyi ön görmedeki gücü çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmada pSOFA skoru ile VIS skorun karşılaştırılması planlandı. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 01.01.2018-01.01.2021 tarihleri arasında sepsis, septik şok, ağır sepsis, multipl organ disfonksiyonu tanısıyla yatırılarak izlenen vazoaktif inotrop ihtiyacı olan 1 ay 18 yaş arası 107 çocuk hasta dahil edildi. Tanı anında; hastaların vital bulguları, tam kan sayımı, biyokimya , kullanılan vazoaktif ve inotrop ajanlar not edildi. Tüm hastalarda başvuru anında PRISM 3, PIM2, pSOFA ve VIS skorları hesaplandı. Ayrıca hastaların 12., 24. ve 48. saat pSOFA ve VIS skoru hesaplandı. Yoğun bakım sürecinde hesaplanan pSOFA'nın mortaliteyi öngörebilirliğinin değerlendirildiğinde; hesaplanan tüm pSOFA değerlerinin mortaliteyi anlamlı olarak ($p<0.001$) öngördüğü saptanmıştır. VIS'in mortalite'yi öngörebilirliğinin değerlendirildiğinde; hesaplanan tüm VIS değerlerinin mortaliteyi anlamlı olarak öngördüğü saptanmıştır. pSOFA ve VIS değişkenlerinin kendileri arasında ilişki değerlendirilmiştir. Buna göre; yoğun bakıma kabulde hesaplanan pSOFA ve VIS skorları arasında 0.,12. ve 24. saat düzeylerinde orta düzeyde bir ilişki olduğu ($p<0.001$) görüldü. 48.saat pSOFA ve VIS değerleri arasında yüksek düzeyde ilişki olduğu ($p<0.001$) saptanmıştır. Çalışmamız pSOFA skoru ve VIS skorun mortaliteyi ön görme açısından karşılaştırıldığı ilk pediatrik çalışmadır. Çalışmada elde ettiğimiz bulgular sepsis tanısıyla izlenen hastalarda VIS mortalite ön görmedeki gücünün daha geniş çalışmalar ile değerlendirilmesi gerektiğinin altını çizmektedir.

Anahtar Kelimeler: pSOFA,VIS, sepsis, çocuk

ABSTRACT

Ayan Karanfil, H. Evaluation of Pediatric Sequential Organ Failure Evaluation Score and Vasoactive Inotropic Score in Patients with Sepsis in the Pediatric Intensive Care Unit. Eskişehir Osmangazi Faculty of Medicine, Department of Pediatrics Master Thesis, Eskişehir, 2022.

Sepsis is a disease that develops as a dysregulated host response to an infection. Sepsis has a high incidence and is one of the leading causes of death globally. The vasoactive inotropic score allows us to objectively measure the degree of cardiovascular support. The power of the pSOFA score in predicting mortality in patients followed up with a diagnosis of sepsis has been demonstrated by various studies. In this study, it was planned to compare the pSOFA score with the VIS score. The study included 107 pediatric patients aged 1 month to 18 years, who were hospitalized with the diagnosis of sepsis, septic shock, severe sepsis, multiple organ dysfunction in the Pediatric Intensive Care Unit of Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, between 01.01.2018 and 01.01.2021. At the time of diagnosis; The vital signs of the patients, complete blood count, biochemistry, vasoactive and inotropic agents used were noted. PRISM 3, PIM2, pSOFA and VIS scores were calculated in all patients at the time of admission. When the predictability of pSOFA calculated in the intensive care unit for mortality was evaluated; It was determined that all calculated pSOFA values predicted mortality significantly ($p<0.001$). When the predictability of VIS to mortality is evaluated; It was determined that all calculated VIS values predicted mortality significantly. The relationship between pSOFA and VIS variables themselves was evaluated. According to this; between pSOFA and VIS scores calculated at admission to the intensive care unit. It was observed that there was a moderate relationship ($p<0.001$) at the 0th, 12th and 24th hour levels. It was determined that there was a high level of correlation ($p<0.001$) between the 48th hour pSOFA and VIS values. Our study is the first pediatric study in which pSOFA score and VIS score were compared in terms of predicting mortality. The findings of our study underline that the power of VIS in predicting mortality in patients followed up with a diagnosis of sepsis should be evaluated with larger studies.

Key Words: pSOFA, VIS, sepsis, child

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sepsis	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)	4
2.1.3. Enfeksiyon	5
2.1.4. Sepsis	5
2.1.5. Septik Şok	5
2.1.6. Ağır Sepsis ve Organ Disfonksiyonu	6
2.2. Sepsis Epidemiyolojisi	7
2.3. Pediatrik Sepsis Etiyolojisi	9
2.4. Sepsisin Patofizyolojisi	11
2.5. Sepsiste Klinik ve Laboratuvar Bulguları	16
2.6. Tedaviler	20
2.6.1.Sıvı Desteği	20
2.6.2. Antimikrobial Tedaviler	21
2.6.3. Vazoaktif İlaçlar	21

2.6.4. Kortikosteroidler	23
2.6.5. İmmünglobulinler	24
2.6.6. Ventilasyon	25
2.6.7. Ekstrakorporeal Tedaviler	26
2.7. Sepsiste Skorlamalar	27
2.7.1. Pediatrik Mortalite Risk (PRISM) Skoru	28
2.7.2. Pediatrik Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru (PELOD)	30
2.7.3. Glasgow Koma Skalası (GKS)	32
2.7.4. Pediatrik Sıralı Organ Yetmezlik Değerlendirme Skoru (pSOFA)	34
2.7.5. Vazoaktif İnotrop Skoru (VIS)	39
3.GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Araştırmanın Türü ve Amacı	41
3.2. Etik Kurul Onayı	41
3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	41
3.4. Hastaların çalışmaya alınması ve verilerin toplanması	41
3.5. İstatistiksel Yöntem	43
4.BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	76
KAYNAKLAR	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADM	Adrenomedullin
AKI	Akut Böbrek Hasarı
ALT	Alanin Aminotransferaz
APC	Antigen Presenting Cell
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATP	Adenosine Triphosphate
AZU1	Azurocidine 1
BUN	Kan Üre Azotu
CNC	Circulating Neutrophils Count
CO ₂	Karbondioksit
CPAP	Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
CRP	C-Reaktif Protein
CTSG	Katepsin G
ÇYBÜ	Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
DAMP	Damage-Associated Molecular Patterns
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
ESICM	The European Society of Intensive Care Medicine
FiO ₂	İnspire Edilen Oksijen Kısımı
GKS	Glasgow Koma Skalası
HFO	Yüksek Akışlı Oksijen
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen-D Related
HSV	Herpes Simpleks Virüsü
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IFN	İnterferon
Ig	İmmunglobulin
IL	İnterlökin
IS	İnotrop Skor

IVIG	İntravenöz İmmunglobulin
KB	Kan Basıncı
MHCII	Majör Histo-uyumluluk kompleksi II;
MODS	Multiorgan Disfonksiyonu
MPO	Miyeloperoksidaz
MRSA	Metisilin- rezistan Staphylococcus aureus
MV	Mekanik Ventilasyon
NET	Neutrophil Extracellular Traps
NF	Nükleer Faktör
NIMV	Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
PaCO ₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PALS	Pediatric advanced life support
PAMP	Pathogen-Derived Molecular Patterns
PARDS	Pediatric Akut Respiratuar Distres Sendromu
PaO ₂	Alveoler oksijen basıncı
PD1	Death Protein 1
PELOD	Pediatric Logistic Organ Dysfunction
PIM	Pediatric Index Of Mortality
PRISM	Pediatric Risk Of Mortality
ProADM	Proadrenomedullin
pSOFA	Pediatric Sequential Organ Failure Assessment
PSI	Physiologic Stability Index
RSV	Respiratuar Sinsisyal Virüs
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SpO ₂	Kan Oksijen Doygunluğu
SVK	Santral Venöz Katater
TCR	T cell receptor
TLR:	Toll Like Receptor
TNF-a	Tümör nekroz faktörü-a
TPN	Total Parenteral Nutrisyon

Treg	Regulatory T Cells
VIS	Vazoaktif İnotrop Skor
WBC	White Blood Cell
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi



ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Pro ve anti-inflamatuar yanıtta sepsis ve septik şok sırasında bağışıklık sisteminde meydana gelen değişiklikler	12
4.1. pSOFA ve VIS değerleri arasındaki korelasyonu gösterir dağılım grafikleri	53
4.2. Mortalite açısından pSOFA değerleri için Alıcı İşlem Karakteristikleri (ROC) eğrisi	54
4.3. Mortalite açısından VIS değerleri için Alıcı İşlem Karakteristikleri (ROC) eğrisi	57
4.4. Sepsis alt gruplarına göre ortalanca pSOFA ve VIS skorları	60
4.5. Sepsis alt grupları arasında pSOFA-0 ortalanca değerlerinin karşılaştırılması	61
4.6. Sepsis alt grupları arasında pSOFA-12 ortalanca değerlerinin karşılaştırılması	62
4.7. Sepsis alt grupları arasında pSOFA-24 ortalanca değerlerinin karşılaştırılması	62
4.8. Sepsis alt grupları arasında pSOFA-48 ortalanca değerlerinin karşılaştırılması	63
4.9. Sepsis alt grupları arasında VIS-0 ortalanca değerlerinin karşılaştırılması	64
4.10. Sepsis alt grupları arasında VIS-12 ortalanca değerlerinin karşılaştırılması	65
4.11. Sepsis alt grupları arasında VIS-24 ortalanca değerlerinin karşılaştırılması	65
4.12. Sepsis alt grupları arasında VIS-48 ortalanca değerlerinin karşılaştırılması	66
4.13. Sepsis alt gruplarına göre mortalite dağılımı	67

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Pediatrik Mortalite Risk Skoru 3 (PRİSM3)	30
2.2. Pediatrik Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru (PELOD)	32
2.3. Glasgow Koma Skalası	33
2.4. Pediatrik Sıralı Organ Yetmezlik Değerlendirme Skoru (pSOFA)	38
2.5.Vazoaktif İnotrop Skor	39
4.1. Çalışma topluluğuna ait demografik, antropometrik ve klinik bulgular	46
4.2. Hastaların yoğun bakım süreçlerine ait klinik veriler	48
4.3. Çalışma topluluğunda kullanılan inotrop ve vazoaktif ilaçların dağılımı	49
4.4.Hastaların laboratuvar değerlerine ait veriler	50
4.5. Mortalite üzerine etki eden faktörlerin tek-değişkenli analiz sonuçları	51
4.6. Sepsis alt gruplarına göre mortalite dağılımında alt grup analizi sonuçları	52
4.7. Sepsis alt gruplarına göre mortalite dağılımında alt grup ek analiz sonuçları	52
4.8. pSOFA ve VIS arasındaki korelasyon katsayısı analizi	53
4.9. pSOFA değerlerinin mortalite için ROC analiz sonuçları	54
4.10. Mortalite göstergesi olarak pSOFA için kestirim değerleri	55
4.11. VIS değerlerinin mortalite için ROC analiz sonuçları	56
4.12. Mortalite göstergesi olarak VIS için kestirim değerleri	58
4.13. Sepsis alt gruplarına göre değişkenlerin karşılaştırılması	59

1.GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyonun neden olduğu konak yanıtının fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormalliklerine bağlı meydana gelen yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak ifade edilmektedir (1, 2). Sepsis organizmanın enfeksiyona karşı aşırı ve kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıtı olarak değerlendirilmektedir ve uzun süredir yaşamı tehdit eden bir durum olarak kabul edilmektedir (3, 4). Sepsis sıklığı, dünya çapında bebek ve çocuklarda yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) artarak devam etmektedir. Sepsise yönelik teşhis olanakları ve tedavi seçenekleri yıllardır geliştirilmesine rağmen, sepsis ve septik şokun insidansı ve prevalansı artmaktadır (5, 6). Sepsis bebekler ve çocuklar arasında başlıca ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (7, 8). Son çalışmalar göstermektedir ki sepsisten her yıl yaklaşık 49 milyon kişi etkilenmektedir ve dünya çapındaki tüm ölümlerin %19,7'sini oluşturmaktadır (9).

Kritik durumdaki hastalar ÇYBÜ'de takip ve tedavi edilirken hastaların mortalite ve morbidite riskini tahmin etmek için skorlama sistemleri geliştirilmiştir (10). Mortalite tahmin skorlama sistemleriyle amaçlanan farklı birimler arasında değerlendirme yapmak ve aynı birimin zaman içinde değişen bakım standardını değerlendirmek, hasta grupları arasında değerlendirme yapılmasıdır (11). Hasta özelinde bireysel karar verilmesi için mortalite skorlamaları geliştirilmemiştir (12, 13). Hasta ÇYBÜ'ye kabul edildikten sonra mümkün olan en kısa sürede puanlama yapılmalıdır ki kabul sırasında yapılan herhangi bir müdahalenin etkisi dışlanmalıdır. Gözlemlenen ve tahmin edilen mortalite ile uygun bir mortalite skorlama sistemi puanı arasında uyum olması gerekmektedir (13).

Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru yetişkin hastalarda organ fonksiyon bozukluğunu ölçmek ve mortalite riskini belirlemek için sık kullanılan bir puanlama sistemidir (1). Çocuk hastalar için, çeşitli çalışmalar ile erişkinde olmayan yaşa göre uyarlanmış değerler eklenerek pediatrik SOFA skoru geliştirilmiştir. Bu skorlama ile yapılan çalışmalar diğer yaygın kullanılan pediatrik organ disfonksiyonu skorlarıyla pSOFA skorunun karşılaştırılabilir olduğunu ve hastane içi mortaliteyi göstermede yeterli olduğunu ortaya koymuştur (14).

Sepsisle ilişkili hipotansiyon ve kardiyovasküler disfonksiyonun tedavisinde vazoaktif ve inotropik ilaçlar rutin olarak kullanılmaktadır (15). Tek tip, doğrulanmış bir ölçüm veya puanlama sistemi sepsisli hastalarda gerekli olan hemodinamik desteği tanımlamak için mevcut değildir. Bu nedenle çeşitli çalışmalar ile öncelikle erişkinlerde kullanıma giren sonrasında kardiyovasküler cerrahi geçiren pediatrik hastalarda mortaliteyi değerlendirme aracı olarak kullanılan Vazoaktif İnotrop Skor'un pediatrik sepsiste etkinliği gösterilmiştir (16).

Bu retrospektif çalışmada, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 2018-2021 yılları arasında sepsis, ağır sepsis, septik şok ve multi organ disfonksiyon sendromu tanısıyla yatırılıp takip edilmiş olan hastalarda Pediatrik Sıralı Organ Yetmezlik Değerlendirme skoru (pSOFA) ve Vazoaktif İnotrop Skorun birlikte kullanılmasının değerlendirilmesi, aralarında ilişki olup olmadığının belirlenmesi, hasta takibinde birlikte kullanılmasının değerinin araştırıldığı ilk çalışma olarak planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Sepsis

2.1.1. Tanım

Enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtının olduğu ve yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu ile seyreden bir tablodur. Tüm dünyada çocuklar için ölüm nedenleri sıralandığında birinci sırada olduğu görülmektedir (1).

Enfeksiyona karşı oluşan düzensiz inflamatuvar yanıtı bağli olarak sepsis meydana gelir. Oluşan proinflamatuvar kaskad ile yaygın bir doku hasarı oluşması ile karakterizedir. Bu hasar organ disfonksiyonu varlığı ile kendini gösterir (17).

Sepsis teriminin ilk olarak Hipokrat tarafından kullanıldığı çeşitli kaynaklarda görülmektedir. “Vücutta meydana gelen bozulma, çürüme” olarak tanımlamıştır. Yunan kökenli önde gelen bir Romalı doktor ve filozof olan Galen (MS 129-199), sepsis konusunda çeşitli teoriler öne sürmüştür (18). Mikroskobun mucitlerinden biri olan Anthony van Leeuwenhoek (1632-1723), bulaşıcı hastalık çalışmalarında bulunmuştur ve mikrop teorisinin daha da gelişmesine katkı sağlamıştır (19). Ignaz Semmelweis (1818-1865), Avusturya’da yaptığı çalışmalar sayesinde ilk defa lohusalık sepsisinde gebelerin ölüm oranının yüksek olduğunu fark etmiştir (20). Sepsis tanım olarak ilk defa Laennec (1831) tarafından kullanılmıştır ve daha sonra Boise (1897) tarafından desteklenmiştir. Günümüzde halen olarak yaygın kullanılan şok sınıflandırma sistemlerinin öncü formları 1934’te Blallock tarafından geliştirilmiştir. Blallock şoku hematojenik veya oligemik (hipovolemik), kardiyojenik, nörojenik, bakteriyemik (yani septik) olmak üzere 4 sınıfa ayırmıştır (4). Nihayet 1989’da, Bone ve arkadaşları tarafından günümüzde geçerli olan vücut sıcaklığı, kalp tepe atımı, solunum sayısı, enfeksiyonun kanıtını ve en az bir organ hasarını içeren sepsis sendromu tanımı yapılmıştır(21).

Sepsisin tanımları tüm bu gelişmelere rağmen hala klinisyene bağli olması üzerine Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji ve Yoğun Bakım Derneği birlikteliği ile bir uzlaş konferansı düzenlenmiştir. Bu konferansta önerilen geniş tanımlarla, hastalığın erken teşhis edilmesi, uygun bir şekilde değerlendirilmesi ve böylece erken

terapötik müdahale sağlanması hedeflenmiştir (21). Yetişkinler için ilk sepsis kılavuzları, Society of Critical Care Medicine ve American College of Critical Care Medicine (ACCM) tarafından oluşturulmuştur. Pediatrik ve neonatal sepsisin erişkin sepsisinden farklılıklarını belirledikleri ilk pediatrik kılavuzlar 2002'de ACCM, Society of Critical Care Medicine ile işbirliği içinde meydana getirilmiştir. Uluslararası Konsensüs Konferansı üyeleri tarafından 2002 yılında pediatrik sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, septik şok ve organ disfonksiyonu için uluslararası tanımlar kabul edilmiştir (22). 2005 yılında pediatrik sepsis ve organ disfonksiyonu tanımlarını düzenlemek ve tedavi yaklaşımlarını değerlendirmek için Uluslararası Pediatrik Sepsis Konsensüs Konferansı düzenlenerek kılavuzlar oluşturulmuştur. Bu kılavuzda yetişkinde SIRS ve sepsis tanımlamak için kullanılan kriterler yenidoğan, bebek, çocuk ve ergen olmak üzere alt kategorilere uygun olarak değiştirilmiştir. Organ disfonksiyon kategorileri, şiddetli sepsis ve septik şok çocuklara özel olarak tanımlanmıştır (23). Ayrıca her dört yılda bir olmak üzere yetişkinlere ilişkin kılavuzlar gözden geçirilmiştir ve güncellenmiştir. 2016 yılında, SCCM ve ESICM, kanıta dayalı kılavuzlara bağlı kalarak; yetişkinler ve çocuklar için ayrılmış kılavuzlar ile değerlendirmelerini teyit etmişlerdir (24). Pediatrik şok yönetimi için en güncel literatüre ve uzman görüşüne dayanan revize edilmiş septik şok kılavuzu 2020'de yayınlanmıştır (25). Hastaların klinik bakım, hastalık seyrinin doğru tahmini, kalite iyileştirme girişimleri, araştırma protokollerinin geliştirilmesi önemli ölçüde pediatrik sepsis kılavuzları ile olmaktadır (26).

2.1.2. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)

Pediatrik SIRS tanımı, yetişkin tanımından farklıdır. Pediatrik gelişim boyunca, yaşamsal belirtilerin ve laboratuvar değerlerinin değişmesi göz önüne alınarak yaşa bağlı değerlere göre değerlendirme ve tanımlama yapılmaktadır (22).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu tanımlayabilmek için biri anormal sıcaklık veya lökosit sayısı olmak üzere aşağıda belirtilmiş olan dört kriterden en az ikisinin olması gerekir.

- Vücut sıcaklığının 38.5°C üzerinde veya 36°C altında olarak saptanması,

- Taşikardi (yaşa göre normalin 2 SD üstünde olan herhangi bir dış uyaran, kronik ilaç kullanımı veya ağırlı uyaran yokluğunda saptanan ortalama kalp hızı) veya kalp hızında 30 dakika-4 saatlik bir süre boyunca devam eden açıklanamayan dirençli yükselme veya <1 yaşındaki çocuklar için vagal uyaran, beta-bloker ilaç kullanımı veya doğuştan kalp hastalığı olmaksızın yaşıya göre <10. persantil altında seyreden kalp atım hızı veya başka bir nedenle açıklanamayan 30 dakikalık periyotta kalp atım süresinde depresyon olması,
- Yaşıya göre normalin 2 SD üzerinde ortalama solunum hızı veya altta yatan nöromüsküler süreç veya anestezi alımıyla ilişkisiz olarak mekanik ventilasyon ihtiyacının olması
- Lökosit sayısı yaşıya göre artmış veya azalmış (kemoterapinin neden olduğu lökopeniye bağlı olmaksızın) veya %10 immatür nötrofil varlığı (23).

2.1.3. Enfeksiyon

Herhangi bir patojenin neden olduğu klinik tablodur (27). Mikroorganizmanın vücuda girip çoğalmasıdır ancak hastalık belirtileri ortaya çıkması beklenmemektedir.

2.1.4. Sepsis

Sepsis sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun kanıtlanmış veya şüpheli enfeksiyona bağlı oluşmasıdır (23). Sepsis gelişmesinde patojen faktörleri ve konak faktörleri (örn. cinsiyet, ırk ve diğer genetik belirleyiciler, yaş, komorbiditeler, çevre) önemli rol oynamaktadır. Sepsisin enfeksiyondan farkı meydana gelen anormal veya düzensiz konak yanıtı ve organ disfonksiyonunun varlığıdır (1).

2.1.5. Septik Şok

Sepsis ile birlikte kardiyovasküler fonksiyon bozukluğunun olmasıdır. Kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu kriterleri;

(1 saat içinde intravenöz 40 ml/kg izotonik sıvı uygulanmasına rağmen)

- Hipotansiyon: Yaşıya göre < 5p veya sistolik kan basıncının < 2 SD olması veya

- Kan basıncını normal sınırlarda tutabilmek için vazoaaktif ilaç kullanılma gereksinimi (dopamin $> 5 \mu\text{g/kg/dk}$ veya dobutamin veya adrenalin veya noradrenalin) veya
- Aşağıdaki bulgularda en az ikisinin varlığı;
 - Açıklanamayan metabolik asidoz, baz açığı $> 5 \text{ mEq/L}$
 - Arteriyel laktat düzeyinin normalin 2 katından fazla artışı
 - Oligüri: idrar çıkışının $< 0.5 \text{ mL/kg/saat}$ olması
 - Uzamış kapiller geri dolum zamanı $> 2 \text{ sn}$ olması
 - Santral ve periferel ısı farkının $> 3^\circ\text{C}$ olması (23).

2.1.6. Ağır Sepsis veya Organ Disfonksiyonları Tanımı

Sepsis ile birlikte kardiyovasküler organ disfonksiyonu veya akut respiratuar distres sendromu veya iki veya daha fazla başka organ disfonksiyonu olmasıdır. Organ disfonksiyonları şu şekilde tanımlanır:

Solunum

- $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ (konjenital kalp hastalığı veya kronik akciğer hastalığı yokluğunda) veya
- $\text{PaO}_2 > 65 \text{ mmHg}$ veya bazal değerin 20 mmHg üzerinde olması veya
- Oksijen saturasyonunu $> \% 92$ tutmak için $\text{FIO}_2 > \% 50$ olması veya
- Mekanik ventilasyon ihtiyacı (invaziv veya noninvaziv)

Nörolojik

- $\text{GKS} < 11$ veya
- Akut bilinç durum değişikliği (GKS de bazale göre 3 birim veya daha fazla düşme)

Hematolojik sistem

- Trombositlerin < 80.000 olması veya kronik hematoloji ve onkoloji hastaları için son üç gündeki en yüksek değerine göre % 50 azalması veya
- INR >2 olması

Renal

- Kreatinin >2 kat artması(yaş için normal üst sınırın) veya
- Başlangıç kreatinin değerinin 2 kat artması

Karaciğer

- Total bilirubin > 4 mg/dl (Yenidoğan dışı) veya
- ALT'nin yaşa göre üst sınırının 2 katı artması (23).

2.2. Sepsis Epidemiyolojisi

Sepsise ilişkin epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir ki sepsis dünya çapında çocuk ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır ve sıklıkla gözden kaçan bir halk sağlığı sorunudur (28).

26 ülkede 128 bölgeden yaklaşık 7.000 çocuğun yer aldığı uluslararası bir çalışmada gösterilmiştir ki pediatrik şiddetli sepsis tahmin edilene göre oldukça yaygındır ve tüm kritik hastaların %8'inden fazlasını oluşturmaktadır. Çocuk yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastaların %8.2'sini ciddi sepsis tanısıyla izlenen hastaların oluşturduğu görüldüğünde, yetişkinlerin oranına oldukça benzer olduğu izlenmiştir. Ayrıca, pediatrik şiddetli sepsiste hastane mortalitesi daha düşük olarak düşünülmekte iken %25 gibi yüksek bir rakamda olduğu görülmüştür. Hastalarda morbidite de yaygın olarak görüldüğü, izlenen hastaların üçte birinde ilerleyici organ disfonksiyonu geliştiği ve hayatta kalan hastaların yaklaşık beş kişiden birinde yeni fonksiyonel sakatlık geliştiği görülmüştür (29). Güney Amerika'da Daniela Carla de Souza ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ÇYBÜ'ye kabul edilen 1.583 hastanın %42.6'sının sepsis kriterlerini karşıladığı, %25.9'unda ağır sepsis geliştiği ve %19.8'inin septik şok geçirdiği saptanmıştır. Bu çalışmada sepsis

prnnevalansının yüksek olmasına rağmen, sepsise bağlı gözlemlenen mortalite oranı %14.2 olduğu görülmüştür (30).

Hartman ve arkadaşlarının 2005 yılında Amerika Birleşik Devletlerinin yedi eyaletinde yaptığı çalışmada 17.542 çocuğun sepsis tanısıyla izlendiği saptanmış ve 1995 yılındaki verilere göre kıyaslandığında çocuklardaki ağır sepsis vakalarında %81'lik bir artış olduğu görülmektedir. Genel pediatrik sepsis insidansı 1000 çocuk başına 0.56'dan 0.89'ya yükseldiği ve 2005 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde pediatrik sepsis nedeniyle 75.000'den fazla hastaneye yatış olduğu tahmin edilmektedir (31).

Gelişmekte olan ülkelerdeki epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında, gelişmiş ülkelerde bildirilenden daha yüksek pediatrik sepsis prevalansı gösterilmiştir (31). Çin'de hastanede yatan çocuklar arasında yürütülen geniş bir prospektif çalışmada, Wang ve arkadaşları sepsis prevelansını %5.5 bulmuştur. Araştırmaya katılan 11 hastaneye toplamda 27.836 çocuğun başvurduğu sepsis tanısıyla takip edilen 1.530 hastadan %7.9'unun şiddetli sepsis ve %2.1'inin septik şok olduğu bildirilmiş, yılda 100.000 çocuk başına 181 vaka insidansı olduğu belirtilmiştir (32). Kolombiya'da Jaramillo-Bustamante ve arkadaşları tarafından yapılan pediatrik sepsis epidemiyolojisi ilgili ilk çok merkezli ve prospektif çalışmada; çocuk yoğun bakım ünitesinde 1.051 hasta incelendiğinde bu hastaların %27.3'ünde sepsis olduğu, %25'inde şiddetli sepsis olduğu ve %48'inde septik şok olduğunu belirtmişlerdir (33). Pakistan'da Khan ve arkadaşları tarafından yapılan tek merkezli bir retrospektif çalışmada daha düşük prevalans oranları gözlemlendiği belirtilmiştir. 1 aydan 14 yaşına kadar olan çocukların %17.3'ünde herhangi bir sepsis evresinde olduğu görülmüştür (34).

Rudd ve arkadaşları tarafından yapılan en son küresel sepsis yükü çalışmasında 2017 yılında tahmini 48.9 milyon sepsis vakası ve 11 milyon sepsis ilişkili ölüm vakası saptanmıştır (9). Önceki küresel sepsis yüküne ilişkin çalışmada yılda 19.4 milyon hastanede tedavi edilen sepsis vakası ve yılda 5.3 milyon sepsis ile ilişkili ölüm olduğu öne sürülmüştü (35). Bu da göstermektedir ki gerçek küresel rakamlar önceki tahminlerin iki katından fazladır. Bu farklılık yeni çalışmada daha önce yeterince temsil edilmeyen düşük ve orta gelirli ülkelerden daha fazla veri

alınmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bölgeler arasında sepsis insidansında ve mortalitesinde önemli farklılıklar olduğu gösterilmiştir (36). Sepsis insidansının en yüksek olduğu popülasyonlar yenidoğan ve küçük çocuklar olduğu gözlemlenmiştir (37).

Yapılan araştırmalar göstermektedir ki sepsis tanısıyla izlenen hastalar çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenen hastaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Sepsise yönelik tedavideki önemli gelişmeler ile mortalitenin azaldığı bildirilmektedir ancak mortalite ve morbidite en iyi merkezlerde bile halen yüksektir (38).

2.3. Pediatrik Sepsis Etiyolojisi

Sepsis, çok çeşitli patojenlerden kaynaklanabilir; bununla birlikte, bakteriyel enfeksiyonlar sepsis vakalarının çoğunluğunu temsil eder. Sepsis vakalarının yaklaşık %42'sinde kültür negatif olması altta yatan bakteriyel olmayan bir nedene işaret eder. Buna rağmen viral sepsis tanısı çok nadirdir (39).

Pediatrik popülasyondaki sepsisin bakteriyel nedenleri, yetişkin sepsisinde görülen nedenlerden daha farklı seyretmektedir. Erken başlangıçlı neonatal sepsis yaşamın ilk 72 saati içinde görülmekte olup etkenler büyük oranda grup B streptokok (GBS), *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* ve *Listeria monocytogenes*'den kaynaklanır. Yaşamın ilk 72 saatinden sonra görülen geç başlangıçlı neonatal sepsisin en yaygın nedenleri arasında koagülaz negatif stafilokoklar, Gram negatif basiller, *Enterobacteriaceae* ve hem metisiline duyarlı hem de metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* görülmektedir (25).

Andrew ve arkadaşları tarafından Amerika'da 2014 yılında yenidoğan dönemi dışında 18 yaş altı hastalarda yapılan çalışmada hastaların %42.9'unda bakteriyel veya fungal bir patojen tespit edilmiştir. Önceden sağlıklı olan hastaların sepsis tanısıyla izlemi sırasında en sık görülen patojen *Staphylococcus aureus* olup, MRSA oranı %40,5 bulunmuştur. Bu popülasyondaki diğer yaygın patojenler arasında *Escherichia coli* (%7.1) ve *Streptococcus pneumoniae* dışındaki *Streptococcus* türleri (%6.3) yer aldığı gösterilmiştir. Herhangi bir kronik hastalığı olan hastalarda en sık görülen patojen *Staphylococcus aureus* (%11.0), (MRSA oranı

%38.6) olup ve bunu *Candida* türleri (%9.8) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%8,1) izlemiştir. Genel olarak en yaygın enfeksiyon bölgesinin alt solunum yolu olduğu (%29.1), sonraki en yaygın bölgenin ise idrar yolu olduğu (%20.1) gösterilmiştir (40, 41).

Yaş ve altta yatan bağışıklık durumundan etkilenen, çeşitli virüslerden kaynaklanan viral sepsis izlenebilir. Viral sepsisin yaygın nedenlerinden biri olan influenza, çocuklarda yüksek hastaneye yatış oranına ve yüksek oranda ölüme neden olmaktadır (42). Düşük aşılama oranları, küçük çocuklarda aşı yanıtının yetersiz olması, dolaşımdaki virüslerle aşının farklı suşları içermesi nedeniyle influenza aşısı olmasına rağmen sağlık hizmeti yükü olmaya devam etmektedir. (43, 44).

Respiratuar sinsityal virüs (RSV) bronşiolit tanısıyla hastaneye yatırılan çocukların çoğunda tespit edilmektedir (45). Yeterli destekleyici bakım verilirse bu bebeklerin çok azı ölmektedir. İnsan metapnömovirüsü ve rinovirüs, bebeklerde bronşiolit nedeniyle hastaneye yatış nedeni olarak giderek daha fazla görülmektedir (46).

Şiddetli pnömoni vakalarının bir kısmında viral-bakteriyel koenfeksiyon izlenir bu durum solunum yetmezliği ve septik şok olasılığının daha yüksek olmasına neden olur (47). Genellikle viral enfeksiyon, bakteriyel enfeksiyondan önce olmakta ve hastayı enfeksiyona yatkın hale getirdiği düşünülmektedir. Yakın zamanda influenza geçirmiş olan çocuklarda MRSA'nın ölümle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (48).

Mantar patojenlerinin %10'a yakın bir oranda septik şoka neden olduğu bilinmektedir, özellikle *Candida* türlerine sık rastlanmaktadır (7). Kandidemi riski özellikle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) hastanede kalış süresi, santral venöz kateter (SVK) takılması ve TPN kullanımı gibi invaziv müdahaleler sonucunda artmaktadır (49, 50). Çelebi ve arkadaşları tarafınca yapılan çalışmada ülkemizde hastane kandidemisi olan çocuklarda en sık görülen kandidemi nedeninin *C. albicans* (%39.2) olduğunu bildirilmiştir (51). Asplenisi olan hastalarda salmonella görülmekle beraber, babesiyöz endemik bölgelerde, bağışıklık yetersizliği ve/veya asplenisi olan hastalarda bir etken olarak karşımıza çıkabilmektedir (52). Küçük çocuklarda değişen mental durum, konvülziyonlar ve asidoz semptomları ile ortaya

çıkan serebral sıtma ile Plasmodium falciparum sepsise neden olabilir (53). Sepsis vakalarında büyük kısmında gelişmiş mikrobiyolojik yöntemlere rağmen, sepsisin altında yatan nedeni bilinmemektedir (54).

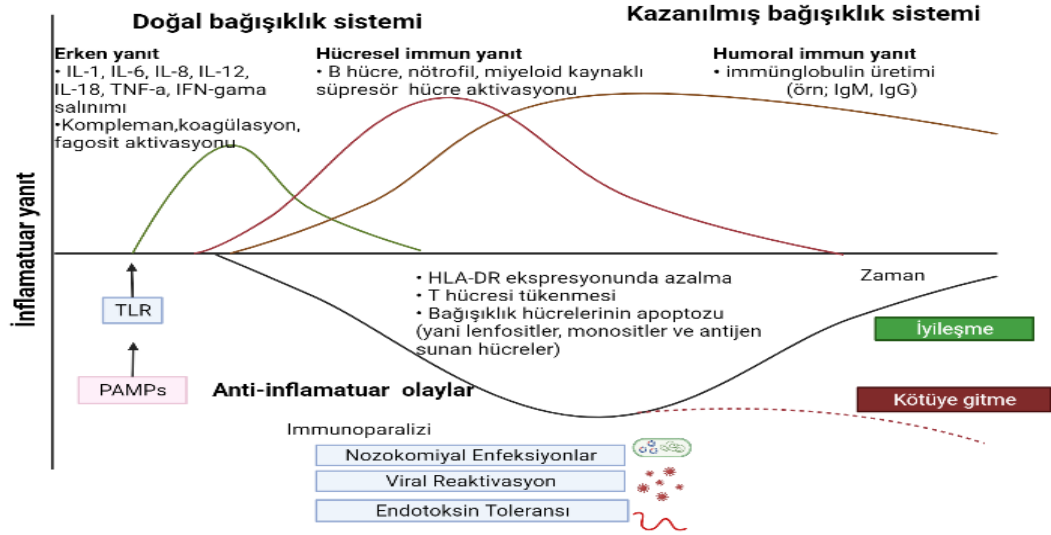
Yüksek risk gruplarını belirlemek sepsisin erken dönemlerinde dikkatli olunması gerektiği için önemlidir. Klinik tablo, 3 aydan küçük bebeklerde veya gelişimsel gecikmesi olan hastalarda ağır seyirli olabilir (55). İnvaziv enfeksiyon gelişme riski kanser tedavisi altında nötropenisi olan hastalarda veya immün yetmezliği olan tüm hastalarda daha yüksektir. Altta yatan kronik hastalıkları (kalp, solunum, nöromusküler) olan veya kalıcı cihazları olan hastalar septik olay açısından risk altındadır (56). Erken doğum, kronik akciğer hastalığı, konjenital kardiyak anormallikler ve birincil immün yetmezlik hayatı tehdit eden bronşiolit ve viral sepsis için risk faktörlerini oluşturmaktadır (57).

2.4.Sepsisin Patofizyolojisi

Sepsisin patofizyolojisi karmaşık bir süreçtir. Altta yatan çeşitli nedenlerle tetiklenen vasküler endotel hasarı, inflamasyon, pıhtılaşma aktivasyonu ve fibrinolizin inhibisyonu sonucunda organ disfonksiyonu gelişmekte ve ölüme kadar ilerleyebilen bir tablo ortaya çıkmaktadır (58).

İmmünolojik inflamasyon ve anti-inflamasyon dengesinin bozulması sonucu sepsis meydana gelir. Pro- ve anti-inflamatuvar yolların upregülasyonu, sitokinlerin, mediatörlerin ve patojenle ilgili moleküllerin salınımına yol açar, sonuçta pıhtılaşmanın aktivasyonu ve kompleman kaskadları meydana gelir. Patojenden türetilen moleküler patern (PAMP'ler, örneğin endo ve ekzotoksinler, lipidler veya DNA dizileri) veya endojen konaktan türetilen tehlike sinyallerinin (hasarla ilişkili moleküler modeller; DAMP'ler) tanınması ile antijen sunan hücrelerin (APC'ler) ve monositlerin yüzeyindeki spesifik reseptörleri (toll-like reseptörler, TLR) aktive edilemsi sonucu sepsis klinik olarak meydana gelir. (Şekil 1) (59, 60). Bu, çeşitli proinflamatuvar interlekinler (IL), örneğin IL-1, IL-12, IL-18, tümör nekroz faktör alfa (TNF-a) ve interferonlar (IFN'ler) dahil olmak üzere "erken aktivasyon genlerinin" ekspresyonuna yol açar. Proinflamatuvar sitokinler başka sitokinlerin aktivasyonuna (örneğin, IFN-y, IL-6, IL 8), tamamlayıcı ve pıhtılaşma yollarının ve

negatif geri besleme ile adaptif bağışıklık sisteminin bileşenlerinin down regülasyonuna neden olur (61).



HLA-DR, insan lökosit antijeni-D ilişkili ; IgM/G, immünoglobulin M/G; IL, interlökin; IFN-y, İnterferon y; PAMP'ler, patojenle ilişkili moleküler paternler ; TNF-a, tümör nekroz faktörü alfa; TLR, toll like reseptör

Şekil 2.1. Pro- ve anti-inflamatuar yanıtta sepsis ve septik şok sırasında bağışıklık sisteminde meydana gelen değişiklikler.

Nötrofiller bağışıklık sisteminin bir parçası olup şiddetli bakteriyel enfeksiyonlarda kemik iliğinden hem olgun hem de olgunlaşmamış nötrofil formlarının salınmasına neden olur. Olgunlaşmamış nötrofiller PAMP veya DAMP uyarısıyla meydana geldiğinde düşük fagositoz ve oksidatif kapasite gösterir. Olgunlaşmamış nötrofillerin yüksek olması klinik bozulma ile ilişkilendirilir. (62, 63).

Bakteriyel seyreden bir enfeksiyonda savunma hücreleri tarafınca parçalanma sonucu hücre duvarının bir lipopolisakarit bileşeni olan endotoksinin vücuda salınmasına neden olur. Endotoksin ise konakçı hücresel savunmasını aktive ederek TNF-a, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-15, IFN-Gama, tromboksan, fosfolipaz A₂, prostaglandinler, prostasiklinler gibi inflammatuar mediatörlerin salınımını uyarır. Makrofajlar da dahil olmak üzere birçok hücre tarafından salınan sitokinler salınır. İnflamatuar yanıtla normal olarak antiinflammatuar mediatörlerin salınımı başlar ve

antiinflamatuvar yanıt meydana gelir. Temelde sepsiste inflamatuvar mediatörlerin fazla olduğu, antiinflamatuvar yanıtın ise yetersiz olarak izlendiği düşünülür (58).

Sepsis patofizyolojisinde anahtar rol oynayan diğer sistemler de sitokin uyarımı sonrası harekete geçer. Endotel vücudumuzda önemli bir alanı kaplamakta olup vazomotor tonusun düzenlenmesinde, hücrelerin ve besinlerin dokuların içine ve dışına hareketinde, pıhtılaşma sisteminde ve iç organların dengesinde önemli rollere sahip bir organdır. Sağlıklı bir bireyde nötrofiller dolaşımında damar endoteliyle çok az etkileşim halindedir. İnflamatuvar kaskadlar aktive olduğu zaman nötrofiller öncelikle inflamasyon bölgesine çekilir, endotel duvarı boyunca hareket eder ve vasküler endotelyal hücrelere yapışmaya başlar. Burada integrin ve selektinler rol oynar (64). İntegrinler, endotel hücrelerinin yüzeyindeki proteinleri (hücre içi yapışma molekülü ICAM-1 ve ICAM-2) bağlar. ICAM-1 üretimi sitokin salınımını sonrasında artış gösterir (65). Lökositlerde bulunan selektinler ve endotel hücreleri, aktive olduğunda nötrofil ve trombosit yapışmasını kolaylaştırır. İnflamasyonun başlangıcında nötrofillerin lokal yapışması konak savunmasının beklenen bir yanıttır. Ancak sistemik olarak nötrofillerin aktivasyonu şiddetli sepsiste görülür bu da zararlı oksidanların, fosfolipazların ve proteazların yapışmasına ve salınmasına yol açar. Sonuçta meydana gelen endotel hasarı ve artan mikrovasküler geçirgenlik yaygın doku ödemi ve organ işlev bozukluğuna yol açar (66). Ayrıca endotel pıhtılaşmanın ve antikoagülasyonun dengesini sağlamak gibi görevde de bulunur. Endotel hasarı sonrasında doku faktörü salınır. Doku faktörü pıhtılaşma sisteminin en önemli tetikleyicisidir. Meydana gelen kontrolsüz sistemik pıhtılaşma çeşitli doğal antikoagülanların ve fibrinolitiklerin aktivasyonu katkısıyla lokal olarak önlenir. Ancak büyük bir inflamatuvar yanıt olursa antikoagülan ve fibrinolitikler tüketilir. Ortamda trombin oluşur, lokal iskemiyle birlikte mikrovasküler pıhtılaşma gelişir bu da organ yetmezliğine katkıda bulunur (67) .

Vücutta yer alan makrofajlar, monositler, granülositler, doğal öldürücü hücreler ve dendritik hücrelerden meydana gelen bağışıklık sistemi, patojeni tanımak ve buna yönelik sitokin salınımıyla görevlidir. Sitokin yanıtı, küçük ve lokalize enfeksiyonların hızlı kontrolünü sağlar ve vücudun korunmasında önemli bir rol oynar. Ancak yanıt çok fazla olduğunda sistemik hasarlanma meydana gelir.

Oluşan hidroksil radikali ve nitrik oksit gibi reaktif oksijen türleri hücrel proteinlere, lipidlere ve DNA'ya zarar verebilir ve mitokondriyal işlevi bozabilir. Kompleman aktivasyonu (özellikle C5a) reaktif oksijen oluşumunu, granülosit enzim salınımını, endotel geçirgenliğini ve doku faktör ekspresyonunu daha da artırır kliniğin daha şiddetlenmesine neden olur. Yüksek düzeyde reaktif oksijen radikaline bağlı olarak mitokondriyal proteinler ve DNA hasar görür ve işlevsiz mitokondriler oluşur. ATP de meydana gelen azalma, hücrel düzeyde enerji harcamasındaki artış, birçok hücrenin özel işlev performanslarını azaltır buna bağlı olarak organ fonksiyon bozukluğu şiddetlenir. Moleküler düzeyde sürekli uyarım sonucu sepsis kendi kendini şiddetlendiren bir döngüye girer.

Plazma hücreleri tarafınca immünglobulinler üretilir ve salınır. İmmünglobulinlerin alt sınıflarından IgA, IgG ve IgM en önemli sınıflardır. Mukozal bağışıklıkta IgA temel rol oynar. Sekonder antikor reaksiyonlarına ek olarak IgG opsonizasyon ve kompleman aktivasyonunda görevlidir. IgM'nin ana fonksiyonu kompleman aktivasyonudur (68). Sepsis veya septik şok sırasında IgA, IgG ve IgM'nin plazma seviyelerinin düşük olarak saptanması azalmış sağ kalım ile ilişkili olduğu izlenmiştir. Bu durumun nedeni tam olarak aydınlatılamamış olsa da endotel disfonksiyonu ve ardından vasküler sızıntı, inflamasyonlu dokuya yeniden dağılım, kompleman tüketimi, aşırı katabolizma ve aşağı regüle edilmiş üretim ve sekresyon gibi pek çok faktör ile ilişkilendirilmektedir (69).

Şiddetli sepsiste katabolizma, giderek daha fazla saptanmakta olan bir başka özelliktir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki özellikle çoklu organ yetmezliği meydana gelen hastalarda hızlı bir şekilde kas kütlesi kaybı mevcuttur. Sitokinlerin yanı sıra kullanılan kortikosteroidler, klinik tablonun bir sonucu olarak ortaya çıkan hareketsizlik kas dokusunun hızlı yıkımına katkıda bulunur. Bağışıklık hücrelerinin proliferasyonu için artış glukoz kullanımı beraberinde meydana gelen glukoneogenez için amino asitler serbest bırakılması sonucu yıkım daha da artarak devam ettiği görülür (70).

Şiddetli sepsiste endotelial değişiklikler sonucunda organların fonksiyonu etkilenir. Akciğer kılcal damarlarının daha geçirgen olması sonucunda, akciğerin

interstisyel boşluklarında proteinden zengin ödem sıvısının birikmesi meydana gelir. Biriken interstisyel ödem sıvısı alveolar epitelyal bariyer disfonksiyonu varlığında alveollere akar. Bu değişiklikler sonucunda perfüzyon ventilasyon uyumsuzluğu, arteriyel hipoksemi ve akciğer kompliyansı azalması meydana gelir (71). Bağırsaklarda ise epitelin hipersitokinemi durumunda daha geçirgen olması bakteriyel translokasyonu uyarır (72). En başta aktive pankreas enzimleri (otosindirim) olmak üzere lümen içeriği bağırsak hasarını arttırır (73). Sepsis karaciğerde bilirubinin hepatosit klirensini (kolestaz neden olur) ve enterik patojen lipidlerin taşınması ve işlenmesi dahil olmak üzere diğer birçok önemli karaciğer fonksiyonunu bozarak sistemik inflamasyonu daha da uyarır (74). Şiddetli sepsiste görülen akut böbrek hasarı (AKI) ölüm riskini önemli ölçüde artırır. Sepsiste meydana gelen azalmış renal perfüzyon ve yaygın tübüler nekroza bağlı akut böbrek hasarı olduğu düşünülmektedir ancak çalışmalarla görülmüştür ki asıl mekanizma sitokin ve immün aracılı mikrovasküler ve tübüler disfonksiyonla ilişkilidir (75, 76).

Her iki ventrikülü etkileyen karmaşık bir kalp fonksiyon bozukluğu olarak adlandırılan septik kardiyomiyopati, tüm dolaşım yetmezliği belirtileri sistemik enfeksiyona bağlı olarak meydana gelir. Bozulmuş miyokardiyal dolaşım, doğrudan kardiyak depresyon ve bozulmuş kardiyak mitokondriyal fonksiyon altta yatan mekanizmalardır. Sepsise sekonder hemodinamik instabilitenin ana nedenlerinden biri arteriyel vazodilatasyona bağlı vasküler tonus kaybıdır. Salınan mediatörlerinde doğrudan miyokardiyal depresyona neden olduğu bilinmektedir. Mitokondriyal disfonksiyonla kardiyak disfonksiyon arasındaki yakın ilişkinin kardiyomiyositlerin çok sayıda mitokondri içermesiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Sarkoplazmik retikulumun Ca^{2+} depolama fonksiyonunun sitokinler ve diğer araçılara bağlı olarak bozulması mitokondrinin Ca^{2+} aşırı yüklenmesine yol açar. Dengeli bir Ca^{2+} dağılımı olmadığında mitokondriyal geçirgenlik artışına bağlı olarak kaspaz proteininin neden olduğu mitokondriyal hasar meydana gelir. Prognozda sepsis kaynaklı kardiyak disfonksiyon önemli rol oynar (77) .

Sepsiste ensefalopati sık görülür ve erken bir klinik tablo olarak karşımıza çıkar. Meydana gelen tablo hafif derecede bozulmuş bilinç durumundan derin komaya kadar değişebilen farklı şekilde meydana gelir (78). Merkezi sinir sistemi

enfeksiyonuna bağılı olarak ensefalopati görülebilir. Ancak genellikle enfeksiyonun tetiklediğı sistemik endotelyal disfonksiyon, kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde değışiklik meydana getirir buna bağılı olarak inflamatuvar sitokinler beyinde perivasküler ödem, oksidatif stres, lökoensefalopati ve yaygın nörotransmitter değışiklikleri yapar sonuçta nörolojik işlevde bozulma görülür. Beraberinde olan hepatik ve renal disfonksiyon, santral sinir sistemine toksin akışını şiddetlendirir (79, 80). Ayrıca koagülopati ve serebral kan akışının bozulmuş otoregölasyonu birlikte iskemi ve kanama alanları oluşturabilir (81).

Şiddetli sepsisteki erken proinflamatuvar durum, uzun vadede bağılıklık sistemi disfonksiyonu durumuna dönüşür. Hastaların uygun bir bağılıklık tepkisi oluşturma yeteneklerini tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle ciddi biçimde engellemektedir. Sepsisli hastalarda birden fazla virüs (sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, herpes simpleks virüsü ve insan herpes virüsü 6 dahil) hastalık süresince yeniden aktif hale gelir. Hastalarda ikincil bakteriyel enfeksiyon sonucunda sıklıkla lenfopeni görülür (82).

2.5.Sepsiste Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Sepsis çocuklarda altta yatan nedene veya hastanın klinik özelliklerine göre farklı seyredebilir. Klinik tablo yavaş olarak gelişerek belirti vermeden ilerleyebilir veya hızlı bir ilerleme göstererek hastanın kliniğinde ani bir değışikliğe neden olabilecek kadar farklı şekilde karşımıza çıkabilir (22).

Pediyatrik popölasyonlarda sepsisin yaygın bir belirtisi olarak hastalarda ateş görülür, ancak enfeksiyon kaynağına özgü olarak meydana gelmez. Hipotermi özellikle daha küçük çocuklar ve bebeklerde (yaşlılar gibi) sepsisin bir belirtisi olarak görülebilir. Sepsiste sık görülen diğeri bir bulgu ise hipoksi ve karbondioksit retansiyonudur. Özellikle hastalığın ilerlemesini göstermede kullanılabilir. Vücutta karbondioksit artışına bağılı kalp tepe atımı artar bu nedenle, taşikardi pediatrik sepsiste sık görülen bir bulgudur. Atım hacmi azalmasına bağılı olarak vazokonstriksiyon meydana gelir. Bu şekilde kan basıncı korunmuş olur. Buna bağılı olarak hastalarda nabızlar zayıf olarak alınır veya nabız alınamaz, kapiller dolum zamanı uzamıştır, ekstremiteler soğuktur ve ciltte beneklenme olarak kendini

gösterir. Hipotansiyon, sepsiste görece geç olarak meydana gelir ve kötü gidişatın bir göstergesidir. Artmış sistemik vasküler direnci karşı kompensatuar mekanizmaların yetersizliğini gösterir (83).

Sepsis ile başvuran bebekler ve çocuklar ajite, uykuya meyilli, hipoaktif, veya ailesi tarafınca iyi beslenemeyen olarak tanımlanabilir. Görünümlerine bakıldığında cilt rengi siyanotik, soluk, benekli, ekzantemli olabilir veya peteşi veya purpura gibi dissemine invasküler koagülasyonla uyumlu belirtiler gösterebilir. Bu hastalarda beraberinde kusma, ishal, titreme, solunum sıkıntısı, apne, zayıf ses tonu, sarılık, oligüri, mental durum değişikliği, anksiyete olabilir. Tüm bunlar cilt veya doku enfeksiyonu kanıtı, şok veya hemen hemen her türlü organ hasarı belirtisi sayılabilir. Yenidoğanlar gelişmekte olan bir metabolizmaya sahip olmaları nedeniyle spesifik olmayan, belli belirsiz enfeksiyon belirtileri gösterme olasılığı daha yüksektir. Bu hastalarda sepsis klinik oluşturmaya kadar belli bir zaman geçebilir (22). Yenidoğanda fetal dolaşımdan geçiş nedeniyle septik şokun tanınması ve erken tedavisi komplike olabilir (84). Hipoksinin nedenlerinde biri pulmoner direncin artması ve düşük pulmoner kan akışı buna bağlı meydana gelen yetersiz gaz değişimi ile açıklanabilir. Pulmoner vasküler tonus; asidoz ve hipoksinin tetkilediği pulmoner hipertansiyona bağlı olarak artabilir. Bu durumda sağ ventrikül ard yükünün artmasına ve kalp yetmezliğine neden olabilir. Erken dönem tedavisinde inhale nitrik oksit, oksijen ve fosfodiesteraz III inhibitörleri kullanılması gerekebilir (84).

Septik görünen bebek veya çocuk değerlendirilirken altta yatabilecek hastalıklara yönelik ayrıntılı inceleme yapmak gerekir; endokrin ve metabolik bozukluklar, kardiyopulmoner hastalık, gastrointestinal patolojiler, hematolojik hastalıklar, nörolojik bozukluklar, toksik madde alımı, anafilaksi ve çocuk istismarı veya ihmalinin değerlendirilmesi gerekmektedir (85).

Sepsis tanısıyla izlenen hastalarda organ ve dokular hipoperfüze olduğunda daha az oksijen gitmesine bağlı olarak metabolik asidoz izlenir. Metabolik asidoz sonucu ortaya çıkan ürünler özellikle bebekler ve çocuklarda, akciğerlerde temel bir enfeksiyon kaynağı olmasa bile takipneik olmasına neden olur (83).

Tam kan hücresi sayımında lökositoz görülebilir. Lökopenide hastalarda çocuklarda ve sepsisli yenidoğanlarda çokça karşılan bir bulgu olarak görülmektedir. Sepsisli hastalarda hemoglobin ve hematokrit değerleri, hastada DIC tablosu izlenmediği sürece normal olarak beklenmektedir. İzleminde hasta oligürik ve anürik olarak görülebilir, yüksek kreatinin değerleri saptanabilir. Hiperbilirubinemi, transaminemi ve koagülopati hepatosellüler hastalığın bir sonucu olarak görülebilir. Hipoglisemi tanıyı zorlaştırabilir ve mortaliteye katkıda bulunabilir (22).

Enfeksiyona karşı oluşan yanıt bireyseldir ve konakçıya göre değişkenlik gösterir. Enfeksiyöz hasara karşı inflamatuvar yanıt katılan biyobelirteçlerin ve biyomediatörlerin seviyelerini düzeylerinde değişiklik olduğu bilinmektedir. Sepsiste tanıya götürecek tek bir tetkik olmamakla beraber mevcut durumda saptanmış olan C-reaktif protein, prokalsitonin, pro-adrenomedullin, interlökin 6 gibi biyobelirteçler tanı için kullanılmaktadır (86).

C-reaktif protein (CRP) pediatrik sepsiste daha uzun süredir kullanılmakta olup inflamatuvar bir uyarana (enfeksiyöz veya değil) maruz kaldıktan 4-6 saat sonra artan, spesifik olmayan, akut faz proteinidir. 36 ila 50 saat sonra pik noktasına ulaşmakta olup 8 saatlik bir ikiye katlanma süresine sahiptir. 19 saatlik bir yarı ömrü vardır (87). İnflamasyonun çözülmesiyle birlikte seviyeleri hızla azalır ve genellikle invaziv bakteriyel enfeksiyonlarda yüksektir. Yapılan araştırmalarda 24 saatlik aralıklarla alınan örneklerde CRP düzeylerinde 10 mg/L'den az olan artışların enfeksiyon ve/veya şüphelenilen sepsis tanısını dışlamak için yararlı olduğunu göstermektedir (87, 88). Enfeksiyon ve inflamasyon ayırımında spesifik bir biyobelirteç değildir ve spesifik enfeksiyöz ajanları tanımlamaz. Sistemik kortikosteroidlerin kullanımından CRP'nin çok az etkilenmesi; böbrek fonksiyon bozukluğu veya diyaliz tekniklerinden etkilenmemesi önemli avantajlarındandır (89, 90). Hastanın klinik bulgularıyla birlikte kullanılması ve diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

Prokalsitonin kalsitonin hormonunun öncüsü olup sağlıklı insanlarda tiroidin nöroendokrin C hücreleri tarafınca minimum serum seviyelerinde salgılanır. Enfeksiyon durumlarında ise artan düzeylerine rastlanır. Sepsisi enfeksiyöz olmayan

sistemik inflamatuvar yanıt sendromundan (SIRS) ayırt etmek için kullanılmaktadır (91). 0.5ng/mL'den düşük olarak saptanan prokalsitonin düzeyi enfeksiyöz olmaksızın inflamasyonu düşündürmektedir. 2.0 ng/mL'den yüksek düzeyleri ise sepsisle ilişkilidir (92). Genellikle kanda düzeyleri CRP artışında daha önce olduğu görülmüştür. 24-36 saatte pik seviyesine ulaşır (93, 94). Yapılan çeşitli çalışmalar, belli aralıklarla yapılan prokalsitonin ölçümlerinin sepsisli pediatrik hastalarda antibiyotik kullanımını yönlendirmede yardımcı olabileceğini göstermektedir (94-96). Prokalsitonin seviyesinin kemoterapi ve kortikosteroid tedavilerinden etkilenmediği gösterilmiştir (89, 97, 98). Risk sınıflandırma ve prognoz ve/veya mortalite tahmininde kullanımı giderek daha fazla olmaktadır (86).

İnterlökin 6 (IL-6), pediatrik sepsiste yapılan çalışmalar erişkilere göre az olmasına rağmen sepsis tanısı alan çocuklarda yüksek olduğu görülmüştür (99, 100).

Adrenomedullin (ADM) fizyolojik stres sırasında çeşitli dokular tarafından üretilmekte olup anti-inflamatuvar, antimikrobiyal ve vazoregülatuar özellik gösterir. Ancak dolaşımda hızla metabolize olması nedeniyle ölçümü zordur. Bu nedenle pratikte öncüsü proadrenomedullin (proADM) kullanılır. Ölçülmesi adrenomedulline oranla daha kolay olduğu görülmüştür. Sepsisli hastalarda bakteriyel endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinlerin uyarımıyla arttığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (101).

Biyomarkerlar ile hastaların değerlendirilmesi klinik teşhisine fayda sağlamaktır. Hastaların klinik özellikleri dikkate alınarak biyomarkerlar kullanılarak yapılan değerlendirme sonucunda hastaya uygun tedavi belirlemek en önemli hedeftir (102).

2.6. Tedavi

Sepsis veya septik şok tedavisinde amaç hemodinamik stabilizasyonun sağlanması, enfeksiyon tedavisi ve enfeksiyon kaynağının kontrolü ve son organ perfüzyonunun korunmasını içermelidir (56).

2.6.1. Sıvı Desteği

Hemodinamik destek yeterli global doku oksijenizasyonunu sağlamak için önemlidir. Düşük kardiyak debinin pediatrik hastalarda mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir, kardiyak indeksin 3,3-6 L/dk/m² arasında optimizasyonu önerilmektedir (103). Bu nedenle hasta ihtiyaç durumunda solunum sistemi açısından oksijen desteği sağlanırken aynı zamanda intravenöz veya intraosseöz olarak 5 dakika içinde damar yolu erişimi sağlanmalıdır. Eş zamanlı olarak hasta monitörize edilmeli; sürekli olarak oksijen saturasyonu, kan basıncı, ateş ve nabız takip edilmelidir. İdrar çıkışının izlenmesi önerilir. Uygun hava yolu oluşturmak veya sürdürmek, oksijen alımını ve ventilasyonu optimize etmek, dolaşımı desteklemek ve yeterli perfüzyonu sağlamak ve erken antibiyotik uygulamak ilk bir saat içindeki hedefler olmalıdır. 20 mL/kg hızlı bolus ile intravenöz sıvı desteğine başlanmalıdır (40). Mümkünse 2 intravenöz yolun sağlanması sıvı uygulamasını artırmak ve inotropların ve antibiyotiklerin güvenli ve zamanında uygulanmasını sağlamak için gereksinim göstermektedir. Resüsitasyon hacmini zamanında sağlamak için yerçekimi ile sıvı verilmesi önerilmemektedir; bu amaçla, şırıngayla itme veya basınç torbasıyla 5 dakikada 20 mL/kg (bolus başına maksimum 1000 mL) bolus verilmesi önerilir (41). Her sıvı bolusundan sonra yanıt tekrar değerlendirilmelidir. Çoğu zaman, 40 ila 60 mL/kg kristalloid gerekir ve nadiren bazı hastalar fazlasına ihtiyaç duyulur. Sıvı replasmanı sırasında yüklenme bulguları açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Yüklenmenin klinik bulguları olan raller, göğüs radyografisinde kardiyomegali, solunum yükünün artması, pulmoner ödem nedeniyle hipoksemi ve hepatomegali açısından hasta değerlendirilmelidir (15). Bu durum meydana geldiğinde almakta olduğu sıvı resüstasyonu kesilmesi, diüretik tedavisi başlanması, hastanın ihtiyacına göre inotrop desteğinin başlanması önerilir (104, 105). Yaşa göre vital bulguları normale değerlerine ulaşmış olması, bilinç hali normal olarak değerlendirilmesi, kapiller dolum zamanının 2 saniye altında olduğu izlenmesi ve saatte 1 ml/kg/saatten fazla idrar çıkışı olduğunun gözlemlenmesi ilk saatteki sıvı resüstasyonunun yeterli olduğunu göstermektedir. Aktif kanaması olan hastalarda trombosit sayısı 50.000/mm³ veya daha düşük düzeyde ise trombosit transfüzyonu ile replasmanı sağlanmalıdır. Trombosit sayısı 20.000/mm³'ün altında olan ancak aktif kanaması olmayan hastalar için taze donmuş plazma infüzyonu (10–15 mL/kg) pıhtılaşma faktörleri yüzdesini %20 oranında artıracaktır (106).

2.6.2. Antimikrobiyal Tedavi

Antimikrobiyal tedavinin septik şoklu çocuklarda, teşhisten sonraki 1 saat içinde, mümkün olan en kısa sürede başlanması önerilmektedir (107). Antibiyotik uygulamasındaki gecikme sepsiste artmış mortalite ile ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur (108). Hastanın bireysel farklılıkları göz önünde bulundurularak ampirik antibiyotik seçimi yapılması önerilmektedir. Alta yatan solid organ nakli, hematopoietik kök hücre nakli ve onkolojik hastalar gibi bağışıklık sistemi baskılanmış gruplar enfeksiyonlar açısından doğal risk altındadır. Hem gram-negatif hem de gram-pozitif organizmaların tedavisini kapsayacak şekilde özellikle kritik hastalığı olan hastalarda uygun tedavi başlanması önerilmektedir (109). Mikrobiyal etiyoloji, antibiyotik tedavisine yanıt ve kaynak kontrolü sağlama yeteneği göz önüne alınarak antimikrobiyal tedavi süresinin belirlenmesi önerilmektedir (107).

2.6.3. Vazoaktif İlaçlar

Hipotansiyon ve zayıf dolaşım belirtileri 40 ila 60 mL/kg izotonik sıvı verildikten sonra devam etmekte ise sıvıya dirençli şokun düşünülmesi gerektiğini önerilmektedir. Kritik hastalığı olan çocuklarda aşırı sıvı resüsitasyonu artmış mortalite ile ilişkilendirilen sıvı yüklenmesine yol açabilir (110). Hastaya vazoaktif destek başlatılır; dopamin, dobutamin veya epinefrin, norepinefrin bu amaçla kullanılan vazopressör tedavilerden bazılarıdır. Adrenerjik reseptörlerin uyarılması ya da siklik adenosin monofosfatı artıran hücre içi süreçlerin indüklenmesi yoluyla vazopresör ve inotropik ajanlar rol oynar. Perfüzyonun iyileşmesi, kardiyak debinin korunması, kardiyak ön yükü iyileşmesi ve venöz kompliyansı azaltarak, venöz dönüşü artırarak kardiyak debinin arttırılması vazopresörlerin etkilerinden bazılarıdır. Kan basıncını arteriyol vazokonstriksiyon yaparak yükseltirler. İnotropik ajanlar ise oksijen dağıtımını ve kalp debisi üzerindeki etkisini hız ve kontraktiletiyi artırarak gösterir (111). ACCM/PALS kılavuzları, vena kava oksijenasyonunu %70 veya daha fazlasının yeterli oksijen iletimini sağlamak için gerekli olduğunu belirtmekte ve bunu hedeflemeyi önermektedir (103).

2020 yılında Surviving Sepsis Campaign tarafınca yayınlanan rehber incelendiğinde birinci basamak vazoaktif infüzyon olarak hastanın fizyolojisi, lokal

sistem faktörleri göz önüne alınarak değerlendirildiğinde septik şoklu çocuklarda epinefrin ya da norepinefrini kullanılması önerilmektedir. Santral venöz yola kolayca erişilemiyorsa periferik ven yoluyla seyreltilmiş konsantrasyonda vazoaaktif ilaç uygulanır. Dopamin epinefrin veya norepinefrin mevcut değilse tercih edilebilir (24). Sıvı dirençli septik şok tedavisinde epinefrin ve norepinefrinin yaygın olarak kullanılırlar. Sıvı dirençli septik şoklu hastalarda yapılan çalışmalarda dopamin ve epinefrin kıyaslandığında epinefrin, 28. güne kadar hayatta kalanlar arasında daha düşük mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (112, 113)

Norepinefrinden sentezlenen epinefrin hem alfa hem de beta adrenerjik özelliklere sahiptir. Kalp atım hızını (kronotrop) ve atım hacmini (inotrop) artırarak etki gösterir buna bağlı olarak kalp debisi ve kardiyak oksijen tüketimi artar (114). Epinefrin dozu dakikada 0.02 mcg/kg'dan başlanarak 1 mcg/kg'a kadar klinik yanıtı göre arttırılır. Mide kan akışında azalma ve taşiaritmi gibi yan etkileri gözlenebilir. Norepinefrin, alfa -adrenerjik reseptörler üzerinde agonist etki gösterir, beta - adrenerjik reseptörler üzerinde etkisi zayıftır (115, 116).

Norepinefrin ve epinefrinin öncüsü olan dopamin norepinefrin salgılanmasını uyarak ve doğrudan adrenerjik reseptörler üzerinde etki ederek etki gösterir. Kalp debisini miyokardiyal kontraktiletiyi iyileştirerek ve kalp hızını azaltarak artırır. Sistemik etki göstermesi doza bağlıdır. Dopamin reseptörleri 5 mcg/kg/dakika'dan daha düşük dozlarda renal ve mezenterik vazodilatasyon ile aktive olur. α_1 -adrenerjik reseptör uyarımı olması dozun dakikada 5 ila 10 mcg/kg'a yükseltilmesi ile meydana gelir. İnotropik ve kronotropik etkileri görülür. Arteriyel vazokonstriksiyon ise 10 mcg/kg/dakika'dan daha yüksek dozlarda görülür (111). Hastalar taşikardi ve aritmiler gibi yan etki gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

Dobutamin, kalp atım hızını ve kardiyak kontraktiletiyi beta1- ve beta2- adrenerjik reseptörler etkileyerek artırır. Sistemik vasküler rezistansın yükseltilmesi, diyastolik kan basıncının arttırılması, nabız basıncının azaltılmasıyla etkisini gösterir (117, 118).

Hipotalamusta sentezlenen vücut tarafından suyun tutulmasını düzenleyen vazopressin azalan kan hacmi ve ozmolaliteye yanıt olarak salınır (119). American

College of Critical Care Medicine kılavuzları, vazopressin kullanımını yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopresörlere rağmen dirençli septik şoklu hastalarda önermektedir (15). Güçlü vazokonstriksiyon özelliği nedeniyle, üriner ve kalp debisi izlenmelidir. Milrinon sepsis tedavisinde kullanılan bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Siklik adenosin monofosfatı parçalaması sonucunda miyokardiyal kontraktilite ve venöz ve arteriyel dilatasyon artar, böylece ön yükü ve sistemik vasküler direnci azalır. Ard yükün azaltılmasına ve miyokardiyal diyastolik gevşemede (lusotropik etki) etkili olmaktadır. Uzun bir eliminasyon yarı ömrü olması nedeniyle kullanımı sınırlanmaktadır (120). Böbrek yetmezliği için doz ayarlanmalıdır ve taşiaritmiler açısından dikkatli olunmalıdır.

Troponini Ca^{++} bağlanmasına duyarlı hale getirmek, tip III fosfodiesterazı inhibe etmek ve ayrıca K^{+} kanalının neden olduğu hiperpolarizasyon yoluyla ardyük azalmasını iyileştirmek yoluyla levosimendan etkisini gösterir (121). Septik şokta levosimendan kullanımında dikkatli olunması gereken nokta ise uzun yarılanma ömrüne bağlı olarak devam eden vazodilatasyondur. Bu etkisi septik şokta mevcut olan zayıf dolaşımla birleştiğinde doku hipoperfüzyonunu daha da artmasına neden olabilir. Bu durumu önlemek amacıyla levosimendan tedavisi norepinefrin ve vazopressin gibi vazopresör ajanlarla desteklenebilir (122, 123). Septik şok tedavisinde çok önemli yeri olan katekolaminler ve diğer vazoaaktif ilaçların pediatrik sepsiste etkinliğini gösteren, bu ilaçların mortalite ve morbidite üzerine etkisini objektif ve anlamlı gösteren VIS skoruyla ilgili çalışmalar mevcuttur ancak bu skorun pSOFA gibi organ hasarını gösteren skorlamalarla ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

2.6.4. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin norepinefrinin geri alımının azaltması, vasküler tonusu arttırması, beta-adrenerjik reseptör sayısını ve miyokardiyal kontraktilite ve vazokonstriksiyona katkıda bulunması olarak gözlenen etkileri sepsis ve septik şoklu hastalarda tedavide yer almasında etkili olmuştur (124-126). Sepsis ve septik şok tedavisinde hidrokortizon kullanımı Surviving Sepsis Campaign tarafınca düzenlenen kılavuzlarda sıvı resüsitasyonuna yanıt vermeyen vazopressöre bağlı refrakter septik

şoklu hastalarda önerilmektedir (107). El-Nawawy ve arkadaşları tarafınca yapılan prospektif çalışmada ÇYBÜ’indeki septik şok tedavisinde erken kortikosteroid tedavisi değerlendirilmiştir. Tedavinin başlangıcından itibaren steroidlerle tedavi edilen hastalarda, daha kısa ortalama şok iyileşme süresi olduğu gösterilmiştir. Ancak mortalite steroid tedavisi erken başlanan ile geç başlanan gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı gözlemlenmiştir. (127). 2008 yılında Avrupa'daki çok merkezli bir çalışmada septik şokta hidrokortizon kullanıldığında 28 günlük mortalite incelendiğinde değişiklik olmadığı tespit edildi. Beraberinde hastalarda hipernatremi, sekonder enfeksiyonlarda ve hiperglisemi sıklığında artış olduğu saptanmıştır. Bununla ilişkili olarak hidrokortizon septik şok tanısıyla izlenen hastalarda rutin tedavi olarak önerilmemektedir (128).

2.6.5. İmmünglobulinler

İmmün yanıtın uyarılması veya immün sistem bileşenlerinin kullanılması, meydana gelen immün düzensizlik ve edinilmiş immünosupresyonu önlemek için uygun bir tedavi olduğu öngörülmektedir. Polivalan intravenöz immünoglobulinler (IVIG), hem pro- hem de anti-inflamatuar süreçleri etkilemek için uygun bir tedavi olabilir (129, 130). Opsonizasyon yoluyla patojen fagositozunu düzenleyebilmeleri, ekzo ve endotoksini nötralize edebilmeleri nedeniyle polivalan intravenöz immünoglobulinlerin (IVIG) kullanılmasının uygun olduğu düşünülmektedir (131-134). Sadece IgG içeren klasik IVIG preparatlarının kullanılması Surviving Sepsis Campaign (SSC) kılavuzları tarafınca önerilmemektedir (135). IVIG uygulaması genellikle hastalar tarafınca tolere edilmektedir ancak bazı hastalarda tromboembolik olaylarla birlikte hiperviskozite sendromu gibi tablolar izlenmiştir. Ayrıca eklenen stabilizatörlere bağlı olarak akut böbrek yetmezliği gözlenen vakalar olmuştur (136). Poliklonal IVIG özellikle streptokok etiyolojisi olan toksik şok sendromu olan hastalarda faydalı olabilir (137). Ayrıca primer hüморal immün yetmezlikleri olan hastalar veya belgelenmiş düşük immünoglobulin seviyeleri ile seyreden immün yetmezliği olan hastalar sepsiste IVIG tedavisinden fayda görebilir (138, 139).

2.6.6. Ventilasyon

Sepsis ve septik şok tanısıyla izlenen çocuklarda solunum yetmezliği olmaksızın refrakter şok nedeniyle erken entübasyon ile ilgili hiçbir mevcut randomize klinik çalışma ve/veya gözlemsel çalışma yoktur. Klinik olmasa bile septik şokta izlenen hastalarda laktik asidemi ve son organ disfonksiyonuna bağlı olarak meydana gelen yüksek metabolik yükün kısmen de olsa erken invaziv mekanik ventilasyon ile azaltılabileceği bilinmektedir (140-142). Akciğerlerdeki gaz değişimini iyileştirmek bu sayede solunum yükünü azaltmak amacıyla yapılan mekanik ventilasyon uygulaması sepsise bağlı akut respiratuar distres sendromunda geçerliliğini korumaktadır (143, 144). Entübasyon yerine hafif PARDS kliniğinde seyreden ve ilerleyen uç organ disfonksiyonuna dair hiçbir kanıt bulunmayan sepsisli hastalarda noninvaziv mekanik ventilasyon desteği verilebilir. Bununla birlikte, kritik hasta veya sepsis kaynaklı PARDS'li çocuklarda hiçbir randomize kontrollü çalışma, noninvaziv ventilasyonun invaziv mekanik ventilasyonla klinik sonuçlar üzerindeki etkisini karşılaştırmamaktadır (145-151). Koma veya apne gibi bazı durumlar, acil entübasyon uygulanmasını gerektirmektedir, ancak çoğu klinik tabloda zaman vardır ve öncelikle volüm resüsitasyonu başlatılmalı, hastanın klinik durumu değerlendirilerek entübasyon prosedüründen önce periferik vazoaktif ilaçların infüzyonu başlanması önerilmektedir (103). Bu hastalarda hızlı sıralı entübasyonda kullanılan ilaçlar, azalmış preload ve entübasyon prosedürü etkisiyle mekanik ventilasyonun başlangıcı sırasında hemodinamik instabilite oluşur bunu önlemek amacıyla uygun hemodinamik destek sağlanmalıdır (152).

2.6.7. Ekstrakorporeal Tedaviler

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO), şiddetli ARDS ve tedavilere dirençli septik şoku olan hastalarda “kurtarma tedavisi” olarak kullanılır (153). Ekstrakorporeal kan purifikasyon yöntemleri ile amaçlanan aşırı sitokin ve mediatör seviyelerini kontrol ederek pro- ve anti-inflamatuar yolların sürekli aktivasyonunun önlenmesidir. Hem inflamatuvar mediatörleri hem de bakteriyel toksinleri uzaklaştırdığı gösterilmiş olsa da, sepsis tedavisindeki etkinliklerine dair hala kanıt eksikliği vardır (154). Kanın saflaştırılmasının birincil amacı,

hemodinamik stabilizasyon ve sistemik inflamasyonun ve ardından immünosupresyonun hafifletilmesidir (155-159). Uzun süredir septik şok hastalarının tedavisinde diyaliz (CVVHD), sürekli hemodiyafiltrasyon (CHDF) ve yüksek hacimli hemofiltrasyon (HVHF) faydası araştırılmaktadır (160, 161). Putzu ve arkadaşları tarafınca yapılan meta-analizde plazmaferez tedavisinin standart tedaviye göre mortalitede azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (162). 352 katılımcı ile yapılan septik şoklu hastalarda katekolamin gereksinimlerinde bir azalma olduğunu gösteren EXCHANGE çalışması septik şokta terapötik plazma değişiminin etkinliğini araştıran başka bir prospektif çok merkezli çalışmadır (163). Şiddetli sepsis ve multiorgan disfonksiyonu olan çocuklarda sürekli renal replasman tedavisinin başlanma zamanlaması üzerine Gulla ve arkadaşları tarafınca yapılan çalışmada erken başlanan grupta geç başlananlara kıyasla hayatta kalma oranı istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (164).

2.7. Sepsis de Skorlamalar

Kritik hastalığı olan çocuklara kaliteli bakım sağlamak pediatrik yoğun bakım ünitelerinin (ÇYBÜ) amacıdır. Modern yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) en sık değerlendirilen sonuç mortalitedir ve tıbbi hizmetler için önemli bir değerlendirme kriteri olarak kabul edilir (165, 166). Skorelama sistemleri Yoğun bakım Ünitesinde takip edilen hastaların mortalite ve morbidite riskini tahmin etmek üzere geliştirilmişlerdir. Bunu değerlendirmeyi sağlayabilmek adına hastaların tanımlanması, verilerinin kaydedilmesi sağlanır. Ayrıca zaman içinde farklı birimler arasındaki ve aynı birim içindeki bakım standardını karşılaştırılmasına fayda sağlarlar. Skorelama sistemleri sayesinde farklı yoğun bakım üniteleri karşılaştırılabilir. Mortalite tahmin skorelama sistemleri, bireysel hasta karar verilmesi için tasarlanmamıştır ve bu amaçla kullanılması uygun değildir. Ayrıca hasta çocuk yoğun bakım ünitesine kabul edildikten kısa bir süre içinde puanlama yapılmalıdır ki kabul sırasında herhangi bir müdahalenin etkisini böylelikle dışlanmış olur (167). Skorelama sistemleri pediatrik hastaların dinamik olarak değerlendirilmesi ve tüm yaş gruplarındaki kritik hastalardaki ölüm veya olası ciddi komplikasyon riskinin doğru bir şekilde belirlenmesi için kullanılabilir. Öngörü işlevlerine dayalı olarak, bu puanlar, daha sonra derhal önlenebilecek potansiyel risklerin zamanında tespit

edilmesini sağlayabilir (168-171). Yoğun bakım ünitelerindeki takip edilen hastaların hastalık çeşitliliği çok fazla olduğu için tüm hastalara uygulanabilen değerlendirme sistemleri en avantajlıdır (172).

Knaus ve arkadaşları (12) tarafınca yetişkinler için geçerli olan YBÜ'de rutin olarak ölçülen değişkenlerden yararlanan ve tüm ana organ sistemlerini değerlendirmek için tasarlanmış fizyoloji tabanlı bir sınıflandırma sistemi olan APACHE'yi geliştirilmiştir (173). Bu skorlama sistemi yetişkinlere yönelik olduğu büyüyen çocuğun fizyolojisindeki normal değişiklikler nedeniyle kullanımına uygun olmadığı izlenmiştir. 1984 yılında Yeh ve arkadaşları pediatrik yoğun bakım ünitelerindeki bebek ve çocuk popülasyonunda kullanılmak üzere akut hastalığın şiddetini değerlendirmek için fizyolojiye dayalı bir puanlama sistemi geliştirmiştir. Fizyolojik Stabilite İndeksi (PSI) olarak adlandırılan bu sistem hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için yedi ana fizyolojik sistemdeki düzensizliğin derecesi ölçülmüştür. Pediatrik yoğun bakım ünitesindeki tüm hastalar değerlendirilebilmek için farklı yaşlar için bazı ölçülen değişkenlerin aralıkları uygun şekilde ayarlanmıştır (174). Pollack ve arkadaşları tarafınca Fizyolojik Stabilite İndeksi'ndeki (PSI) değişkenlerin sayısı fazla olması nedeniyle ikinci nesil olarak Pediatrik Mortalite Riski (PRISM) adı verilen bir puanlama sistemi düzenlenmiştir (166).

Mevcut olan PRISM3 ve PIM2 skorlama sistemleri rutin olarak Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde kullanılmaktadır ve bakanlık düzeyinde takibi yapılmaktadır. Pediatrik mortalite indeksi (PIM), PRISM 3 skorundaki karşılaşılan sorunları çözebilmek üzere 1994 ve 1996 yılları arasında hem Avustralya hem de Birleşik Krallık'tan toplanan verilerle hastanın yoğun bakıma kabul sırasında gözlenen değişkenleri içeren bir model olarak geliştirilmiştir (175). Hastanın başvuru anında mevcut olan verileriyle yapılan değerlendirmenin PRISM skorlamasından farkı ise spesifik tanı olması, mekanik ventilatör kullanımı ve baz açığı değerinin değerlendirmesini de içermesidir (176). Skorlamanın yapılabilmesi için ek maliyet gerekmemekle birlikte yoğun bakım ünitesine yatıştan önceki tedavilerden etkilenebilmesi göz önüne alındığında PIM2 skoru geliştirilmiştir. PIM2 skorunda hastalar düşük ve yüksek risk olarak değerlendirilmiştir. "Yüksek Risk"

değerlendirmesinde kardiyak arrest kriterleri değiştirilmiştir, karaciğer yetmezliği eklenmiştir ve özellikle küçük çocuklarda değerlendirilmesinin zor olduğu kanıtlandığından, "35'in altında IQ" spesifik teşhisi kaldırılmıştır (11, 56). Yüksek risk faktörleri; kardiyak arrest öyküsü, şiddetli kombine immün yetmezlik, ilk indüksiyondan sonra lösemi veya lenfoma, spontan beyin kanaması, kardiyomiyopati veya miyokardit, hipoplastik sol kalp sendromu, HIV enfeksiyonu, karaciğer yetmezliği, nörodejeneratif hastalık, düşük risk faktörleri ise; astım, bronşiyolit, krup, obstrüktif uyku apnesi, diyabetik ketoasidoz olarak belirlenmiştir. Sistolik kan basıncı, hastaların pupil refleksi cevabı, arteriyel veya kapiler kandaki baz açığı, yoğun bakım ünitesinde ilk saat içerisinde mekanik ventilasyon, elektif yatış öyküsü, cerrahi nedenle yatış öyküsü, kardiyak bypass nedenli yatış öyküsü değerlendirilen diğer kriterler olmuştur. PIM2 skoruna çok yüksek risk faktörleri eklenerek ve mevcut parametreler düzenlenerek PIM3 skoru oluşturulmuştur (177). Wolfer ve arkadaşları ÇYBÜ'sinde izlenen hastalarda PIM 2 ve PIM3 skorlarını karşılaştırmışlardır ve PIM3 skorunun ölüm riskini PIM 2'den daha doğru bir şekilde öngördüğü saptanmıştır (178).

2.7.1. Pediatrik Mortalite Risk (PRISM) Skoru

Pediatrik yoğun bakım uzmanları tarafınca geliştirilen Fizyolojik Stabilité İndeksi kritik pediatrik hastalar üzerinde geliştirilen ilk skorlama sistemi idi. Toplamda yedi ana fizyolojik sistemden 34 değişken kullanıldı ve her değişkene 0, 1, 3 ve 5 puanları verildi (174). Pollack ve arkadaşları tarafınca değişkenlerin sayısı fazla olması nedeniyle ikinci nesil olarak Pediatrik Mortalite Riski (PRISM) adı verilen bir puanlama sistemi düzenlendi. Mevcut olan 34 parametre 14'e azaltıldı. 1996 yılında Pollack ve arkadaşları tarafınca 32 pediatrik yoğun bakım ünitesinin dahil edildiği bir çalışma sonrasında PRISM skoru yeniden düzenlendi ve PRISM III olarak yeniden etiketlendi. Skorlamaya diyastolik kan basıncı (KB), solunum hızı, PaCO₂/FiO₂, serum bilirubin ve kalsiyum seviyeleri dahil edilmezken, sistolik kan basıncı, ateş, asit-baz dengesi, serum kreatinin, kan üre azotu (BUN), beyaz kan hücre (WBC) sayısı ve trombosit sayısı gibi parametreler dahil edilerek puanlama sisteminde toplam 17 parametre yapıldı (166). Yapılan çalışmalar PRISM skoru yüksek olan hastalarda yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Sistolik

kan basıncı(mmHg), kan hızı (atım/dk), vücut ısısı (°C), glaskow koma skalası, pupiller cevap, asidoz (mEq/L), pH, total CO₂ (mEq/L), PaO₂ (mmHg), kreatin (mg/dl), BUN (mg/dl), beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, PT ve aPTT(sn) parametrelerine puan verilerek değerlendirilir (179). Martha ve arkadaşları tarafınca yapılan çalışmada PRISM ve PIM skorlarının mortaliteyi ön görme gücü değerlendirildi; PRISM skora sisteminin mortaliteyi öngörmek için iyi bir geçerliliğe sahip olduğu gözlemlenmiştir (180). PRISM-III/IV skorları mortalite tahmini için en uygun değerlendirme zamanı başvurudan 24 saat sonrasındır. Bu gecikmeli zaman dilimi, hastanın PRISM-III/IV skorunun değerlendirilmesinden önce ölme riskini taşır (181). PRISM skoru yalnızca başvuru sırasında hesaplanmaktadır oysa pSOFA skoru günlük olarak hesaplanabilmesi ve hastalığın ilerlemesinin dinamik bir değerlendirmesini sunabilmesine fırsat tanır. pSOFA skoru mevcut verilerle hesaplanabilmesi diğer bir avantajıdır. Ayrıca pSOFA skoru PRISM skoruna göre (6'ya 14) daha az parametrenin ölçülmesini gerektirir. (182).

Tablo 2.1. Pediatrik Mortalite Risk (PRISM3) Skoru 3

DEĞİŞKENLER	BULGULAR	SKORLAR
Sistolik kan basıncı(mmHg)	Yenidoğan: >55, 40-55, <40 İnfant: >65, 45-60, <40 Çocukluk: >75, 55-75, <55 Adolesan: >85, 65-85, <65	0-3-7 0-3-7 0-3-7 0-3-7
Kalp hızı (atım/dk)	Yenidoğan: <215, 215-225, >225 İnfant: <215, 215-225, >225 Çocukluk: <185, 185-205, >205 Adolesan: <145, 145-155, >155	0-3-4 0-3-4 0-3-4 0-3-4
Vücut ısısı (°C)	<33, 33-40, >40	3-0-3
Glasgow Koma Skalası	≥8, <8	0-5
Pupiller cevap	Bilateral alınıyor Tek taraflı alınıyor Bilateral alınmıyor	0 7 11
Asidoz (mEq/L)	pH>7.28 ve pCO ₂ ≥17 pH 7.0-7.28 veya pCO ₂ 5-16.9 pH<7.0 veya pCO ₂ <5	0 2 6
pH	<7.48 7.48-7.55 >7.55	0 2 3
pCO₂ (mmHg)	<50 50-75 >75	0 1 3

Tablo 2.1. ‘Devamı’ Pediatrik Mortalite Risk (PRISM3) Skoru 3

Total CO₂ (mEq/L)	≤34	0
	>34	4
paO₂ (mmHg)	≥50	0
	42-49.9	3
	<42	6
Glukoz (mg/dl)	≤200	0
	>200	2
Potasyum (mEq/L)	≤6,9	0
	>6.9	3
Kreatinin (mg/dl)	Yenidoğan ≤0.85, >85	0-2
	İnfanat ≤0.90, >0.90	0-2
	Çocukluk ≤0.90, >0.90	0-2
	Adolesan ≤1,30, >1,30	0-2
BUN (mg/dl)	Yenidoğan ≤11.9, >11.9	0-3
	Diğerleri ≤14.9, >14.9	0-3
Beyaz küre sayısı	≥3000	0
	<3000	4
Trombosit sayısı	>200.000	0
	100.000-200.000	2
	50.000-99.999	4
	<50.000	5
PT ve APTT (sn)	Yenidoğan PT≤22 ve PTT≤85sn	0
	Yenidoğan PT>22 ve PTT>85sn	3
	Diğerleri PT≤22 ve PTT≤57sn	0
	Diğerleri PT>22 ve PTT>57sn	3

2.7.2. Pediatrik Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru (PELOD)

Leteurtre ve arkadaşları tarafınca multipl organ yetmezliğini değerlendirmek amacıyla Ocak- Mayıs 1997 arasında ÇYBÜ’nde izlenen 594 hastanın dahil edildiği çalışma sonucunda geliştirilmiştir. PELOD 1, 10 ve 20 puan verilerek değerlendirilir (32). Vakaların şiddetini anlamak için multipl organ yetmezliği (MODS) en çok kullanılan skora idi. Zaman içinde vaka içeriğinde ve klinik uygulamadaki değişiklikler nedeniyle, bu puanın performansı bozuldu ve yeniden kalibre edilmesi gerekti. Bu amaçla PELOD skorası oluşturuldu. PELOD skoru için, her biri en fazla üç değişkenli altı organ sistemi (nörolojik, kardiyovasküler, hepatik, solunum, hematolojik ve renal) dikkate alınır. Her değişkene önem derecesine göre (0, 1, 10 veya 20) puan verilir. Bir organ için maksimum puan sayısı 20 ve maksimum PELOD puanı 71’dir. PELOD-2 ise daha büyük ve yeni veri tabanı kullanılarak geliştirildi. PELOD-2 skoru için beş organ sistemi (nörolojik, kardiyovasküler, solunum, renal ve hematolojik) dikkate alınır ve 10 değişken (tablo 2.2) toplanır. Bir organ için maksimum puan sayısı 10 ve maksimum PELOD-2 puanı 33’tür. PELOD-2 skoru P-MODS skorlarında bulunan kardiyovasküler disfonksiyonda ortalama

arteriyel basınç ve laktatemiye içerecek şekilde düzenlenmiştir. (183, 184). Mathews ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PELOD-2 skorunun ÇYBÜ’indeki hastalarda %72.2’sinde mortaliteyi öngörebildiği gösterilmiştir (185). Schlapbach ve arkadaşları tarafınca PELOD-2 skora sistemindeki kriterler göz önüne alınarak yetişkin YBÜ’ünde kullanılmakta olan SOFA skorası yaşa göre uyarlanarak pSOFA puanı oluşturulmuştur (186). Hastalık koşullarının gelişimini izlemek ve hastalığın ilerlemesini belirli zaman aralıklarında değerlendirildiğinde sonucu tahmin etmek için PELOD2 optimal bir ölçü olduğu gösterilmiştir (187).

Tablo 2.2. Pediatrik Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru 2 (PELOD2)

Değişkenler	Bulgular	Skorlamalar
Glasgow koma skalası	≥11 5-10 <5	0 1 4
Pupil refleksi	Bilateral alınıyor Bilateral alınmıyor	0 5
Laktat (mmol/L)	<5 5-10,9 ≥11	0 1 4
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)	0-1ay; ≥46, 31-45, 17-30, ≤16 1-11ay; ≥55, 39-54, 25-38, ≤24 12-23ay; ≥60, 44-59, 31-43, ≤30 24-59ay; ≥62, 46-61, 32-44, ≤31 60-143ay; ≥65, 49-64, 36-48, ≤35 >143ay; ≥68, 52-66, 38-51, ≤37	0-2-3-6 0-2-3-6, 0-2-3-6 0-2-3-6 0-2-3-6 0-2-3-6 0-2-3-6
Kreatinin (mmol/l)	0-1ay; ≤69, ≥70 1-11ay; ≤22, ≥23 12-23ay; ≤34, ≥35 24-59ay; ≤80, ≥81 60-143ay; ≤88, ≥89 >143ay; ≤92, ≥93	0-2 0-2 0-2 0-2 0-2 0-2
PaO₂(mmHg)/fiO₂	≥61 ≤60	0 2
PaCO₂ (mmHg)	≤58 59-94 ≥95	0 1 3
Mekanik Ventilasyon	Yok Var	0 3
Beyaz küre sayısı	>2000 ≤2000	0 2
Trombosit sayısı	≥142.000 77.000-141.000 <77.000	0 1 2

2.7.3. Glaskow koma Skalası

Glasgow Koma Skalası (GCS), 1974'te ilk kez kullanılmaya başlandı. Özellikle bilinç bozukluğu ve beyin hasarı hakkında bilgi vermesi nedeniyle değerlendirilmede pratik ve etkili bir yöntem olarak kullanılmasına devam edilmiştir (188). Bilinç düzeyini motor, sözel ve göz tepkilerinin gözlemlenmesiyle değerlendirir. Hem hasta yönetiminde hem de hastalardaki değişimin karşılaştırılmasında yarar sağlamaktadır. Motor, sözel ve göz bileşenleri ayrı ayrı puanlanabilir veya 3 ila 15 arasında değişen bir toplam puan ile değerlendirilebilir (189). Hastane öncesi travma bakımında klinik olarak değerlendirmede uygulama kolaylığı nedeniyle sık kullanılmaktadır (190). Ayrıca PRISM-3, PELOD, PELOD-2, pSOFA skorlamalarında yer almaktadır. Hastaların bilinç düzeyini ve hastalık sonucu tahminini incelemek için en yaygın olarak kullanılan araçlardan biridir (191, 192)

Tablo 2.3. Glaskow Koma Skorlaması

Göz Açma		
1 yaş üstü	0-1 yaş	
Kendiliğinden açıyor	Kendiliğinden açıyor	4
Sözlü komut ile açıyor	Konuşmayla-seslenmeyle-bağırma ile açıyor	3
Ağrılı uyaranla açıyor	Ağrılı uyaranla açıyor	2
Hiç yanıt yok	Hiç yanıt yok	1
Motor Yanıt		
1 yaş üstü	0-1 yaş	
Emirlere uyuyor, sözlü komutlara uygun hareket ediyor	Normal spontan hareketli, çevreden gelen uyarılara uygun hareket ediyor	6
Ağrılı uyaran bölgesini lokalize ediyor	Ağrılı uyaran bölgesini lokalize ediyor	5

Tablo 2.3. ‘Devamı’ Glaskow Koma Skorlaması

Ağrılı uyarın verilince normal fleksiyon yaparak çekiyor	Ağrılı uyarana maruz kalan vücut bölümünü çekiyor (normal fleksiyon yanıtı)	4	
Ağrılı uyarana anormal fleksiyon yanıt veriyor (dekortike yanıt)	Ağrılı uyarana anormal fleksiyon yanıt veriyor (dekortike yanıt)	3	
Ağrılı uyarana ekstansiyon yanıt veriyor (dekortike yanıt)	Ağrılı uyarana ekstansiyon yanıt veriyor (dekortike yanıt)	2	
Hiç yanıt vermiyor	Hiç yanıt vermiyor	1	
Sözel Yanıt			
>5 yaş	2-5 yaş	0-2 yaş	
Düzyün anlaşılır konuşuyor	Anlamalı sözcük ya da sözcükler kullanıyor	Gülümsüyor, mırıldanıyor (neşeli, agu diyor ya da uygun ve anlamalı yerde ağlıyor)	5
Konuşabiliyor ancak karmaşık konuşuyor (dezoryante)	Anlamsız sözcük ya da duyumsuz sözler, sözcükler kullanıyor	İrrite ve ağlıyor genelde ağlaması durdurulabiliyor ancak düzyün tepki vermiyor	4
Anlamsız ya da uygunsuz sözler söylüyor	Ağlıyor, çığlık atıyor, her zaman susturulamıyor	Sürekli ağlıyor, hiçbir şekilde susturulamıyor	3
Anlaşılmayan sesler çıkartıyor	Homurtu, hırıltı, bilinsiz ağlıyor, hiç susturulamıyor	Homurtu, hırıltı gibi sesler çıkartıyor, ağrılı uyarana inilti ile yanıt veriyor	2
Yanıt alınamıyor	Yanıt alınamıyor	Yanıt alınamıyor	1

2.7.4. Pediatrik Sıralı Organ Yetmezlik Değerlendirme Skoru (pSOFA)

Sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi (SOFA) skoru, kritik hastalığı olan yetişkinlerde sonucu iyileştirmek ve hastaları uygun yönlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Yetişkin hastalarda başlangıçta SOFA skoru sepsisteki hastalığın ciddiyetini ölçmek geliştirilmiş olmakla beraber sonrasında YBÜ’nde organ işlev bozukluğunu değerlendirmek için kullanılmaya devam etmektedir. Organ yetmezliğinin ciddiyeti ile eş zamanlı olarak skorun arttığı gözlenmiştir. Ölçütlerinin rutin hasta gözlemlerine dayanması nedeniyle yetişkin popülasyonda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, septik şoklu çocuklarda pSOFA skorunun faydasını değerlendiren çalışmalar göstermiştir ki hastane içi mortaliteyi tahmin etmede güçlü bir yeteneğe sahiptir (193, 194).

Yetişkinlerde kullanılmakta olan SOFA puanı Schlapbach ve arkadaşları tarafınca PELOD-2 skarlama sistemi temel alınarak yaşa göre uyarlanmış pSOFA puanını oluşturulmuştur(186). İlk olarak, PELOD-2 skarlama sisteminden alınan doğrulanmış veriler kullanılarak orijinal SOFA skorunun yaşa bağlı kardiyovasküler ve renal değişkenleri modifiye edilmiştir. İkinci olarak, akciğer hasarını göstermesi üzerine solunum alt skoru, SpO₂:FiO₂ oranını içerecek şekilde genişletilmiştir. Kardiyovasküler kriterler için 2’den 4’e kadar olan puanlar orijinal SOFA kriterleriyle aynı tutulmuştur. PELOD-2 skorunun yaşa göre düzeltilmiş ortalama arteriyel basınç aralıkları pSOFA skorunun kardiyovasküler kriterlerinin 1 numaralı skorunu oluşturmak için kullanılmıştır. PELOD-2 skorunun yaşa göre serum kreatin değer aralıkları pSOFA renal skorunda 1 numaralı skor olarak kullanılmıştır. Orijinal SOFA skorunun değerleri 2’den 4’e kadar olan renal skarlamların hesaplanması için yer almıştır. Orijinal skarlama da yer alan karaciğere ilişkin bilirubin parametresi, trombosit sayısı, PaO₂:FiO₂ oranı değerleri aynı olarak kullanılmıştır. Ancak SpO₂:FiO₂ oranı Khemani ve arkadaşları tarafınca önerilen şekilde tanımlanmıştır. Glasgow Koma Skalası parametreleri ölçeğin pediatrik versiyonu kullanılarak tanımlanmıştır (14).

Lalitha ve arkadaşları tarafınca yapılan sepsis tanısıyla ÇYBÜ’nde takip edilen 258 hastanın izlendiği çalışmada pSOFA skorunun hastane içi mortaliteyi öngörmede güçlü olduğu görülmüştür (193). İspanya’da Ghada Mohamed ve arkadaşları tarafınca ÇYBÜ’ne kabul edilen 281 vakanın değerlendirildiği çalışmada

pSOFA, Pediatrik Mortalite Riski (PRISM) ve Pediatrik Mortalite İndeksi-2 (PIM2) skorlarını hesaplanmıştır ve başvuru sırasında SIRS varlığını değerlendirilmiştir. pSOFA skorunun ÇYBÜ'ndeki mortalite açısından sonuçları tahmin etmede faydalı olduğu ve pediatrik sepsis tanımı için SIRS'den daha doğru olduğu gözlenmiştir (182). PELOD-2 ve pSOFA skorlarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada her iki skorun da kritik hastalığı olan çocukların uzun ve kısa dönem izleminde mortalite ve morbiditeyi göstermede iyi bir performans sergilediği ve bu hastaların prognozunun değerlendirilmesinde kullanılabileceği görülmüştür (195).

Wu ve ark. arkadaşları tarafından 2009 ve 2017 tarihleri arasında düşük ve orta gelirli ülkelerde çocuk ölümlerini tahmin etmede pSOFA'nın SIRS ile karşılaştırıldığı retrospektif ve gözlemsel bir kohort çalışması gerçekleştirildi. Yaşa göre uyarlanmış pSOFA ve SIRS kriterleri Çin'in pediatrik yoğun bakım ünitesindeki enfekte çocukların kötü prognozunu öngörmede karşılaştırıldığında, yaşa göre uyarlanmış pSOFA skoru ÇYBÜ'sine kabul edilen çocukların hastane içi mortalitesini tahmin etmede daha doğruluğa ve ciddi enfeksiyonu olan çocukları belirlemede daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür (196). Mianling ve arkadaşları tarafınca yapılan 516 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada pSOFA'nın hem sepsisli çocukların prognozunu değerlendirme yeteneği hem de PELOD-2 ve MODS gibi diğer yaygın kullanılan pediatrik organ disfonksiyon skorlarının performansı ile karşılaştırılmıştır. pSOFA'nın sepsisli çocukların prognozunu değerlendirme kullanılabileceği ve diğer skorlamalardan daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (197).

Chkhaidze ve arkadaşları tarafınca ÇYBÜ'nde 2001'den 2005'e kadar izlenen 200 hasta ölüm riski değerlendirmesi için 2 skrolama sistemi pSOFA ve PIM karşılaştırılmıştır. pSOFA ve PIM skorları ile pediatrik mortalite arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. pSOFA skorları, ÇYBÜ'ndeki mortaliteyi PIM skrolama sisteminden daha iyi tahmin ettiği saptanmıştır (198) .

Sun ve arkadaşları (199) tarafınca yapılan on dört çalışmanın dahil edildiği meta analizde pediatrik sepsis hastalarında mortalitenin öngörülmesi için başvuru sırasında elde edilen hem pSOFA (%83) hem de SIRS (%80) skorları için iyi bir duyarlılık kaydetmiştir. pSOFA'nın SIRS' a oranla ÇYBÜ'si hastalarında mortaliteyi

ayırt etmede üstün olduğu gösterilmiştir (199). Diğer yaygın pediatrik organ işlev bozukluğu skorları (PELOD, PELOD-2, P-MODS, PRISM-III) ile kıyaslandığında yaşa göre uyarlanmış SOFA, hastane içi mortalite için daha iyi ayırım yaptığı gösterilmiştir (14). pSOFA, PRISM'e göre daha az parametre içermesi (altıya karşı on dört) nedeniyle daha avantajlıdır. Mevcut olan parametreler günlük olarak değerlendirilebilir ve hastalık ilerlemesinin dinamik olarak değerlendirilmesi için potansiyel sunar (199). Ayrıca, pSOFA skoru aynı zamanda altı organ sistemindeki (solunum, pıhtılaşma, karaciğer, kardiyovasküler, renal ve nörolojik) organ disfonksiyonunun sayısını ve derecesini hesaplamak için kullanılabilecek basit ve objektif bir skordur (200).

Yapılan çalışmalar pSOFA skorunun hastane içi mortaliteyi göstermede güçlü bir yeteneğe sahip olduğunu göstermiştir (193, 194). Diğer skorlama sistemleri özellikleri gereği, güvenilir ve optimum tahmin performansının beklendiği belirli bir zaman diliminde uygulanır. Örneğin PRISM-III/IV skorları tahmin için en uygun zaman noktası 24 saat sonra iken, PIM-3 skorları en iyi performansı ve ayrımcılığı kabulden sonraki ilk saat içinde gösterir (181). İlgili organ sistemlerinde iyileşme veya kötüleşmeyi günlük olarak değerlendirilen tek skorlama pSOFA skorlamasıdır ve dinamik olarak hastanın izlenmesine olanak sağlayan sistemdir. Tedavinin seyri hakkında aktif dinamik bilgi alınabilen tek skorlama sistemidir (201, 202). Organ fonksiyonlarındaki kötüleşmenin bir göstergesi de pSOFA skorundaki değişiklik olması nedeniyle çalışmamızda pSOFA skoru kullanılmıştır (200). Lalitha ve arkadaşları tarafınca yapılan sepsisli kritik hastalarda 1. günden 3. güne pSOFA skoru yükseldikçe mortalite yüzdesinde orantılı bir artış gözlemlenmiştir (pSOFA D1 10 vs. 6, p 0.001, pSOFA D3 13 vs. 6, p 0.001) (193). Çalışmamızda hastaları dinamik olarak daha doğru değerlendirebilmek amacıyla günlük olarak uygulanabilen VIS skorlamasının 0., 12., 24. ve 48. saat değerleriyle, buna uygun olarak PIM, PRISM, PELOD gibi statik skorlamalar yerine pSOFA skorlamasının 0., 12., 24. ve 48. saat değerleri kullanılarak dinamik bir değerlendirme yapılması sağlanmıştır.

2.7.5. Vazoaktif İnotrop Skoru (VIS)

Pediyatrik septik şokla izlenen hastalarda laktik asidoz ve multiorgan disfonksiyon sendromu olması mortalite ile ilişkilidir. İnotrop ve vazoaktif ajanlar, şoka bağlı meydana gelen hipotansiyonun tedavisinde, dokulara oksijen iletimi ve doku perfüzyonu için kardiyovasküler desteği sürdürmek için septik şoklu çocuklarda rutin olarak kullanılır (203). Kardiyovasküler disfonksiyonu tanımlamak yüksek riskli hastaları belirlemek için faydalıdır, bu riski belirlerken mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süresi gibi klinik parametrelerin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastalık şiddetinin bir göstergesi de vazoaktif ilaçlarla hemodinamik desteğin gerekliliği ve derecesi olarak kabul edilir. Farklı inotropik ajanların dozunu standartlaştıran basit bir formül kullanarak hesaplanan vazoaktif-inotropik skor (VIS), kardiyovasküler desteğin derecesini objektif olarak ölçmemizi sağlar (204).

Vazoaktif İnotrop Skor(VIS), dopamin, dobutamin, epinefrin, milrinon, vazopressin ve norepinefrini içerir (17).

Tablo 2.5. Vazoaktif İnotrop Skor

$$\begin{aligned} \text{VIS} = & \text{Dopamin dozu (mcg/kg/dakika)} + \\ & \text{Dobutamin dozu (mcg/kg/dakika)} + \\ & 100 \times \text{Adrenalin dozu (mcg/kg/dakika)} + \\ & 10 \times \text{Milrinon dozu (mcg/kg/dakika)} + \\ & 10000 \times \text{Vazopressin dozu (units/kg/dakika)} + \\ & 100 \times \text{Noradrenalin dozu (mcg/kg/dakika)} \end{aligned}$$

Risk ölçmek amacı ile tedavinin nicelleştirilmesi için öncelikle 1995'te, Wernovsky ve arkadaşları tarafınca konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde farklı inotrop dozları epinefrin eşdeğerlerine dönüştürülerek kardiyak tedaviyi nicelleştirmenin bir yolu olarak inotropik ajanların sayısı ve dozunun kullanılması önerilmiştir. Kardiyak destek amacıyla kullanılan inotrop tedavisinin dozlarının düzenlenmesiyle kardiyak fonksiyonları uygun seviyede olduğu izlendiği gözlenmiştir. Bu da inotrop skorunu oluşturmuştur. Wernovsky ve arkadaşları bu

skorlama sistemini hastalığın şiddetini ölçmek için değil fizyolojik fonksiyonlar hakkında yol gösterici olması amacıyla kullanmışlardır (205). Bundan yaklaşık 15 yıl sonra Gaies ve arkadaşları tarafından kalp cerrahisi hastalarının retrospektif çalışmasında, milrinon, vazopressin ve norepinefrin inotrop skora ekleyerek “Vazoaktif İnotrop Skor” son halini alarak kullanılmıştır. Bu çalışmada çalışmacılar hastane ölümü, hastaneden taburcu olduktan sonraki 30 gün içinde ölüm, renal replasman tedavisi gibi sonuçlarla hem inotrop skorun, hem de vazoaktif inotrop skorun ilişkili olduğunu göstermişlerdir (206).

Vazoaktif inotrop skor yetişkin ve çocuklarda kardiyovasküler cerrahi sonrası sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir. Davidson ve arkadaşları tarafından yapılan Temmuz 2009 ile Eylül 2010 arasında kardiyotorasik cerrahi geçiren 70 bebeğin prospektif gözlemsel çalışmasında kardiyotorasik cerrahiden 48 saat sonra saptanan yüksek VIS değerlerinin, artan ventilasyon süresi, uzamış YBÜ yatışı ve toplam hastanede kalış süresi ile ilişkisinin yüksek olduğunu göstermiştir (207).

Vazoaktif inotrop skorun pediatrik sepsiste inotropik ve vazopressör desteği ile ilişkisini tanımlamak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Haque ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Hindistan’da 2011-2012 yılları arasında sepsis tanısıyla izlenen 71 hastada pediatrik sepsiste VIS ile mortalite arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada VIS ile ventilasyon süresi veya yoğun bakım ünitesinde kalış süresi gibi diğer önemli sonuçlarla korele olduğu gösterilememiştir. Ayrıca pediatrik sepsiste VIS değerlendirmesi için optimal zamanlama belirlenmemiştir (208). Musick ve arkadaşları tarafından 17 aylık bir süre içinde ÇYBÜ’ne kabul edilen 2752 hasta tarandığında 474 hasta vazoaktif infüzyonlarla tedavi edildiği ve dahil edilme kriterlerini karşıladığı görülmüştür. VIS ve kardiyak işlev bozukluğunu ilişkilendirilmesinin faydalı olduğu ve yüksek VIS değerleri ile mortalite riski arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (203). Sepsis kaynaklı çoklu organ işlev bozukluğu sendromu için ekstrakorporeal yaşam desteğine ihtiyaç duyan hastalarda Kawai ve arkadaşları tarafından terapötik plazma değişiminin etkisi gözlemlenmiştir. Plazma değişimi sonrasında VIS’de anlamlı iyileşme olduğu belirtilmiştir (209). Temmuz 2017’den Haziran 2018’e kadar olan sürede Kallekkattu ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif çalışmada septik şoklu ve vazoaktif

tedavi gerektiren 176 çocuk incelendiğinde PRISM-III skorundan bağımsız olarak VIS'un mortaliteyi öngördüğü izlenmiştir (210). Amanda ve arkadaşları tarafınca Kolorado'da çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenen 138 sepsis tanısı alan hastadan vazoaktif inotrop skor değerlendirildiğinde YBÜ'de kalış süresi, ventilatör günleri ve kardiyak arrest/ekstrakorporal membran oksijenasyonu/mortalitesinden bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Vazoaktif-İnotropik Skor, pediatrik sepsiste kullanımı yararlı olabileceği belirtilmiştir.

Hem yüksek hem de düşük ölüm riski olan çocuklarda ölüm riskini tahmin etmek için yüksek bir ayırım potansiyeli ideal bir skrlama modelinde olmalıdır. Hastanın takibi boyunca muhtemelen tedavi başarısını değerlendirmek için her durumda uygulanabilir ve tekrarlanabilir olan skrlama sistemi seçilmelidir (211). Çalışmamızda bu amaçla organ disfonksiyonu, hastaların vital bulgularının, klinik durumu takipleri için dinamik bir skrlama sistemi olan pSOFA skrlamasını kullandık. Aynı şekilde dinamik bir skrlama sistemi olan ve mortalite ayırımındaki gücü çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olan VIS ilişkin yetişkin ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sepsis ile ilişkisine dair çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bizim çalışmamız Çocuk Yoğun Bakım ünitelerinde sepsis tanı ve takibinde vazoaktif inotrop skor ile ; mortalite ve morbidite riskini belirleyen pSOFA skrlamanın ilişkisini inceleyen ilk çalışma olarak planlanmaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü ve Amacı

Bu retrospektif çalışmada pediatrik yaş grubunda sepsis, septik şok, ağır sepsis ve multipl organ disfonksiyonu tanısıyla izlenmiş olan olgularda pediatrik sıralı organ yetmezlik değerlendirme skoru ile vazoaktif inotrop skorun değerlendirilmesi planlandı.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 21.09.2021 tarihli 16 sayılı karar ile onay alındı.

3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 01.01.2018 ile 01.01.2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.4. Hastaların Çalışmaya Alınması ve Verilerin Toplanması

Çalışmada, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen tüm sepsis veya septik şok tanısıyla izlenen 1 ay – 18 yaş arası çocuk hastalar dahil edildi. Çalışma grubunda altta yatan metabolik hastalığı olan hastalar, tekrarlayan sepsis nedeniyle izlenmekte olan hastalar, kardiyak cerrahi geçiren hastalar, kayıt sistemindeki verilerinde eksiklikler olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Dosya kayıtlarından hastaların demografik verilerine ve temel klinik özelliklerine ulaşıldı. Bütün hastaların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık varlığı, mekanik ventilasyon (MV)/ noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV)/ yüksek akışlı nazal kanül (HFNC), MV, NIMV ve HFNC'de kalış süresi, yatış tanısı ve yatış süresi kaydedildi. Tanı anında; vital bulguları (kalp tepe atımı, tansiyon, SpO₂, solunum sayısı), bilinç durumu (glaskow koma skalası) tam kan

sayımı (hemoglobin, beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı, absolü lenfosit sayısı, trombosit sayısı), kan biyokimyası (üre azotu, kreatinin, bilirubinler, transaminazlar, albümin), venöz kan gazı (pH, pCO₂, laktat, baz açığı), steril örneklerdeki kültür üreme verileri, hastanın ihtiyacına uygun olarak başlanan inotrop ve miktarı kaydedildi.

Tüm hastaların başvuru anında klinik, vital, laboratuvar, inotrop ihtiyacı verileri incelenerek pSOFA ve VIS skorları hesaplandı. Hasta dosya kayıtlarından elde edilen PaO₂/FiO₂, SpO₂/FiO₂, trombosit (mm³), bilirubin(mg/dl), ortalama arter basıncı ve inotrop ihtiyacı (mmHg), glaskow koma skalası bilgileri doğrultusunda pSOFA skoru başvuru anında değerlendirildi. Yatış sonrası ilk 48 saat içerisinde gözlenen değerler ile 12., 24. ve 48. saat değerlendirilmeleri yapıldı. Hastaların almış olduğu dopamin, dobutamin, epinefrin, norepinefrin, milrinon, vazopressin tedavileri göz önüne alınarak VIS skoru yatış anında değerlendirildi. Hastanın yatışını takiben 48 saat içindeki 12., 24. ve 48. saat değerleri saptandı.

Sepsis ve septik şok tanımlamasında Surviving Sepsis Campaign kriterlerine göre etken belirlenen ve belirlenemeyen sepsis hastaları dahil edildi (135). Septik şok kriterleri; sepsis ile birlikte kardiyovasküler fonksiyon bozukluğunun olmasıdır. Kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu olarak kabul etmek için; 1 saat içinde intravenöz 40 ml/kg izotonik sıvı uygulanmasına rağmen tansiyonun yaşa göre < 5p veya sistolik kan basıncının < 2 SD olması veya kan basıncını normal sınırlarda tutabilmek için vazoaaktif ilaç kullanılma gereksinimi (dopamin > 5 µg/kg/dk veya dobutamin veya adrenalin veya noradrenalin) veya açıklanamayan metabolik asidoz, baz açığı > 5 mEq/L, arteryal laktat düzeyinin normalin 2 katından fazla artışı, idrar çıkışının < 0.5 mL/kg/saat olması, uzamış kapiller geri dolum zamanı > 2 sn olması, santral ve periferel ısı farkının > 3°C olması bulgularında en az ikisinin varlığı olması gerekmektedir. Ağır sepsis sepsis ile birlikte kardiyovasküler organ disfonksiyonu veya akut respiratuar distres sendromu veya iki veya daha fazla başka organ disfonksiyonu olmasıdır. Organ disfonksiyonları şu şekilde tanımlanır; solunum sisteminde PaO₂/ FiO₂:<300 (konjenital kalp hastalığı veya kronik akciğer hastalığı yokluğunda) veya PaO₂>65 mmHg veya bazal değerin 20 mmHg ↑ veya oksijen satürasyonunu > % 92 için FiO₂ > % 50 olması veya mekanik ventilasyon

ihtiyacı (invaziv veya noninvaziv) olmasıdır. Nörolojik olarak GKS<11 veya akut bilinç durum değişikliği (GKS de bazale göre 3 birim veya daha fazla düşme) olması, hematolojik sistemde trombositlerin < 80.000 olması veya kronik hematoloji ve onkoloji hastaları için son üç gündeki en yüksek değerine göre % 50 azalması veya INR>2, renal olarak kreatinin >2 kat artması(yaş için normal üst sınırın) veya başlangıç kreatinin değerinin 2 kat artması, karaciğerde total bilirubin > 4 mg/dl (yenidoğan dışı) veya ALT'nin yaşa göre üst sınırının 2 katı artması olarak tanımlanmaktadır (23).

3.5. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel sınamaların yapılmasında *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, IBM, USA) yazılımı ve sürüm 15 kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shaphiro-Wilk test, Histogram, ve Q-Q plot yöntemleri ile sınanmıştır. Shaphiro-Wilk test sonucuna göre sadece dakika kalp atım hızı ($p= 0.579$) ve diyastolik kan basıncının ($p= 0.749$) normal dağılım gösterdiği saptanmıştır. Bunun haricinde hiçbir sürekli değişkenin normal dağılım göstermediği tespit edilmiştir. Sonuç olarak tüm araştırma boyunca yapılacak olan istatistiksel sınamalarda parametrik olmayan sınama yöntemlerinin kullanılmasına karar verilmiştir.

Kategorize değişkenler frekans ve yüzde dağılım olarak sunulurken sürekli değişkenlerin sunumunda ortanca (minimum – maksimum) değerler kullanılmıştır. İki grup arasındaki kategorize değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılmasında parametrik olmayan Ki-kare testi veya Fischer'in kesinlik testi kullanılmıştır. Ortancaların iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılır iken ikiden fazla grubun ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H test kullanılmıştır. Sürekli değişken olan pSOFA ve VIS skorlarının korelasyonunun değerlendirilmesinde parametrik olmayan Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

İlgili skorların mortalite göstergesi olarak Youden indeksi üzerinden kestirim değerleri hesaplanmıştır. Youden indeksinin hesaplanmasında duyarlılık ve özgüllük toplamının en yüksek olduğu değere karşılık gelen ilgili değişkenin skor değeri, kestirim değeri olarak kabul edilmiştir. Hesaplanan kestirim değerleri üzerinden

duyarlılık, özgüllük ile birlikte pSOFA ve VIS skorları için mortalite'ye yönelik pozitif ve negatif prediktif (belirleyicilik) değerlerleri hesaplanmıştır. Ayrıca, sürekli değişkenler, hesaplanan kestirim değerlerine göre iki gruba ayrılmış ve mortalite oranı gruplar arasında Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır.



4.BULGULAR

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 01.01.2018-01.01.2021 tarihleri arasında sepsis, septik şok, ağır sepsis, multipl organ disfonksiyonu tanısıyla yatırılarak izlenen vazoaktif inotrop ihtiyacı olan 1 ay – 18 yaş arası 107 çocuk hastayı kapsamaktadır.

Araştırma kapsamına alınan toplam 107 hasta araştırma topluluğunu oluşturmaktadır. Yüz yedi hastanın yaş ortancası 40 ay (1 – 216 ay) idi. Antropometrik olarak tüm hastaların ortalama boy ve vücut ağırlığı sırasıyla 85 cm (45 – 183 cm) ve 10 kg (2.4 – 67 kg) idi. 60 (%56.1) hasta erkek iken 47 (%43.9) hasta kadın cinsiyette idi. Çalışma topluluğuna ait demografik, antropometrik ve klinik veriler Tablo 4.1.'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Çalışma topluluğuna ait demografik, antropometrik ve klinik bulgular.

Değişkenler	n (%) / Ortanca (minimum – maksimum) (N= 107)
Yaş, ay*	40 ay (1 – 216 ay)
Boy, cm*	85 (45 – 183)
Vücut ağırlığı, kg*	10 (2.4 – 67)
Klinik tanı	
Sepsis	40 (37.4)
Pnömoni	37 (34.6)
ARDS	13 (12.1)
Ensefalit	4 (3.7)
Subdural Hematom	3 (2.8)
Menenjit	2 (1.9)
Ürosepsis	2 (1.9)
Bronkopnömoni	1 (0.9)
Epilepsi	1 (0.9)
MAS	1 (0.9)
Hematom	1 (0.9)
AİTK	1 (0.9)
Anafilaksi	1 (0.9)

* Ortanca (minimum – maksimum) değerleri olan değişkenleri işaret etmektedir.

(Kısaltmalar: AİTK: araç-içi trafik kazası, ARDS: akut respiratuar distress sendromu, MAS: makrofaj aktivasyon sendromu.)

Çalışma topluluğundaki klinik tanı dağılımı göz önüne alındığında, en sık tanının sepsis olduğu görülmüştür. Sepsis tek başına 40 hastada (%37.4) mevcut

iken, ikinci ve üçüncü sıklıkta ise sırası ile sepsise eşlik eden pnömoni (37 hasta, %34.6) ve ARDS (13 hasta, %12.1) olduğu saptanmıştır. Sepsis ile birlikte dört (%3.7) hastada ensefalit, üç (%2.8) hastada subdural hematoma ve ikişer (%1.9) hastada menenjit ve ürosepsis mevcuttu. Bunlara ek olarak birer (%0.9) hastada bronkopnömoni, epilepsi, MAS, hematoma, araç-ıçi trafik kazasında bağı çoklu künt travma ve anafilaksi mevcuttu.

Hastaların yoğun bakım süreçlerine ait klinik veriler Tablo 4.2’de sunulmuştur. Buna göre hastalar ortalama 22 gün (3 – 221 gün) yoğun bakımda kalmışlardır. Toplam 54 (%50.5) hastada mortalite mevcut idi. Yoğun bakım kabulünde 71 (%66.4) hastanın bilinci kapalı iken 18 (%16.8) hastada konvülsiyon mevcuttu. Tüm hastaların ortalama Glaskow koma skoru 7 (3 – 15) idi. Glaskow koma skoruna göre 64 (%59.8) hasta koma öncesinde iken 22 (%20.6) hastada stupor mevcuttu. Beş (%4.7) hastada konfüzyon var iken 16 (%15) hasta oriyante idi. Ortalama kalp hızı dakikada 115 atım (60 – 176 atım) iken sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalama değerleri sırasıyla 104 mmHg (62 – 124 mmHg) ve 62 mmHg (24 – 92 mmHg) idi. Ortalama solunum sayısı dakikada 32 (18 – 64) ve ortalama SpO₂ değeri 96 (55 – 99) iken 78 (%72.9) hasta entübe, 12 (%11.2) hasta maske ile oksijen replasmanı almakta, yedi (%6.5) hasta nazal CPAP’ta, altı (%5.6) hasta oda havasında ve dört (%3.7) hasta HFO almakta idi. Hastaların PRİSM3 skoru ortalama değeri 6 (0-28), PİM2 skoru ortalama değeri 12,2(0,8-98,3) olarak saptanmıştır. Tüm olguların yoğun bakıma kabulü (0. saat) ile birlikte 12. saat, 24. saat ve 48.saat pSOFA ve VIS ortalama değerleri tablo 4.2’de sunulmuştur. Buna göre 0. saat, 12.saat, 24.saat ve 48. saat pSOFA ortalama değerleri sırasıyla 10 (2 – 19), 10 (1 – 20), 10 (1 – 20) ve 9 (0 – 20). Yine 0. saat, 12.saat, 24.saat ve 48. Saat VIS değerleri ise sırasıyla 10 (3 – 60), 30 (10 – 120), 53 (10 – 220) ve 80 (10 – 320) olarak saptanmıştır. Çalışma topluluğunun sepsis kategorisine göre ayrılmasında 15 (%14) hasta sepsis’te iken 23 (%21.5) hasta ağır sepsis’te, 53 (%49.5) hasta çoklu organ yetmezliğinde ve 16 (%15) hasta septik şokta idi.

Tablo 4.2. Hastaların yoğun bakım süreçlerine ait klinik veriler.

Değişken		Ortanca (minimum – maksimum) n (%) (N= 107)
Bilinç	Açık	36 (33.6)
	Kapalı	71 (66.4)
Konvülsiyon		18 (16.8)
Glaskow koma skoru*		7 (3 – 15)
Glaskow Koma Skalası	Koma (0 – 2)	0 (0)
	Koma öncesi (3 – 7)	64 (59.8)
	Stupor (8 – 12)	22 (20.6)
	Konfüzyon (13 – 14)	5 (4.7)
	Oriyante	16 (15)
Hareket bozukluğu		11 (10.3)
Döküntü		3 (2.8)
Kalp hızı, <i>atım/dakika</i> *		115 (60 – 176)
Sistolik kan basıncı, <i>mmHg</i> *		104 (62 – 124)
Diastolik kan basıncı, <i>mmHg</i> *		62 (24 – 92)
SpO ₂ *		96 (55 – 99)
Solunum sayısı, <i>sayı/dakika</i> *		32 (18 – 64)
Solunum	Entübe	78 (72.9)
	Maske	12 (11.2)
	Nazal CPAP	7 (6.5)
	Oda havasında	6 (5.6)
	HFO	4 (3.7)
PRİSM3 skoru		6(0-28)
PİM2 skoru		12,2(0,8-98,3)
pSOFA skoru	0.saat	10 (2 – 19)
	12.saat	10 (1 – 20)
	24.saat	10 (1 – 20)
	48.saat	9 (0 – 20)
VIS	0.saat	10 (3 – 60)
	12.saat	30 (10 – 120)
	24.saat	53 (10 – 220)
	48.saat	80 (10 – 320)
Sepsis kategorisi	Sepsis	15 (14)
	Ağır sepsis	23 (21.5)
	ÇOY	53 (49.5)
	Septik şok	16 (15)
Yoğun bakım kalış süresi, <i>gün</i> *		22 (3 – 221)
Mortalite		54 (50.5)

* Ortanca (minimum – maksimum) değerleri olan değişkenleri işaret etmektedir.

Çalışma topluluğunda ortalama 3 (1 – 6) inotrop kullanılmıştır. Toplamda adrenalin 78 (%72.9), noradrenalin 50 (%46.7), dopamin 90 (%84.1), dobutamin 56 (%52.3), milrinon 8 (%7.5) ve terlipressin iki (%1.9) hastada kullanılmıştır. İzole medikasyonlar ele alındığında; tek başına adrenalin üç (%7.5), noradrenalin bir (%0.9), dopamin 17 (%15.9) ve dobutamin bir (%0.9) hastada kullanılmıştır. Çoklu inotrop medikasyonlarında ise en sık 23 (%21.5) hasta ile Adrenalin + Noradrenalin + Dopamin + Dobutamin kombinasyonu kullanılmıştır. Çalışma topluluğunda kullanılan inotrop ve vazoaaktif ilaçların dağılımı Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Tablo 4.3. Çalışma topluluğunda kullanılan inotrop ve vazoaaktif ilaçların dağılımı.

İnotrop/Vazoaaktif ilaç	(N=107) n(%)
Adrenalin	78 (72.9)
Noradrenalin	50 (46.7)
Dopamin	90 (84.1)
Dobutamin	56 (52.3)
Milrinon	8 (7.5)
Terlipressin	2 (1.9)
Çoklu medikasyon	
Adrenalin	3 (7.5)
Noradrenalin	1 (0.9)
Dopamin	17 (15.9)
Dobutamin	1 (0.9)
Adrenalin + Noradrenalin	6 (5.6)
Adrenalin + Dopamin	12 (11.2)
Adrenalin + Dobutamin	2 (1.9)
Dopamin + Dobutamin	8 (7.5)
Adrenalin + Noradrenalin + Dopamin	7 (6.5)
Adrenalin + Noradrenalin + Dobutamin	4 (3.7)
Adrenalin + Dopamin + Dobutamin	13 (12.1)
Noradrenalin + Dopamin + Dobutamin	2 (1.9)
Adrenalin + Noradrenalin + Dopamin + Dobutamin	23 (21.5)
Adrenalin + Noradrenalin + Dopamin + Milrinon	3 (2.8)
Adrenalin + Noradrenalin + Dopamin + Dobutamin + Milrinon	3 (2.8)
Adrenalin + Noradrenalin + Dopamin + Dobutamin + Milrinon + Terlipressin	2 (1.9)

Çalışma topluluğunun yoğun bakım yatışındaki laboratuvar ortalama değerleri Tablo 4.4'de verilmiştir. Hemoglobün ortalama değerinin 10,6 (4.9 – 23.8); lökosit ortalama değerinin $13 (1.2 - 92.8) \times 10^3$, nötrofil ortalama değerinin 7.34 (0.22 – 37.3) $\times 10^3$, trombosit ortalama değerinin $273 (6 - 874) \times 10^3$, kan üre azotu ortalama değerinin 9.6 (0.4 – 128); kreatin ortalama değerinin 0.33 (0.04 – 4.0); ALT ortalama

değerinin 25.4 (1 – 1081); AST ortanca değerinin 38 (13 – 552); total bilirubin ortanca değerinin 0.31 (0.05 – 15); direk bilirubin ortanca değerinin 0.11 (0.01 – 3.8) ve laktat ortanca değerinin 2.0 (0.3 – 12) olduğu görülmektedir.

Tablo 4.4. Hastaların laboratuvar değerlerine ait veriler.

Değişken	Ortanca (minimum – maksimum)
Hemoglobin (gr/dl)	10.6 (4.9 – 23.8)
Lökosit ($\times 10^3$)	13 (1.2 – 92.8)
Nötrofil, ($\times 10^3$)	7.34 (0.22 – 37.3)
Trombosit, ($\times 10^3$)	273 (6 – 874)
Kan üre azotu (mg/dL)	9.6 (0.4 – 128)
Kreatinin (mg/dL)	0.33 (0.04 – 4.0)
Aspartat Aminotransferaz (AST) (U/L)	38 (13 – 552)
Alanin Aminotransferaz (ALT) (U/L)	25.4 (1 – 1081)
Total bilirubin (mg/dL)	0.31 (0.05 – 15)
Direkt bilirubin (mg/dL)	0.11 (0.01 – 3.8)
Laktat (mmol/L)	2.0 (0.3 – 12)

Mortalite üzerine etki eden faktörlerin değerlendirilmesinde yaş ($p= 0.861$), boy ($p= 0.953$), vücut ağırlığı ($p= 0.732$) ve cinsiyetin ($p= 0.779$) mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır. Mortalitesi olmayan grupta sadece sepsisi (izole sepsis) olan hasta oranı daha yüksek (%59) olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p= 0.550$). Sepsis kategorisine göre mortalitenin değerlendirilmesinde dağılımın gruplar arasında anlamlı farklı olduğu ($p= 0.038$) saptanmış olup bu farklılığın daha çok sepsis ve çoklu organ yetmezliği grubundaki hasta dağılımından kaynaklandığı öngörülmektedir.

Tablo 4.5. Mortalite üzerine etki eden faktörlerin tek-değişkenli analiz sonuçları.

		Mortalite		
Değişken		Var (n= 54)	Yok (n=53)	p değeri
Yaş, <i>qy</i>		41.5 (1 – 216)	35 (1 – 205)	0.861 ^b
Boy, <i>cm</i>		89 (48 – 183)	83 (45 – 170)	0.953 ^b
Vücut ağırlığı, <i>kg</i>		10 (2.8 – 67)	10.5 (2.4 – 60)	0.732 ^b
Cinsiyet	Erkek	31 (57.4)	29 (54.7)	0.779 ^a
	Kadın	23 (42.6)	24 (45.3)	
İzole sepsis		22 (40.7)	32 (59.3)	0.550 ^a
Sepsis kategorisi	Sepsis	2 (3.7)	13 (24.5)	0.038^a
	Ağır sepsis	11 (20.4)	12 (22.6)	
	ÇOY	35 (64.8)	18 (34)	
	Septik şok	6 (11.1)	10 (18.9)	
GK skoru		6 (3 – 15)	11 (3 – 15)	
GK kategorisi	Oriyante	1 (1.9)	15 (28.3)	<0.001^a
	Konfüze	3 (5.6)	2 (3.8)	
	Stupor	11 (20.4)	11 (20.8)	
	Koma öncesi	39 (72.2)	25 (47.2)	
Yoğun bakım süresi, <i>gün</i>		17 (3 – 221)	27 (3 – 179)	0.182 ^b
pSOFA	0	12 (2 – 19)	8 (2 – 14)	<0.001^a
	12	13 (4 – 20)	8 (1 – 15)	
	24	13 (4 – 20)	8 (1 – 15)	
	48	13 (4 – 20)	8 (0 – 15)	
VIS	0	17.5 (4 – 60)	10 (3 – 30)	0.001^a
	12	40 (15 – 120)	20 (10 – 60)	
	24	82.5 (20 – 220)	25 (10 – 100)	
	48	130 (25 – 320)	35 (10 – 120)	

(Kısaltmalar: GK: Glaskow koma, ÇOY: çoklu organ yetmezliği.)

^a Pearson Ki-kare testi, ^b Mann Whitney U test.

Alt grup sınamalarına göre , mortalitesi olan toplam 54 hastanın ikisi (%3.7) sepsis grubunda iken 52'si (%96.3) diğer gruplarda idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.002). Mortalitesi olan toplam 54 hastanın 11'i (%20.4) ağır sepsis grubunda iken 43'ü (%79.6) diğer gruplarda idi ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0.775). Mortalitesi olan toplam 54 hastanın 35'i (%64.8) çoklu organ yetmezliği grubunda iken 19'u (%35.2) diğer gruplarda idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.001). Mortalitesi olan toplam 54 hastanın altısı (%11.1) septik şok grubunda iken 48'i (%88.9) diğer gruplarda idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0.261).

Tablo 4.6. Sepsis alt gruplarına göre mortalite dağılımında alt grup analizi sonuçları.

Değişkenler		Mortalite		p değeri
		Var (n= 54)	Yok (n= 53)	
Sepsis	Var	2 (3.7)	13 (24.5)	0.002^b
	Diğerleri	52 (96.3)	40 (75.5)	
Ağır sepsis	Var	11 (20.4)	12 (22.6)	0.775 ^a
	Diğerleri	43 (79.6)	41 (77.4)	
Çoklu organ yetmezliği	Var	35 (64.8)	18 (34)	0.001^a
	Diğerleri	19(35.2)	35 (66)	
Septik şok	Var	6 (11.1)	10(18.9)	0.261 ^a
	Diğerleri	48 (88.9)	43 (81.1)	

^a Pearson Ki-kare testi, ^b Fischer'in kesinlik testi

Sepsis alt grupları, sepsis ve ağır sepsis bir grup, çoklu organ yetmezliği ve septik şok ise ikinci bir grup olarak belirlenerek mortalite açısından alt grup sınaması tekrarlanmıştır . Buna göre; mortalitesi olan toplam 54 hastanın 13'ünde (%24.1) sepsis veya ağır sepsis mevcut iken 41'inde (%75.9) çoklu organ yetmezliği veya septik şok mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.013).

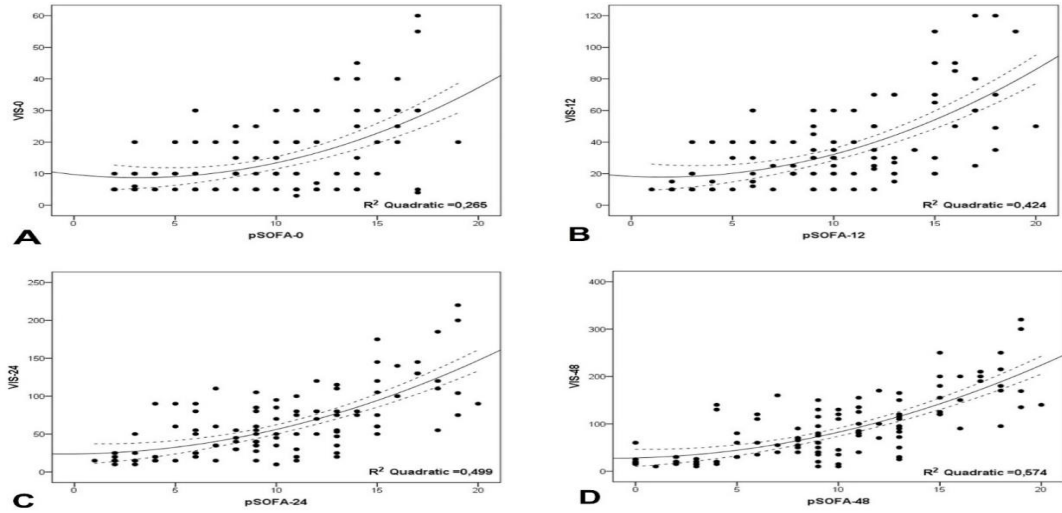
Tablo 4.7. Sepsis alt gruplarına göre mortalite dağılımında alt grup ek analiz sonuçları.

Değişkenler	Mortalite		p değeri
	Var (n= 54)	Yok (n= 53)	
Sepsis – Ağır sepsis	13 (24.1)	25 (47.2)	0.013^a
Çoklu organ yetmezliği – Septik şok	41 (75.9)	28 (52.8)	

Sürekli değişkenler olup yoğun bakım sürecinde hesaplanan pSOFA ve VIS değişkenlerinin kendileri arasında doğrusal bir ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. Buna göre; yoğun bakıma kabulde hesaplanan pSOFA-0 ve VIS-0 değişkenleri arasında orta düzeyde ve pozitif bir doğrusal ilişki olduğu ($p<0.001$), pSOFA-12 ve VIS-12 değişkenleri arasında yine orta düzeyde ve pozitif bir doğrusal ilişki olduğu ($p<0.001$), pSOFA-24 ve VIS-24 değişkenleri arasında yine orta düzeyde ve pozitif bir doğrusal ilişki olduğu ($p<0.001$) ve son olarak pSOFA-48 ve VIS-48 değişkenleri arasında yüksek düzeyde ve pozitif bir doğrusal ilişki olduğu ($p<0.001$) saptanmıştır. Korelasyon ile bulgulara ait saçılım grafiği Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. pSOFA ve VIS arasındaki korelasyon katsayısı analizi.

Değişkenler	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
pSOFA-0 – VIS-0	0.384	<0.001
pSOFA-12 – VIS-12	0.603	<0.001
pSOFA-24 – VIS-24	0.673	<0.001
pSOFA-48 – VIS-48	0.733	<0.001



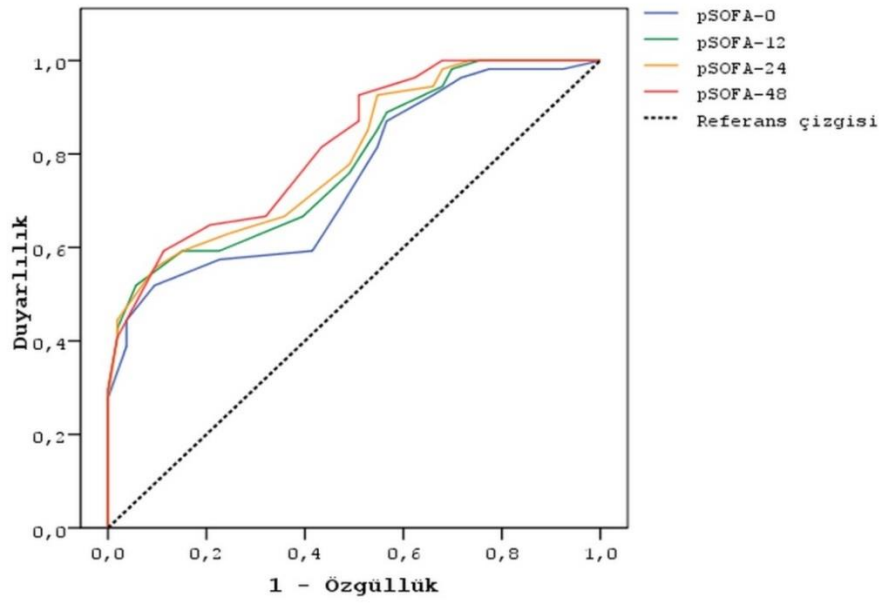
Şekil 4.1. pSOFA ve VIS değerleri arasındaki korelasyonu gösterir dağılım grafikleri. Düz çizgi r^2 sayısının ikinci dereceden ortalamasını, kesikli çizgiler ise %95 güven aralığını göstermektedir.

Yoğun bakım sürecinde hesaplanan pSOFA'nın mortaliteyi öngörebilirliğinin değerlendirilmesinde ROC eğrisi yöntemi uygulanmıştır. Hesaplanan tüm pSOFA değerlerinin mortaliteyi anlamlı olarak ($p < 0.001$) öngördüğü saptanmıştır. Hesaplanan eğri altında kalan alan değerleri; pSOFA-0 için 0.747 ± 0.047 ($p < 0.001$), pSOFA-12 için 0.781 ± 0.044 ($p < 0.001$), pSOFA-24 için 0.795 ± 0.042 ($p < 0.001$) ve pSOFA-48 için 0.817 ± 0.039 ($p < 0.001$) idi.

Tablo 4.9. pSOFA değerlerinin mortalite için ROC analiz sonuçları.

Değişken	AUC	p değeri
pSOFA-0	0.747 ± 0.047	<0.001
pSOFA-12	0.781 ± 0.044	<0.001
pSOFA-24	0.795 ± 0.042	<0.001
pSOFA-48	0.817 ± 0.039	<0.001

(Kısaltmalar: AUC: eğri altında kalan alan)



Şekil 4.2. Mortalite açısından pSOFA değerleri için alıcı işlem karakteristikleri (ROC) eğrisi.

ROC eğrisi üzerinden pSOFA değişkenleri için hesaplanan kestirim değerleri pSOFA-0 için 6.5, pSOFA-12 için 12.5, pSOFA-24 için 12.5 ve pSOFA-48 için 11.5 idi. pSOFA-0, pSOFA-12, pSOFA-24 ve pSOFA-48 için kestirim değerlerinin belirlenmesinde saptanan Youden indeksleri sırasıyla 1.304, 1.462, 1.461 ve 1.479 idi. Hesaplanan duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla; pSOFA-0 için %87 ve %57, pSOFA-12 için %52 ve %94, pSOFA-24 için %56 ve %91 ve pSOFA-48 için %59 ve %89 idi. Hesaplanan kestirim değerlerine göre pSOFA değişkenlerinin gruplandırılması sonrasında mortalitesi olan hastalarda, pSOFA değeri kestirim değerinin üzerinde olan grup oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (tüm sınamalarda $p < 0.001$). Mortalitesi olan hastalarda pSOFA-0 ≥ 6.5 olan hasta oranı %87 ($n = 47$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %56.6 ($n = 30$) ($p < 0.001$) idi. Mortalitesi olan hastalarda pSOFA-12 ≥ 12.5 olan hasta oranı %51.9 ($n = 28$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %5.7 ($n = 3$) ($p < 0.001$) idi. Mortalitesi olan hastalarda pSOFA-24 ≥ 12.5 olan hasta oranı %55.6 ($n = 30$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %9.4 ($n = 5$) ($p < 0.001$) idi. Mortalitesi olan hastalarda pSOFA-48 ≥ 11.5 olan hasta oranı %59.3 ($n = 32$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %11.3 ($n = 63$) ($p < 0.001$) idi. Mortaliteye yönelik hesaplanan pozitif ve negatif prediktif değerler sırası ile;

pSOFA-0 için %61 ve %78, pSOFA-12 için %90 ve %66, pSOFA-24 için %86 ve %67, pSOFA-48 için %84 ve %68 idi.

Tablo 4.10. Mortalite göstergesi olarak pSOFA için kestirim değerleri.

Değişken	Kestirim değeri	Mortalite		p değeri ^a	Youden indeksi	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
		Var (n= 54)	Yok (n= 53)						
pSOFA-0	<6.5	7 (13)	23 (43.4)	<0.001	1.304	0.87	0.57	0.61	0.78
	≥6.5	47 (87)	30 (56.6)						
pSOFA-12	<12.5	26 (48.1)	50 (94.3)	<0.001	1.462	0.52	0.94	0.90	0.66
	≥12.5	28 (51.9)	3 (5.7)						
pSOFA-24	<12.5	24 (44.4)	48 (90.6)	<0.001	1.461	0.56	0.91	0.86	0.67
	≥12.5	30 (55.6)	5 (9.4)						
pSOFA-48	<11.5	22 (40.7)	47 (88.7)	<0.001	1.479	0.59	0.89	0.84	0.68
	≥11.5	32 (59.3)	6 (11.3)						

(Kısaltmalar: AUC: eğri altında kalan alan, NPD: negatif prediktif değer, PPD: pozitif prediktif değer.)

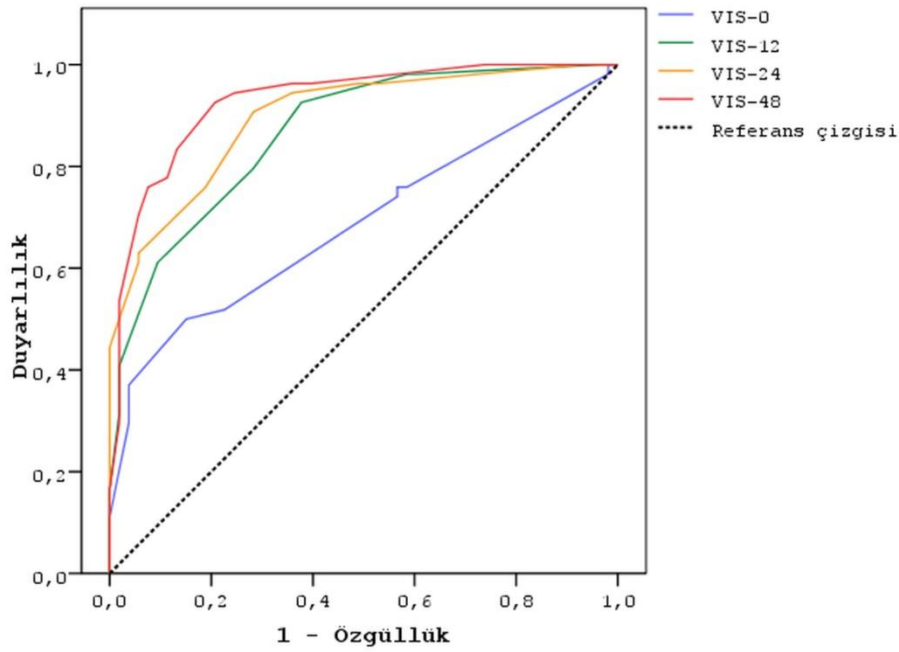
^a Pearson Ki-kare testi,

Yoğun bakım sürecinde hesaplanan VIS'in mortaliteyi öngörebilirliğinin değerlendirilmesinde ROC eğrisi yöntemi uygulanmıştır. Hesaplanan tüm VIS değerlerinin mortaliteyi anlamlı olarak öngördüğü saptanmıştır. Hesaplanan eğri altında kalan alan değerleri; VIS-0 için 0.687 ± 0.052 ($p= 0.001$), VIS-12 için 0.866 ± 0.034 ($p<0.001$), VIS-24 için 0.897 ± 0.029 ($p<0.001$) ve VIS-48 için 0.929 ± 0.025 ($p<0.001$) idi.

Tablo 4.11. VIS değerlerinin mortalite için ROC analiz sonuçları.

Değişken	AUC	p değeri
VIS-0	0.687 ± 0.052	0.001
VIS-12	0.866 ± 0.034	<0.001
VIS-24	0.897 ± 0.029	<0.001
VIS-48	0.929 ± 0.025	<0.001

(Kısaltmalar: AUC: eğri altında kalan alan)

**Şekil 4.3.** Mortalite açısından VIS değerleri için alıcı işlem karakteristikleri (ROC) eğrisi.

ROC eğrisi üzerinden VIS değişkenleri için hesaplanan kestirim değerleri VIS -0 için 17.5, VIS-12 için 21.5, VIS-24 için 72.5 ve VIS-48 için 67.5 idi. VIS-0, VIS-12, VIS-24 ve VIS-48 için kestirim değerlerinin belirlenmesinde saptanan Youden indeksleri sırasıyla 1.35, 1.53, 1.57 ve 1.66 idi. Hesaplanan duyarlılık ve

özgüllük değerleri sırasıyla; VIS-0 için %50 ve %85, VIS-12 için %85 ve %68, VIS-24 için %67 ve %91 ve VIS-48 için %89 ve %77 idi. Hesaplanan kestirim değerlerine göre VIS değişkenlerinin gruplandırılması sonrasında mortalitesi olan hastalarda, VIS değeri kestirim değerinin üzerinde olan grup oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (tüm sınamalarda $p < 0.001$). Mortalitesi olan hastalarda VIS-0 ≥ 17.5 olan hasta oranı %50 ($n = 27$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %15.1 ($n = 8$) ($p < 0.001$) idi. Mortalitesi olan hastalarda VIS-12 ≥ 21.5 olan hasta oranı %85.2 ($n = 46$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %34 ($n = 18$) ($p < 0.001$) idi. Mortalitesi olan hastalarda VIS-24 ≥ 72.5 olan hasta oranı %66.7 ($n = 36$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %9.4 ($n = 5$) ($p < 0.001$) idi. Mortalitesi olan hastalarda VIS-48 ≥ 67.5 olan hasta oranı %88.9 ($n = 48$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %22.6 ($n = 12$) ($p < 0.001$) idi. Mortaliteye yönelik hesaplanan pozitif ve negatif prediktif değerler sırası ile; pSOFA-0 için %61 ve %78, pSOFA-12 için %90 ve %66, pSOFA-24 için %86 ve %67, pSOFA-48 için %84 ve %68 idi. VIS-0 için %77 ve %63, VIS-12 için %72 ve %81, VIS-24 için %89 ve %73, VIS-48 için %80 ve %87 idi.

Tablo 4.12. Mortalite göstergesi olarak VIS için kestirim değerleri.

Değişken	Kestirim değeri	Mortalite		p değeri ^a	Youden indeksi	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
		Var (n= 54)	Yok (n= 53)						
VIS-0	<17.5	27 (50)	45 (84.9)	<0.001	1.35	0.50	0.85	0.77	0.63
	≥ 17.5	27 (50)	8 (15.1)						
VIS-12	<21.5	8 (14.8)	35 (66)	<0.001	1.53	0.85	0.68	0.72	0.81
	≥ 21.5	46 (85.2)	18 (34)						
VIS-24	<72.5	18 (33.3)	48 (90.6)	<0.001	1.57	0.67	0.91	0.89	0.73
	≥ 72.5	36 (66.7)	5 (9.4)						
VIS-48	<67.5	6 (11.1)	41 (77.4)	<0.001	1.66	0.89	0.77	0.80	0.87
	≥ 67.5	48 (88.9)	12 (22.6)						

(Kısaltmalar: AUC: eğri altında kalan alan, NPD: negatif prediktif değer, PPD: pozitif prediktif değer)

^a Pearson Ki-kare testi,

Sepsis alt gruplarına göre demografik, antropometrik ve klinik değişkenlerin karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 4.13’de sunulmuştur. Buna göre yaş ($p= 0.879$), boy ($p= 1.0$), vücut ağırlığı ($p= 0.981$) ve cinsiyet ($p= 0.612$) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ortanca Glaskow koma skoru sepsis’i olanlarda 15, ağır sepsis’i olanlarda 7, çoklu organ yetmezliği olanlarda 6 ve septik şok’u olanlarda 7 iken gruplar arası sınama istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Alt grupların ikili karşılaştırmalarında sepsis grubunun GKS ortanca değerinin diğer tüm alt gruplara göre daha yüksek olduğu ($p<0.001$) saptanmıştır. Ek olarak; ağır sepsis grubunun GKS ortanca değerinin ÇOY grubuna göre de anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p= 0.013$) ve yine ağır sepsis grubu ile septik şok grubunun ortanca GKS değerleri arasında anlamlı fark olmadığı ($p= 0.315$) ve yine ÇOY ile septik şok grupları arasında anlamlı fark olmadığı ($p= 0.171$) saptanmıştır.

Sepsis alt grupları arasında kalp hızı ($p= 0.802$), sistolik ($p= 0.419$) ve diyastolik ($p= 0.464$) kan basıncı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yoğun bakım yatış süreleri bakımından sepsis alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.005$). Sepsis grubunun ortanca yatış süresi ağır sepsis grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p= 0.006$). Sepsis grubunun ortanca yatış süresi ile çoklu organ yetmezliği ($p= 0.830$) ve septik şok ($p= 0.247$) grupları arasında yatış süresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ağır sepsis grubunun ortanca yatış süresi ÇOY grubuna göre daha yüksek ($p= 0.001$) iken septik şok grubu ile anlamlı fark ($p= 0.187$) saptanmamıştır. ÇOY grubunun ortanca yatış süresi ile septik şok grubunun ortanca yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.258$).

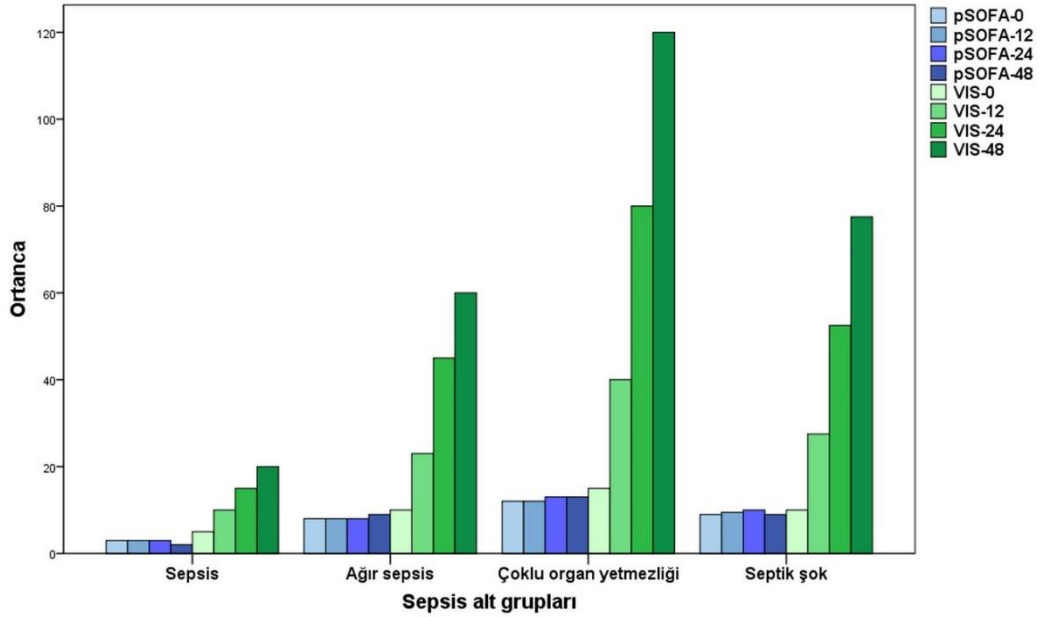
Tablo 4.13. Sepsis alt gruplarına göre değişkenlerin karşılaştırılması.

Değişken	Sepsis (n= 15)	Ağır Sepsis (n= 23)	ÇOY (n= 53)	Septik şok (n= 16)	p değeri
Yaş, <i>ay</i>	35 (3 – 204)	34 (1 – 205)	37 (0 – 212)	46 (5 – 216)	0.879 ^c
Cinsiyet, <i>erkek</i>	9 (60)	11 (47.8)	29 (54.7)	11 (68.8)	0.612 ^b
Boy, <i>cm</i>	80 (45 – 151)	90 (51 – 168)	85 (48 – 183)	89 (54 – 137)	1.0 ^c
Vücut ağırlığı, <i>kg</i>	12 (2.4 – 67)	12 (3.1 – 60)	10 (2.8 – 67)	9.3 (3.6 – 48)	0.981 ^c
GKS	15 (7 – 15)	7 (3 – 15)	6 (3 – 15)	7 (3 – 15)	<0.001 ^c
SpO ₂ , %	96 (93 – 99)	97 (95 – 99)	96 (55 – 99)	96 (91 – 99)	0.033 ^c
Kalp hızı	115 (102 – 176)	112 (60 – 156)	118 (62 – 173)	115 (99 – 161)	0.802 ^c
Sistolik kan basıncı, <i>mmHg</i>	105 (70 – 122)	106 (78 – 122)	100 (62 – 124)	105 (80 – 122)	0.419 ^c
Diastolik kan basıncı, <i>mmHg</i>	61 (42 – 91)	62 (45 – 92)	59 (24 – 87)	65 (40 – 89)	0.464 ^c
Yoğun bakım yatış süresi, <i>gün</i>	19 (4 – 88)	41 (4 – 179)	15 (3 – 221)	22 (4 – 146)	0.005 ^c
pSOFA-0	3 (2 – 11)	8 (3 – 13)	12 (2 – 19)	9 (4 – 17)	<0.001 ^c
pSOFA-12	3 (1 – 11)	8 (3 – 13)	12 (2 – 20)	10 (3 – 17)	<0.001 ^c
pSOFA-24	3 (1 – 11)	8 (3 – 14)	13 (2 – 20)	10 (3 – 15)	<0.001 ^c
pSOFA-48	2 (0 – 10)	9 (0 – 13)	13 (0 – 20)	9 (0 – 15)	<0.001 ^c
VIS-0	5 (5 – 10)	10 (3 – 20)	15 (4 – 60)	10 (5 – 30)	0.001 ^c
VIS-12	10 (10 – 40)	23 (10 – 50)	40 (10 – 120)	28 (10 – 60)	<0.001 ^c
VIS-24	15 (10 – 90)	45 (10 – 85)	80 (10 – 220)	53 (10 – 105)	<0.001 ^c
VIS-48	20 (10 – 140)	60 (10 – 130)	120 (10 – 320)	78 (10 – 155)	<0.001 ^c
Mortalite	2 (%13.3)	11 (%47.8)	35 (%66)	6 (%37.5)	0.002 ^b

(Kısaltmalar: GKS: Glaskow koma skoru)

^b Ki-kare testi, ^c Kruskal Wallis H test

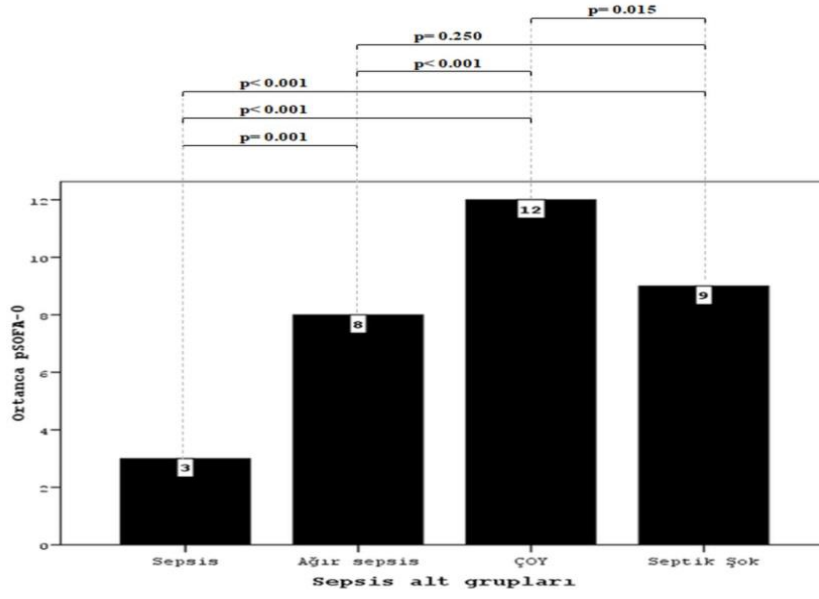
Sepsis alt grupları ile tüm ortalanca pSOFA ve tüm VIS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 4.13, Şekil 4.4).



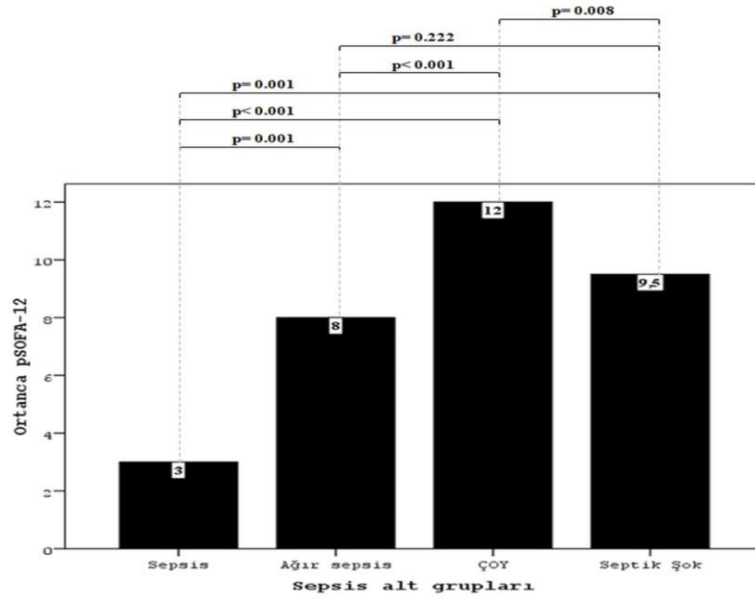
Şekil 4.4. Sepsis alt gruplarına göre ortalanca pSOFA ve VIS skorları.

Her bir sepsis alt grubunun ortalanca pSOFA değerlerinin birbirleri ile kıyaslaması yapılmış, sonuçları Şekil 4.5 – 4.8 arasında gösterilmiştir. Ağır sepsis, ÇOY ve septik şok gruplarına kıyasla pSOFA-0 ortalanca değeri sepsis grubunda anlamlı olarak daha düşük iken ağır sepsis ve septik şok gruplarında da ÇOY grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ortanca pSOFA değerinin ağır sepsis ve septik şok gruplarında anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (Şekil 4.5). pSOFA-12 ortalanca değeri ÇOY grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Sepsis grubunda pSOFA-12 ortalanca değeri ağır sepsis ve septik şok gruplarına kıyasla daha düşük saptanırken ağır sepsis ve septik şok grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 4.6). pSOFA-24 ortalanca değeri yine ÇOY grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanırken sepsis grubunda pSOFA ortalanca değeri, ağır sepsis ve septik şok gruplarına göre daha düşük saptanmıştır. Ağır sepsis ve septik şok grupları arasında ortalanca pSOFA-24 değeri anlamlı fark göstermemektedir (Şekil 4.7). Ortanca pSOFA-48 değeri ise sepsis grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ağır sepsis ve septik şok gruplarında ortalanca pSOFA değeri

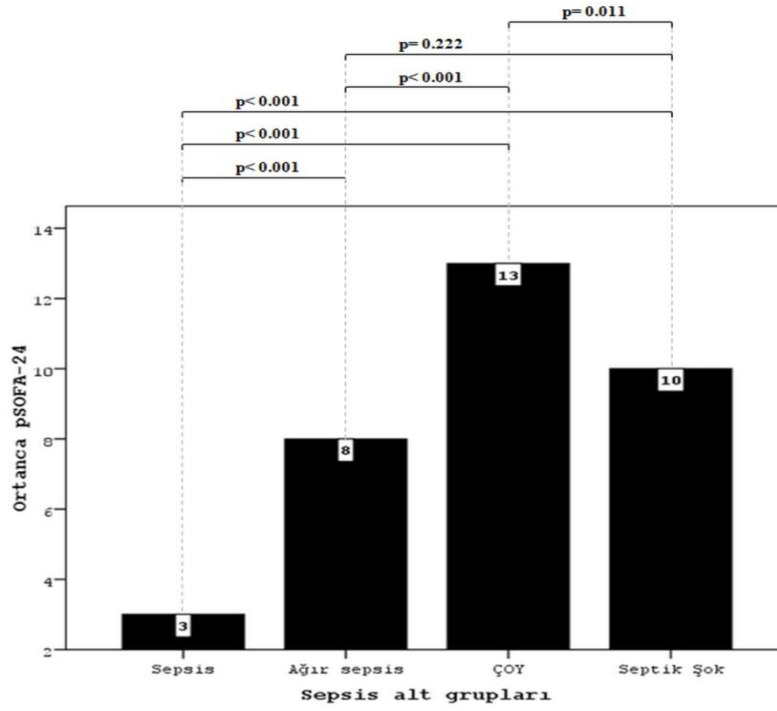
ÇOY grubuna kıyasla daha düşük saptanırken ağır sepsis ve septik şok grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 4.8).



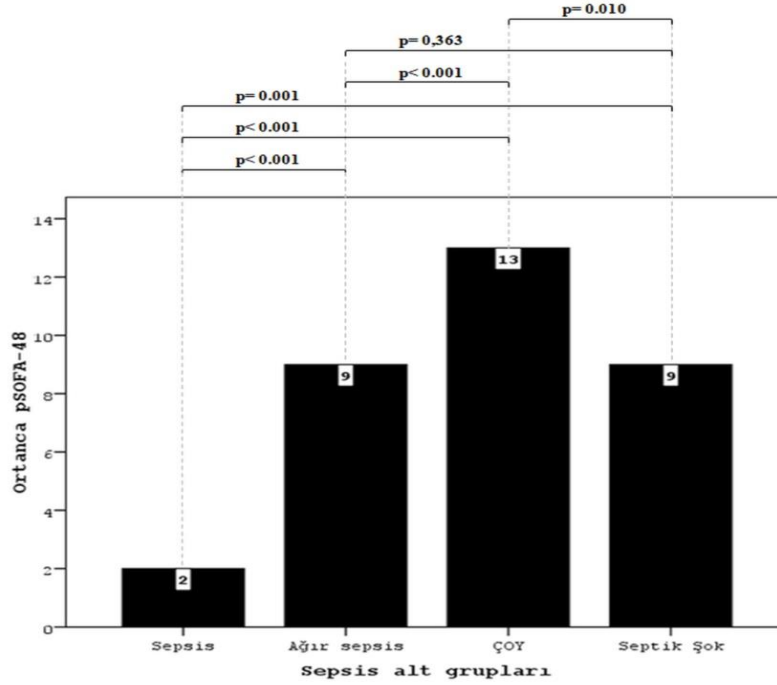
Şekil 4.5. Sepsis alt grupları arasında pSOFA-0 ortanca değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.6. Sepsis alt grupları arasında pSOFA-12 ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

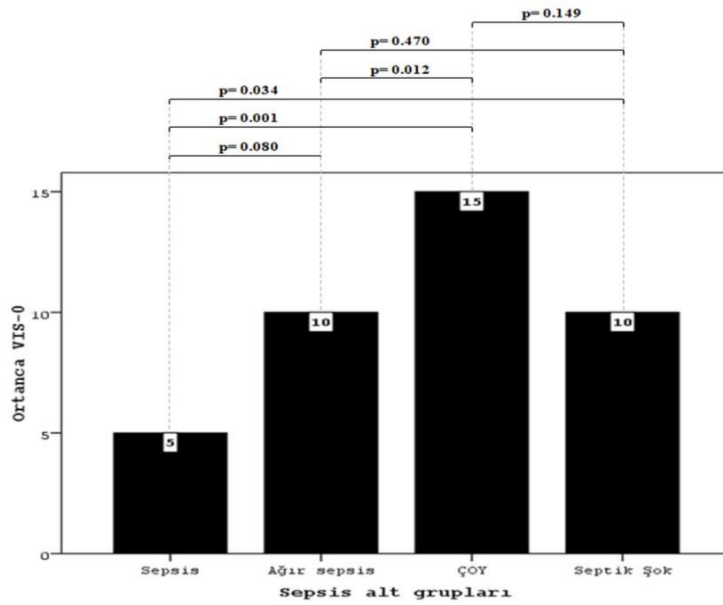


Şekil 4.7. Sepsis alt grupları arasında pSOFA-24 ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

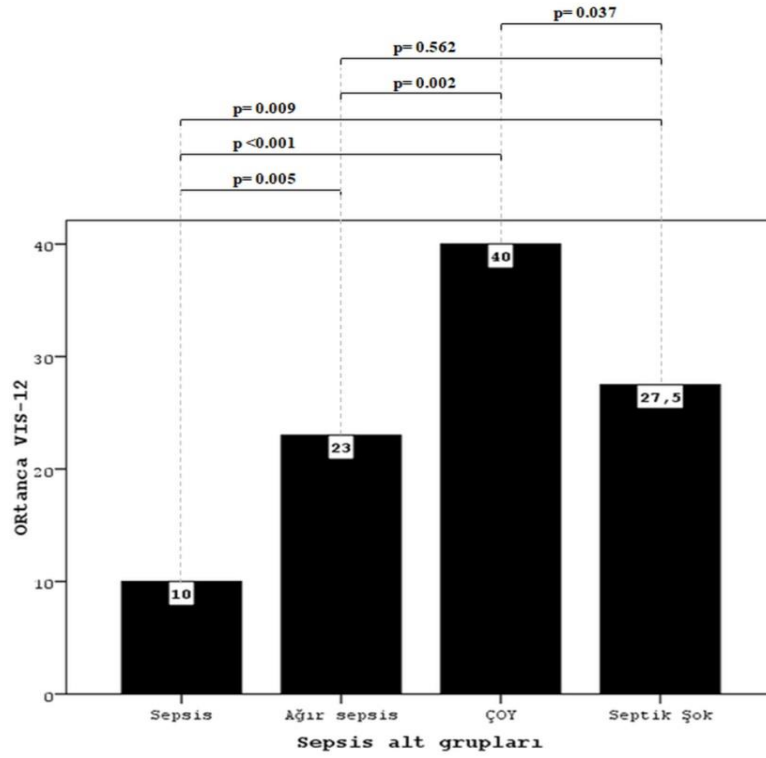


Şekil 4.8. Sepsis alt grupları arasında pSOFA-48 ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

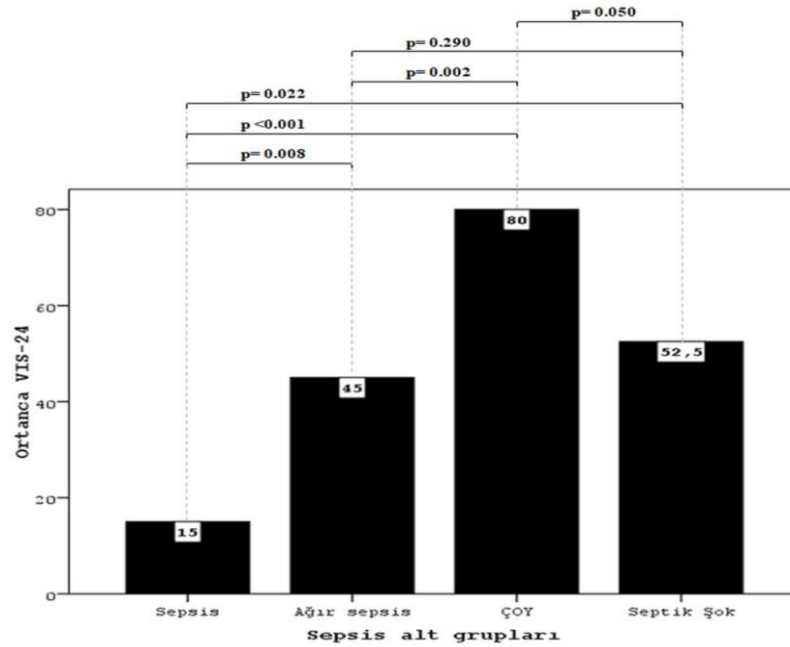
Her bir sepsis alt grubunun ortalanca VIS değerlerinin birbirleri ile kıyaslaması yapılmış, sonuçları Şekil 4.9 – 4.12 arasında gösterilmiştir. Sepsis grubundaki VIS-0 ortalanca değeri, ağır sepsis ve septik şok gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanırken ÇOY grubunda, ağır sepsis ve septik şok gruplarına kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Ağır sepsis ve septik şok grupları arasında ortalanca VIS-0 değeri anlamlı fark göstermemektedir (Şekil 4.9). Sepsis grubundaki ortalanca VIS-12 değeri diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha düşük iken ÇOY grubundaki ortalanca VIS-12 değeri, ağır sepsis ve septik şok gruplarına kıyasla daha yüksektir. Ağır sepsis ve septik şok grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 4.10). Sepsis grubundaki ortalanca VIS-24 değeri diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha düşük iken ÇOY grubundaki ortalanca VIS-24 değeri, ağır sepsis ve septik şok gruplarına kıyasla daha yüksektir. Ağır sepsis ve septik şok grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 4.11). Sepsis grubundaki ortalanca VIS-48 değeri diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha düşük iken ÇOY grubundaki ortalanca VIS-48 değeri, ağır sepsis ve septik şok gruplarına kıyasla daha yüksektir. Ağır sepsis ve septik şok grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 4.12).



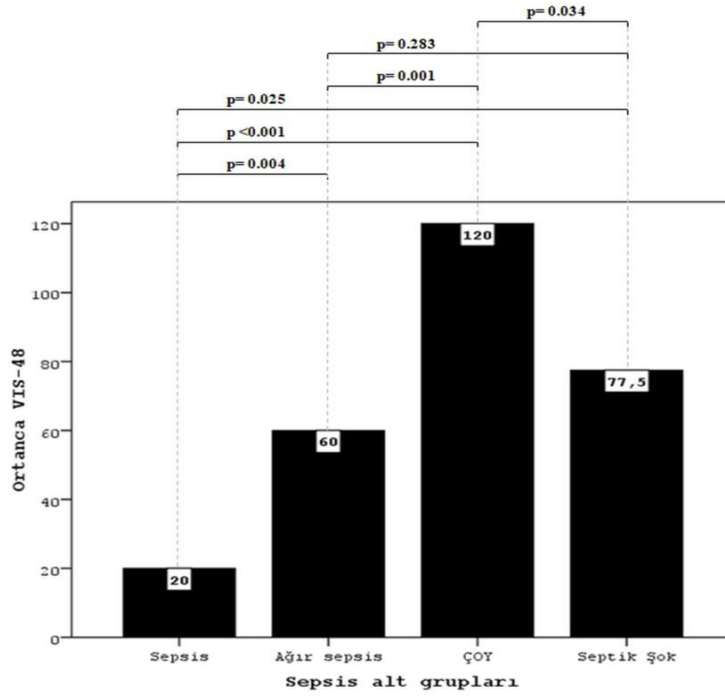
Şekil 4.9. Sepsis alt grupları arasında VIS-0 ortalanca değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.10. Sepsis alt grupları arasında VIS-12 ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

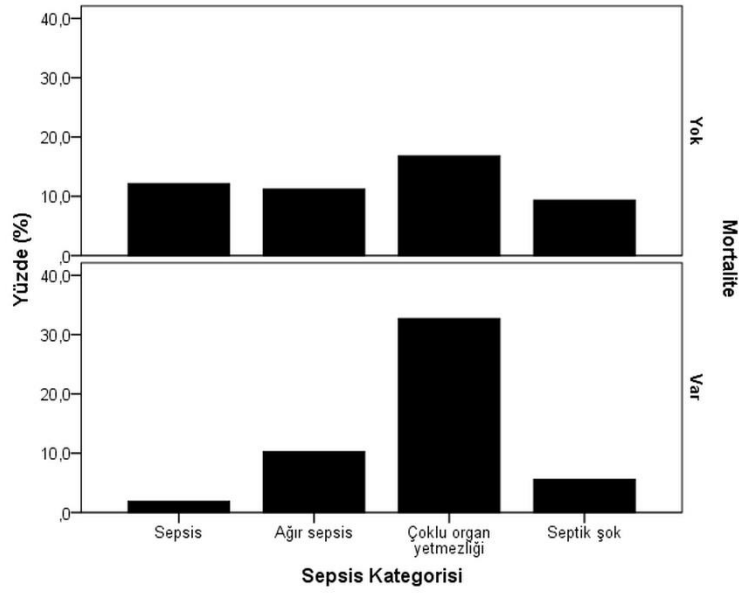


Şekil 4.11. Sepsis alt grupları arasında VIS-24 ortanca değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.12. Sepsis alt grupları arasında VIS-48 ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

Sepsis alt grupları arasında mortalite oranının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (Şekil 4.13). Buna göre mortalite oranları sepsis grubunda %13.3, ağır sepsis grubunda %47.8, ÇOY grubunda %66 ve septik şok grubunda %37.5 olarak saptanmıştır. Alt grup sınamalarında; ağır sepsis grubundaki mortalite oranının sepsis grubuna göre daha yüksek ($p=0.039$), ÇOY grubundaki mortalite oranının sepsis grubuna göre daha yüksek ($p<0.001$) olduğu saptanırken sepsis ve septik şok gruplarındaki mortalite dağılımında farklılık olmadığı ($p=0.220$) saptanmıştır. Ağır sepsis ile ÇOY ($p=0.136$) ve septik şok ($p=0.552$) grupları arasındaki mortalite oranlarının anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. ÇOY grubundaki mortalite oranının septik şok grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.042$).



Şekil 4.13. Sepsis alt gruplarına göre mortalite dağılımı.

5.TARTIŞMA

Enfeksiyonlar her yaştan insanda yaygın bir sağlık sorunudur. Genellikle organizma tarafınca enfeksiyona karşı verilen yanıt yeterlidir ve bu nedenle çok az tedaviye ihtiyaç duyulur. Ancak bazen enfeksiyona yanıt yetersizdir ve organ disfonksiyonuna yol açabilir; bu sepsis olarak bilinen durumdur (212). Sepsis, bir enfeksiyona düzensiz konak yanıtı olarak gelişen ve akut organ disfonksiyonu ve yüksek ölüm riski ile ilişkili karmaşık bir hastalıktır. Sepsis insidansı yüksektir ve bu durum küresel olarak önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (35). Klinik uygulamalarda mevcut olarak kullanılan birkaç mortalite tahmin skorlama sistemi bulunmaktadır (213). ÇYBÜ'ne kabul edilen sepsisli hastalarda sadece başlangıçtaki sepsis durumu değil, devam eden süreçte meydana gelen organ yetmezliği de mortalitede önemli rol oynamaktadır. Ardışık olarak yapılan değerlendirmeler ile pediatrik sepsiste skorlama sistemi mortalite sonucunun tahmin edilmesini sağlayabilir (214). Sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi (SOFA) skoru, hasta kabulüne öncelik vermek, uygun yönetimi yönlendirmek ve kritik hastalığı olan erişkinlerde sonucu iyileştirmek için geliştirilmiştir (215). Bu basit, objektif, organ odaklı morbidite değerlendirme skoru, ayrıca sonuçları öngörmek için ÇYBÜ hastalarının çeşitli alt gruplarında da çalışılmıştır (14, 216). Mevcut çalışmalar pSOFA skorunun ÇYBÜ'sinde hastane içi mortaliteyi öngörmeye güçlü bir yeteneğe sahip olduğunu göstermiştir (196). Vazoaktif inotrop skor öncelikle konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde farklı inotrop dozları epinefrin eşdeğerlerine dönüştürülerek kardiyak tedaviyi nicelleştirmenin bir yolu olarak kullanılmıştır (205). Sepsis tanısıyla ÇYBÜ'sinde izlenen hastalarda kardiyovasküler destek ihtiyacını belirlemek ve mortalite ile ilişkisini göstermek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (203). ÇYBÜ'sinde yaygın kullanılmakta olan ve hastane içi mortaliteyi ön görmede güçlü bir yeteneğe sahip olan pSOFA skorlaması ile sepsis tanımlı hastalarda hemodinamik desteği ve mortaliteyi ön görmede yeni kullanılmaya başlanan VIS skorlamasını değerlendirdiğimiz çalışmamıza 107 hasta dahil edildi. Değerlendirilen hastaların VIS ve pSOFA skoru 0., 12., 24. Ve 48. saatlerinde kaydedildi. VIS ve pSOFA skoru 0., 12., 24. Ve 48. saatlerinde mortalite ile ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmamızda vazoaktif inotrop skoru için 0. saat sınır değeri 17.5, 12. saat sınır değeri 21.5, 24. saat sınır değeri 72.5 ve 48. saat sınır değeri 62.5 olarak ayrı ayrı olarak değerlendirildiğinde yüksek skorun artan mortalite ile ilişkili olduğu izlendi. Haque ve arkadaşları (208) tarafınca 71 hastanın dahil edildiği sıvıya dirençli septik şoklu çocuklarda VIS ile mortalite ilişkisini gösteren çalışmada sınır değeri 20 olarak kabul edilerek iki gruba ayrıldığı, $VIS \geq 21$ 'Yüksek VIS' olarak kabul edildiği VIS 1-20 arasındaki değerlerin ise 'Düşük VIS' olarak kabul edildiği izlenmiştir. Sonuçları belli aralıklarla değerlerindirilen VIS skorunun septik şoklu çocuklarda yüksek VIS ile mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. (208). Çalışmamıza benzer şekilde Musick ve arkadaşları (203) tarafınca 474 hastanın dahil edildiği heterojen bir grupta VIS skoru için alt gruplar oluşturularak 24. Ve 48. saatteki VIS değerleri ve bunların maximum VIS değerlerinin mortalite oranları incelendiğinde VIS artış gösteren hastalarda mortalitenin arttığı izlenmiştir. 48 saate kadar hastalık ve organ yetmezliğinin şiddeti artma eğiliminde olması; şokla başvuran hastaların destek tedavisi için vazoaktif ilaçların hızlı bir şekilde yükseltilmesiyle ilişkili olduğu gözlenmiştir. 48 saatlik zaman içerisinde hasta genellikle stabilize olmaya başlar hemodinamik destek ya oldukça yüksek kalır (kötü bir prognozla) ya da daha düşük dozlara devam edilebilir olduğu (potansiyel olarak iyileştirilmiş prognozla) gözlemlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada, kritik durumdaki ÇYBÜ hastalarında mortaliteyi tahmin etmede ilk 24 saatlik VIS'in sonraki 48 saatlik VIS'ten daha iyi olduğu gösterilmiştir (sırasıyla AUC 0.736 ve 0.788) (203). Çalışmamızda ilk 48 saatlik VIS artan mortaliteyle ilişkili olduğu gösterildi (AUC 0.929 ± 0.025 $P < 0.001$). Kallekkattu ve arkadaşları (210) tarafınca pediatrik septik şoklu hastalarda tüm infüzyon süresi boyunca inotrop skor (IS) ve VIS hesaplandı. Bu çalışmada $IS > 28$ ve $VIS > 42.5$, eğri altında kalan alan sırasıyla 0.80 ve 0.88 olan pediatrik septik şokta mortaliteyi öngörmeye iyi duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu izlenmiştir. Bizim çalışmamızda hesaplanan tüm VIS değerlerinin mortaliteyi anlamlı olarak öngördüğü saptanmıştır. Hesaplanan eğri altında kalan alan değerleri; VIS 0. saat için 0.687 ± 0.052 ($p = 0.001$), 12. saat için 0.866 ± 0.034 ($p < 0.001$), 24. saat için 0.897 ± 0.029 ($p < 0.001$) ve 48. saat için 0.929 ± 0.025 ($p < 0.001$) idi. Ortalama IS ve VIS, ÇYBÜ'de kalış süresince kardiyovasküler desteğin genel seyri hakkında bilgi vermesini sağlamıştır.

McIntosh ve arkadaşları (16) tarafından çocuklarda yapılan ÇYBÜ'sinde septik şoklu hastalarda PIM3 ile VIS karşılaştırıldığı çalışmada ilerleyici kardiyovasküler instabilitenin sepsis patofizyolojisinde rol oynadığı ve PIM3 skorunun kardiyovasküler bileşeninin ilk saatteki sistolik kan basıncı ve asit baz durumu ile sınırlı olduğu belirtilmiştir. Sonuçları 48 saatte VIS'un, pediatrik sepsiste PIM3 tarafından tam olarak ele alınmayan bir hastalık bileşenini yakalayabileceğini göstermiştir. 48 saatte VIS, hem olası kritik bakım desteği süresinin nispeten erken bir göstergesi hem de kardiyovasküler dengesizliği belirten bir sonuç olarak işlev gördüğü ortaya konulmuştur (16). pSOFA' nın hem mortaliteyi ön görmede üstün olması hem de dinamik bir değerlendirme imkanı sunması çalışmamızda kullanmamıza olanak sağlamıştır. Çalışmamızda ise VIS skoru; dinamik bir skorlama olan ve hastanın inotrop ihtiyacını da göz önünde bulunduran pSOFA skoru ile karşılaştırılması nedeniyle bu şekilde bir sınırlama ile karşılaşılmamıştır.

Çalışmamız VIS skor ile pSOFA skorunun değerlendirildiği ilk çalışmadır. VIS ile pSOFA skoru arasındaki regresyon analizi incelendiğinde 0. saat 0.384 ($p<0.001$), 12. saat 0.603 ($p<0.001$), 24. saat 0.673 ($p<0.001$), 48. saat 0.733 ($p<0.001$) olarak saptandı ve aralarında güçlü bir ilişki olduğu görüldü. Bu da bize mortaliteyi göstermede doğruluğu kanıtlanmış olan pSOFA skoruna uygun bir şekilde VIS mortaliteyi ön görmede yeterli olduğunu gösterdi. Song ve arkadaşları tarafınca yapılan yakın tarihli çalışmada sepsisli erişkin hastalarda VIS ile SOFA skoru değerlendirilmiştir. Çalışmamızdan farklı olarak acil servise başvuran hastalarda kabulün ilk 6 saatinde uygulanan en yüksek vazopressör ve inotrop dozlarını kullanarak VISmax'ı hesaplanmıştır ve 0–5, 6–15, 16–30, 31–45 ve >45 puan olarak sınıflandırılmıştır. 30 günlük mortalite için VISmax, hayatta kalanlarda hayatta kalanlardan önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır (217). Çalışmamızda hastaların VIS değerleri kabulden itibaren 12 saatlik aralıklarla değerlendirildi ve yüksek VIS değerlerinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu saptandı. Mortalitesi olan hastalarda VIS-0 ≥ 17.5 olan hasta oranı %50 ($n= 27$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %15.1 ($n= 8$) ($p<0.001$) idi. Mortalitesi olan hastalarda VIS-12 ≥ 21.5 olan hasta oranı %85.2 ($n= 46$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %34 ($n= 18$) ($p<0.001$) idi. Mortalitesi olan hastalarda VIS-24 ≥ 72.5 olan hasta oranı %66.7 ($n= 36$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %9.4 ($n= 5$) ($p<0.001$)

idi. Mortalitesi olan hastalarda VIS-48 ≥ 67.5 olan hasta oranı %88.9 (n= 48) iken mortalitesi olmayan hastalarda %22.6 (n= 12) ($p < 0.001$) idi. Vazoaktif ve inotropik ilaçlar septik şok tedavisi için gereklidir. Bununla birlikte, bu ilaçlar, kritik hastalarda ölümcül olabilen aritmi, kardiyak ve periferik iskemi ve hipertansiyon/hipotansiyon gibi olumsuz kardiyovasküler etkilerle de ilişkilidir. Song ve arkadaşları tarafınca yapılan çalışmada yüksek bir VIS'nin daha kötü sonuçlarla önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Kötü sonuçlar, refrakter septik şokun kendisi veya bu ilaçların olumsuz kardiyovasküler etkileri ile ilişkili olabilir, ancak bunların birincil nedeni hakkında kesinlik olmadığını, ilkinin kötü sonuçların ana nedeni olabileceği olarak değerlendirdiklerini belirtmişlerdir (217). Bizim çalışmamızda göstermiştir ki mortalitesi yüksek olan hastalarda VIS daha yüksek değerlere sahiptir. Bu durum artmış vazoaktif ve inotrop ihtiyacı olan hastaların kritik hastalar olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Mortalite oranı çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastalar değerlendirildiğinde % 50,5 olarak saptanmıştır. Hastalarda saptadığımız mortalite oranının benzer çalışmalara göre yüksek olması üçüncü basamak bir hastane olmamızla ve çalışmanın tek merkezde yürütülmesiyle ilişkilendirildi. Hastanemizde çalışmaya dahil edilen hastaların çoğu diğer merkezlerde izlendikten sonra çoklu organ yetmezliği gibi kritik bir süreçte tarafımıza yönlendirilmesi mortalitede büyük bir etken olarak rol oynamıştır. Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere kıyasla mortalite oranının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (218). Hastaların yoğun bakım yatış nedenlerine göre mortalite oranları incelendiğinden sepsis tanısıyla izlenen hastalarda %3.7, ağır sepsis tanısıyla izlenen hastalarda %20.4, çoklu organ yetmezliği tanısıyla izlenen hastalarda %64.8, septik şok tanısıyla izlenen hastalarda %11.1 olduğu izlenmiştir. Typpo ve arkadaşları (219) tarafınca çocuk yoğun bakım ünitesinde çoklu organ disfonksiyon sendromu tanısıyla yatan hastaların 1. gün değerlendirmelerinin yapıldığı çalışmada MODS'u olan hastalarda, 1. gün MODS'u olmayan hastalara göre daha yüksek mortalite ve morbidite olduğu izlenmiştir. MODS prevalansı %6-57 olarak bildirilmiştir (219). Çalışmamızda da MODS prevalansı %49.5 olarak saptanmıştır. Tüm hastalar içinde en büyük grubu oluşturmaktadır. Tan ve arkadaşları (218) tarafından yapılan 7561 pediatrik ağır sepsis ve septik şok hastasının dahil edildiği 94 çalışmadan oluşan bir

meta-analizde, gelişmekte olan ÷lkelerde gelişmiş ÷lkelere kıyasla mortalite oranının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (218).

Vazoaktif inotrop skoru sepsis, ağır sepsis, çoklu organ yetmezliği ve septik şok tanısıyla izlenen hastaların başvuru anı değerlendirildiğinde çoklu organ yetmezliği tanısıyla izlenen hastalarda yüksek olduğu (15 (4 – 60)) gör÷ld÷. Tüm hasta gruplarında VIS 12., 24. Ve 48. saat değerlendirmelerinde artma eğiliminde olduğu izlendi. Pudjiadi ve arkadaşları tarafınca (220) yapılan çalışmada VIS skoru ve PELOD-2 skoru karşılaştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada pediatrik sepsis vakalarında mortalite oranı daha önce yayınlanmış verilere göre oldukça yüksek (%78,6) olduğu gör÷lmüştür. Ölüm oranının daha da yüksek olması , çalışmanın tek merkezli olması ve üçüncü basamak bir hastanede olması sebebiyle bu çalışmaya dahil edilen pediatrik septik şok vakalarının çoğunda altta yatan hastalık olmasıyla ilişkilendirilmiştir (220).

Çalışmamızda medyan değerleri dikkate alındığında; hayatta olmayan kişilerin, sağ olanlara göre daha yüksek pSOFA puanına sahip oldukları gör÷lmektedir. Ancak sağ kalan hastaların hastaların başvuru anından 48. saat takiplerine kadar 12 saat aralıklarla izlenen pSOFA değerlerinde artış izlenmedi. Hayatta kalmayan hastalarda ise 0.saat pSOFA değerinin 12 (2-19), 12. Saat, 24. Saat ve 48. Saat pSOFA medyan değerlerinin 13 (4-20) olarak aynı olduğu izlendi. Lalitha ve arkadaşları (193) tarafınca yapılan prospektif çalışmada sepsis tanısı ile kabul edilen pediatrik hastalarda yaygın olarak kullanılan diğer onaylanmış pediatrik skorlamalar ile yaşa göre uyarlanmış pediatrik SOFA skoru (pSOFA) hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için değerlendirilmiştir. Genel olarak, dünya genelinde gelişmekte olan ÷lkelerle ilgili diğer çalışmalardan bildirilen ölüm oranından (%20'nin üzerinde) biraz daha düşük olan %17,5'lik bir ölüm oranı gözlemlenmiştir. Hayatta kalmayan hastalarda tüm mortalite tahmin skorları, istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek değerlere sahip olsa da, pSOFA skorları (1. gün ve 3. günde) hastane içi mortaliteyi tahmin etmede güçlü bir yeteneğe sahip olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmada yer alan ÇYBÜ'sine başvuran septik hastalarda pSOFA skoru 1. günden 3. güne yükseldikçe sepsisli kritik hastalarda mortalite yüzdesinde orantılı bir artış gözlemlenmiştir (193). Mohamed El-Mashad ve arkadaşları (182) tarafınca

yapılan ÇYBÜ'sine kabul edilen 281 hastanın dahil edildiği prospektif çalışmada SOFA, SIRS, Pediatrik Mortalite Riski (PRISM) ve Pediatrik Mortalite İndeksi-2 (PIM2) skorları değerlendirilmiştir. Başvuru sırasındaki pSOFA skorunun, ÇYBÜ'sinin genel popülasyonunda mortalitenin iyi bir öngörücüsü olduğu gözlemlenmiştir. Hayatta kalmayanlarda hayatta kalanlara göre medyan SOFA skoru anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve mortalite, en düşük skoru olan hasta grubundan en yüksek skoru olan gruba doğru giderek arttığı izlenmiştir. SOFA ölçeğinin genel ÇYBÜ'si popülasyonunda mortaliteyi öngörme performansının, PRISM ölçeği ve PIM2 indeksine kıyasla daha üstün olduğunu gözlemlenmiştir. Enfeksiyon mevcut olan hastalarda SOFA skorunun mortaliteyi öngörmede SIRS'den daha doğru olduğu izlenmiştir (AUC: 0,87'ye karşı 0,60). Ayrıca PRISM ve PIM2 skorlarına göre pSOFA skorunun daha üstün olduğunu gösterilmiştir (182).

Çalışmamızda pSOFA skoru başvuru anında (AUC 0.747 ± 0.047) daha düşük mortalite oranına sahipti. Aralıklı yapılan değerlendirmelerde artma eğiliminde olduğu izlendi. 48. saatinde (AUC 0.817 ± 0.039) daha yüksek mortalite oranı gösterdi. Wulandari ve arkadaşları (221) tarafınca yapılan çalışmada sepsisli kritik hasta çocuklarda ciddi sepsis kriterleri, PELOD-2 ve pSOFA skorlamaları değerlendirilmiştir. Ölüm riskini tahmin etmek için pSOFA en yüksek olasılık oranı (OR) değeri 10.11 (%95CI 1.054 ila 97.002; $P < 0.05$) diğer değerlendirme yöntemlerinden daha iyi olduğunu gösterdiler. Buna karşılık, ciddi sepsis kriterleri ve PELOD-2 skorları daha düşük mortalite riskine sahipti ve istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirmemiştir. (sırasıyla $P=0.336$ ve $P=0.072$; $P > 0.05$). Ayrıca tedavinin ilk gününde pSOFA skoru (AUC 0.88; %95 CI 0.86 ila 0.91) ile hasta mortalitesi arasındaki ilişkinin diğer organ disfonksiyonu değerlendirme sistemlerinden daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (221). Çalışmamızda ROC eğrisi üzerinden pSOFA değişkenleri için hesaplanan kestirim değerleri pSOFA-0 için 6.5, pSOFA-12 için 12.5, pSOFA-24 için 12.5 ve pSOFA-48 için 11.5 idi. Mortalitesi olan hastalarda pSOFA-0 ≥ 6.5 olan hasta oranı %87 (n= 47) iken mortalitesi olmayan hastalarda %56.6 (n= 30) ($p < 0.001$) idi. Mortalitesi olan hastalarda pSOFA-12 ≥ 12.5 olan hasta oranı %51.9 (n= 28) iken mortalitesi olmayan hastalarda %5.7 (n= 3) ($p < 0.001$) idi. Mortalitesi olan hastalarda pSOFA-24 ≥ 12.5 olan hasta oranı %55.6 (n= 30) iken mortalitesi olmayan hastalarda %9.4 (n= 5) ($p < 0.001$) idi.

Mortalitesi olan hastalarda pSOFA-48 ≥ 11.5 olan hasta oranı %59.3 (n= 32) iken mortalitesi olmayan hastalarda %11.3 (n= 63) ($p < 0.001$) idi. Bu da pSOFA skorunun mortalite olan hastalarda etkinliğini göstermiştir. Gelişmekte olan bir ülkenin ÇYBÜ'sinde Mianling ve arkadaşları (222) tarafınca sepsisli çocuklarda hastane içi mortaliteyi göstermede pSOFA'nın prediktif geçerliliği değerlendirilmiştir. 1. gündeki pSOFA skoru sonuçları ile (AUC, 0,937, %95 CI, 0,913 - 0,957) gelişmekte olan bir ülkenin yoğun bakım ünitesinde sepsisli çocukların prognozunun değerlendirilebileceği gösterilmiştir (222). Çalışmamızdaki bulgular da pSOFA skorunun prognozu göstermede etkinliğini doğrulamıştır.

Çalışmamızda sepsis, ağır sepsis, çoklu organ yetmezliği sendromu ve septik şok tanısıyla izlenen hastaların başvuru anında pSOFA puanları değerlendirildiğinde çoklu organ yetmezliği sendromu olan hastalarda en yüksek olduğu 12 (2 – 19) izlendi. Hastaların 12., 24. Ve 48. saat değerlendirmelerinde de artarak devam ettiği ve çoklu organ yetmezliği sendromu olan hastalarda yüksek seyrettiği izlendi. Çin'de Wu ve arkadaşları (196) tarafınca yapılan yaşa göre uyarlanmış SOFA ve SIRS değerlendirildiği çalışmada SIRS kriterleriyle karşılaştırıldığında, pSOFA skorunun ≥ 2 değeri için, daha yüksek bir doğruluğa ve ciddi enfeksiyonu olan çocukları belirlemede daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür. Çalışmada hastaneye başvuran çocukların çoğu organ disfonksiyonu ile başvurduğu ve bu hastaların %92,5'inin pSOFA'ya göre ≥ 2 puan aldığı izlenmiştir (196). Çalışmamızda çoklu organ disfonksiyonu tanısıyla izlenen hastalarda mortalite %66 olarak saptanmış olup her bir sepsis alt grubunun ortanca pSOFA değerlerinin birbirleri ile kıyaslaması yapıldığında, çoklu organ disfonksiyonu ile izlenen hastalarda pSOFA değerlerinin diğer gruplara göre yüksek seyrettiği görülmüştür. Çoklu organ disfonksiyonu olan grupta pSOFA-0 ortanca değeri 12 (2 – 19), pSOFA-12 ortanca değeri 12 (2 – 20), pSOFA-24 ortanca değeri 13 (2 – 20), pSOFA-48 ortanca değeri 13 (0 – 20) olarak saptanmıştır.

Vazoaktif inotrop skor kardiyovasküler desteğin derecesini objektif olarak ölçmemizi sağlar (204). Bu çalışmada sepsisli hastalarda mortaliteyi ön görmedeki gücü çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olan pSOFA skoru ile VIS skoru pediatrik sepsis vakalarında mortaliteyi ön görmesi açısından değerlendirilmesi planlandı.

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 01.01.2018-01.01.2021 tarihleri arasında sepsis, septik şok, ağır sepsis, multipl organ disfonksiyonu tanısıyla yatırılarak izlenen vazoaktif inotrop ihtiyacı olan 1 ay – 18 yaş arası 107 çocuk hasta dahil edildi. Tanı anında; hastaların vital bulguları, tam kan sayımı, biyokimya , kullanılan vazoaktif ve inotrop ajanlar not edildi ve tüm hastalarda başvuru anında PRISM 3, PIM2, pSOFA ve VIS skorları hesaplandı. Ayrıca hastaların 12., 24. ve 48. saat pSOFA ve VIS skoru hesaplandı. Yoğun bakım sürecinde hesaplanan pSOFA ve VIS skorlarının mortaliteyi öngörebilirliğinin değerlendirildiğinde hesaplanan tüm pSOFA değerlerinin mortaliteyi anlamlı olarak ($p<0.001$) öngördüğü saptanmıştır. pSOFA ve VIS skorlarının kendi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Buna göre; yoğun bakıma kabulde hesaplanan pSOFA ve VIS skorları arasında 0.,12. ve 24. saat düzeylerinde orta düzeyde bir ilişki olduğu ($p<0.001$), 48.saat değerleri arasında yüksek düzeyde ilişki olduğu ($p<0.001$) saptanmıştır. Çalışmamız pSOFA skoru ve VIS skorun mortaliteyi ön görme açısından karşılaştırıldığı ilk pediatrik çalışmadır. VIS skorun sepsis tanısıyla ÇYBÜ'sinde izlenen hastalarda mortaliteyi değerlendiren daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Önemli sonuçlara rağmen, çalışmamızın sınırlamaları mevcuttu. İlk olarak, sonuçlarımız tek bir merkezden geriye dönük veriler kullanılarak oluşturulmuştur. Üçüncü basamak hastane olmamız nedeniyle altta yatan hastalığı olan hastaların başvurusu fazladır. Bu durum yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca küçük örneklem büyüklüğü ve çalışmanın tek merkezli olması sonucun genellenebilirliğini sınırlayabilir. Sıvı bolus ve vazoaktif ilaç kullanımı kurumsal ve kişisel tercihlere göre değişiklik gösterebilir. Sepsisli kritik hastalardan oluşan bir alt grup seçtik; bu nedenle bulguların sepsis olmayan çocuklara genellenmesi mümkün değildir. Sonuç olarak ÇYBÜ'sinde önde gelen mortalite ve morbidite nedeni olan sepsisin; ardışık olarak yapılan değerlendirmeler ile mortalite oranının tahmin edilmesi sağlanabilir (35, 221). Çalışmamız ÇYBÜ'sinde sepsis tanısıyla izlenen hastalarda mortaliteyi ön görme açısından pSOFA skoru ile VIS skoru karşılaştıran ilk çalışmadır. VIS skoru sepsiste inotrop desteğini değerlendirmektedir. Çalışmamızda VIS skorunu mortaliteyi ön görmesi açısından ppSOFA skoru ile değerlendirilmesi amaçlandı. 107 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada yüksek mortalite oranlarıyla yüksek

pSOFA ve VIS skorları arasındaki ilişki olduğu, ayrıca pSOFA skoru ile VIS skoru arasında korelasyon olduğu gösterildi. Ancak görece küçük bir grupta yapılması ve kısıtlamaları nedeni ile aslında daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 01.01.2018-01.01.2021 tarihleri arasında sepsis, septik şok, ağır sepsis, multipl organ disfonksiyonu tanısıyla yatırılarak izlenen vazoaktif inotrop ihtiyacı olan 1 ay – 18 yaş arası 107 çocuk hastayı kapsamaktadır. Tanı anında; hastaların vital bulguları, tam kan sayımı, biyokimya, kullanılan vazoaktif ve inotrop ajanlar not edildi ve tüm hastalarda başvuru anında PRISM 3, PIM2, pSOFA ve VIS skorları kaydedildi. Ayrıca hastaların 12., 24. ve 48. saat pSOFA ve VIS skoru hesaplandı.

1. Araştırma kapsamına alınan toplam 107 hasta araştırma topluluğunu oluşturmaktadır. Yüz yedi hastanın yaş ortancası 40 ay (1 – 216 ay) idi. 60 (%56.1) hasta erkek iken 47 (%43.9) hasta kadın cinsiyette idi.
2. Çalışma topluluğunun sepsis kategorisine göre ayrılmasında 15 (%14) hasta sepsiste iken 23 (%21.5) hasta ağır sepsiste, 53 (%49.5) hasta çoklu organ yetmezliğinde ve 16 (%15) hasta septik şokta idi.
3. Hastaların PRISM3 skoru ortanca değeri 6 (0-28), PIM2 skoru ortanca değeri 12,2(0,8-98,3) olarak saptanmıştır. Tüm olguların yoğun bakıma kabulü (0. saat) ile birlikte 12. saat, 24. saat ve 48.saat pSOFA ve VIS ortanca değerleri incelendiğinde; 0. saat, 12.saat, 24.saat ve 48. saat pSOFA ortanca değerleri sırasıyla 10 (2 – 19), 10 (1 – 20), 10 (1 – 20) ve 9 (0 – 20). Yine 0. saat, 12.saat, 24.saat ve 48. Saat VIS değerleri ise sırasıyla 10 (3 – 60), 30 (10 – 120), 53 (10 – 220) ve 80 (10 – 320) olarak saptanmıştır. VIS skurun hastanın aralıklı değerlendirmesinde arttığı izlenmiştir.
4. Mortalite üzerine etki eden faktörlerin değerlendirildiğinde yaş ($p= 0.861$), boy ($p= 0.953$), vücut ağırlığı ($p= 0.732$) ve cinsiyetin ($p= 0.779$) mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır Sepsis alt grupları arasında mortalite oranının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Mortalite oranları sepsis grubunda %13.3, ağır sepsis grubunda %47.8, ÇOY grubunda %66 ve septik şok grubunda %37.5 olarak saptanmıştır.
5. Sepsis alt gruplarına göre demografik, antropometrik ve klinik değişkenlerin karşılaştırıldığında yaş ($p= 0.879$), boy ($p= 1.0$), vücut ağırlığı ($p= 0.981$) ve

cinsiyet ($p= 0.612$) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yoğun bakım yatış süreleri bakımından sepsis alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.005$). Sepsis grubunun ortalama yatış süresi ağır sepsis grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p= 0.006$). Sepsis grubunun ortalama yatış süresi ile çoklu organ yetmezliği ($p= 0.830$) ve septik şok ($p= 0.247$) grupları arasında yatış süresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ağır sepsis grubunun ortalama yatış süresi ÇOY grubuna göre daha yüksek ($p= 0.001$) iken septik şok grubu ile anlamlı fark ($p= 0.187$) saptanmamıştır. ÇOY grubunun ortalama yatış süresi ile septik şok grubunun ortalama yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.258$).

6. Yoğun bakım sürecinde hesaplanan pSOFA'nın mortaliteyi öngörebilirliğinin değerlendirildiğinde; hesaplanan tüm pSOFA değerlerinin mortaliteyi anlamlı olarak ($p<0.001$) öngördüğü saptanmıştır (pSOFA-0 için 0.747 ± 0.047 ($p<0.001$), pSOFA-12 için 0.781 ± 0.044 ($p<0.001$), pSOFA-24 için 0.795 ± 0.042 ($p<0.001$) ve pSOFA-48 için 0.817 ± 0.039 ($p<0.001$)).
7. pSOFA skorları için hesaplanan kestirim değerleri pSOFA-0 için 6.5, pSOFA-12 için 12.5, pSOFA-24 için 12.5 ve pSOFA-48 için 11.5 idi. Hesaplanan kestirim değerlerine göre pSOFA değişkenlerinin gruplandırılması sonrasında mortalitesi olan hastalarda, pSOFA değeri kestirim değerinin üzerinde olan grup oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (tüm sınamalarda $p<0.001$). Mortalitesi olan hastalarda pSOFA-0 ≥ 6.5 olan hasta oranı %87 ($n= 47$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %56.6 ($n= 30$) ($p<0.001$) idi. Mortalitesi olan hastalarda pSOFA-12 ≥ 12.5 olan hasta oranı %51.9 ($n= 28$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %5.7 ($n= 3$) ($p<0.001$) idi. Mortalitesi olan hastalarda pSOFA-24 ≥ 12.5 olan hasta oranı %55.6 ($n= 30$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %9.4 ($n= 5$) ($p<0.001$) idi. Mortalitesi olan hastalarda pSOFA-48 ≥ 11.5 olan hasta oranı %59.3 ($n= 32$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %11.3 ($n= 63$) ($p<0.001$) idi.
8. Yoğun bakım sürecinde hesaplanan VIS'in mortaliteyi öngörebilirliğinin değerlendirildiğinde; hesaplanan tüm VIS değerlerinin mortaliteyi anlamlı

olarak öngördüğü saptanmıştır (VIS-0 için 0.687 ± 0.052 ($p= 0.001$), VIS-12 için 0.866 ± 0.034 ($p<0.001$), VIS-24 için 0.897 ± 0.029 ($p<0.001$) ve VIS-48 için 0.929 ± 0.025 ($p<0.001$))

9. VIS skorları için hesaplanan kestirim değerleri VIS -0 için 17.5, VIS-12 için 21.5, VIS-24 için 72.5 ve VIS-48 için 67.5 idi. Hesaplanan kestirim değerlerine göre VIS değişkenlerinin gruplandırılması sonrasında mortalitesi olan hastalarda, VIS değeri kestirim değerinin üzerinde olan grup oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (tüm sınamalarda $p<0.001$). Mortalitesi olan hastalarda VIS-0 ≥ 17.5 olan hasta oranı %50 ($n= 27$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %15.1 ($n= 8$) ($p<0.001$) idi. Mortalitesi olan hastalarda VIS-12 ≥ 21.5 olan hasta oranı %85.2 ($n= 46$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %34 ($n= 18$) ($p<0.001$) idi. Mortalitesi olan hastalarda VIS-24 ≥ 72.5 olan hasta oranı %66.7 ($n= 36$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %9.4 ($n= 5$) ($p<0.001$) idi. Mortalitesi olan hastalarda VIS-48 ≥ 67.5 olan hasta oranı %88.9 ($n= 48$) iken mortalitesi olmayan hastalarda %22.6 ($n= 12$) ($p<0.001$) idi.
10. Her bir sepsis alt grubunun ortanca pSOFA değerlerinin birbirleri ile kıyaslaması yapıldığında pSOFA-0 ortanca değeri sepsis grubunda 3 (2 – 11), ağır sepsis 8 (3 – 13), ÇOY 12 (2 – 19), septik şok 9 (4 – 17) olarak saptanmıştır. Sepsis grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. pSOFA-12 ortanca değeri sepsis grubunda 3 (1 – 11), ağır sepsis 8 (3 – 13), ÇOY 12 (2 – 20), septik şok 10 (3 – 17) olarak saptanmıştır. ÇOY grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olarak hesaplanmıştır. pSOFA-24 ortanca değeri sepsis grubunda 3 (1 – 11), ağır sepsis 8 (3 – 14), ÇOY 13 (2 – 20), septik şok 10 (3 – 17) olarak saptanmıştır. pSOFA-24 ortanca değeri yine ÇOY grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanırken sepsis grubunda pSOFA ortanca değeri, ağır sepsis ve septik şok gruplarına göre daha düşük saptanmıştır. Ağır sepsis ve septik şok grupları arasında ortanca pSOFA-24 değeri anlamlı fark göstermemektedir. Ortanca pSOFA-48 değeri ise sepsis grubunda 2 (0 – 10), ağır sepsis 9 (0 – 13), ÇOY 13 (0 – 20), septik şok 9 (0 – 15) olarak saptanmıştır.

11. Her bir sepsis alt grubunun ortanca VIS değerlerinin birbirleri ile kıyaslaması yapıldığında, VIS-0 ortanca değeri sepsis grubunda 5 (5 – 10), ağır sepsiste 10 (3 – 20), ÇOY grubunda 15 (4 – 60), septik şokta 10 (5 – 30) olarak saptanmıştır. Sepsis grubundaki VIS-0 ortanca değeri, ağır sepsis ve septik şok gruplarına kıyasla anlamlı olduğu görülmüştür. VIS-12 ortanca değeri sepsis grubunda 10 (10 – 40), ağır sepsiste 23 (10 – 50), ÇOY grubunda 40 (10 – 120), septik şokta 28 (10 – 60) olarak saptanmıştır. ÇOY grubundaki ortanca VIS-12 değeri, ağır sepsis ve septik şok gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Ortanca VIS-24 değeri sepsiste 15 (10 – 90), ağır sepsiste 45 (10 – 85), ÇOY grubunda 80 (10 – 220), septik şokta 53 (10 – 105) olarak saptanmıştır. Ortanca VIS-48 değeri sepsiste 20 (10 – 140), ağır sepsiste 60 (10 – 130), ÇOY grubunda 120 (10 – 320), septik şokta 78 (10 – 155) olduğu izlenmiş olup ÇOY grubundaki ortanca VIS-48 değeri, ağır sepsis ve septik şok gruplarına kıyasla daha yüksek olarak saptanmıştır.
12. Yoğun bakım sürecinde hesaplanan pSOFA ve VIS değişkenlerinin kendileri arasında doğrusal bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde; yoğun bakıma kabulde hesaplanan pSOFA ve VIS skorlarının 0.saat, 12.saat ve 24.saat değerleri arasında orta düzeyde ve pozitif bir doğrusal ilişki olduğu ($p<0.001$), pSOFA-48 ve VIS-48 değişkenleri arasında yüksek düzeyde ve pozitif bir doğrusal ilişki olduğu ($p<0.001$) saptanmıştır. Bu bulgular, VIS mortalite ön görmedeki gücünün sepsis tanısıyla izlenen hastalarda daha geniş çalışmalar ile değerlendirilmesi gerektiğinin altını çizmektedir.

KAYNAKLAR

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
2. Torio CM, Andrews RM. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011: Statistical Brief #160. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006.
3. Vincent JL, Martinez EO, Silva E. Evolving concepts in sepsis definitions. *Crit Care Clin*. 2009;25(4):665-75, vii.
4. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*. 2009;25(1):83-101, viii.
5. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11.
6. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1167-74.
7. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):695-701.
8. Carcillo JA. Reducing the global burden of sepsis in infants and children: a clinical practice research agenda. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3 Suppl):S157-64.
9. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-11.
10. Pollack MM, Yeh TS, Ruttiman UE, Holbrook PR, Fields AI. Evaluation of pediatric intensive care. *Crit Care Med*. 1984;12(4):376-83.

11. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med.* 2003;29(2):278-85.
12. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC. Ten reasons why we should NOT use severity scores as entry criteria for clinical trials or in our treatment decisions. *Crit Care Med.* 2010;38(1):283-7.
13. Wong HR. Estimating Mortality Risk of Pediatric Critical Illness: A Worthy Obsession. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(9):887-8.
14. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):e172352.
15. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2009;37(2):666-88.
16. McIntosh AM, Tong S, Deakyne SJ, Davidson JA, Scott HF. Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(8):750-7.
17. Plunkett A, Tong J. Sepsis in children. *Bmj.* 2015;350:h3017.
18. Thurston AJ. Of blood, inflammation and gunshot wounds: the history of the control of sepsis. *Aust N Z J Surg.* 2000;70(12):855-61.
19. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis.* 1991;163(5):937-45.
20. De Costa CM. "The contagiousness of childbed fever": a short history of puerperal sepsis and its treatment. *Med J Aust.* 2002;177(11-12):668-71.
21. Balk RA, Bone RC. The septic syndrome. Definition and clinical implications. *Crit Care Clin.* 1989;5(1):1-8.
22. Prusakowski MK, Chen AP. Pediatric Sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(1):123-38.

23. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.
24. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020;46(Suppl 1):10-67.
25. Emr BM, Alcamo AM, Carcillo JA, Aneja RK, Mollen KP. Pediatric Sepsis Update: How Are Children Different? *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(2):176-83.
26. Schlapbach LJ, Kissoon N. Defining Pediatric Sepsis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):312-4.
27. Mathias B, Mira JC, Larson SD. Pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(3):380-7.
28. de Souza DC, Barreira ER, Faria LS. The Epidemiology of Sepsis in Childhood. *Shock*. 2017;47(1S Suppl 1):2-5.
29. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1147-57.
30. de Souza DC, Shieh HH, Barreira ER, Ventura AM, Bousso A, Troster EJ. Epidemiology of Sepsis in Children Admitted to PICUs in South America. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(8):727-34.
31. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis*. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7):686-93.
32. Wang Y, Sun B, Yue H, Lin X, Li B, Yang X, et al. An epidemiologic survey of pediatric sepsis in regional hospitals in China. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(9):814-20.

33. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Bareño-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(5):501-8.
34. Khan MR, Maheshwari PK, Masood K, Qamar FN, Haque AU. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary care PICU of Pakistan. *Indian J Pediatr*. 2012;79(11):1454-8.
35. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):259-72.
36. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(12):ofy313.
37. Burke JP. Infection control - a problem for patient safety. *N Engl J Med*. 2003;348(7):651-6.
38. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-54.
39. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Front Immunol*. 2018;9:2147.
40. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA, Decker BK, Yende S. Bacterial and Fungal Etiology of Sepsis in Children in the United States: Reconsidering Empiric Therapy. *Crit Care Med*. 2020;48(3):e192-e9.
41. Paul R. Recognition, Diagnostics, and Management of Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(6):1107-18.
42. Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2559-67.

43. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(8):Cd004879.
44. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet*. 2005;365(9461):773-80.
45. Wagner T. Bronchiolitis. *Pediatr Rev*. 2009;30(10):386-95; quiz 95.
46. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774-93.
47. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004;113(4):701-7.
48. Finelli L, Fiore A, Dhara R, Brammer L, Shay DK, Kamimoto L, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics*. 2008;122(4):805-11.
49. Belet N, Ciftçi E, Aysev D, Güriz H, Uysal Z, Taçyıldız N, et al. Invasive *Candida* infections in children: the clinical characteristics and species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* spp. *Turk J Pediatr*. 2011;53(5):489-98.
50. Almirante B, Rodríguez D, Cuenca-Estrella M, Almela M, Sanchez F, Ayats J, et al. Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2006;44(5):1681-5.
51. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozkaya G. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses*. 2008;51(3):248-57.
52. Rosanova MT, Paganini H, Bologna R, Lopardo H, Ensinck G. Risk factors for mortality caused by nontyphoidal *Salmonella* sp. in children. *Int J Infect Dis*. 2002;6(3):187-90.

53. Summer AP, Stauffer WM, Fischer PR. Pediatric malaria in the developing world. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16(2):105-15.
54. Gaines NN, Patel B, Williams EA, Cruz AT. Etiologies of septic shock in a pediatric emergency department population. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(11):1203-5.
55. Randolph AG, McCulloh RJ. Pediatric sepsis: important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence.* 2014;5(1):179-89.
56. Hilarius KWE, Skippen PW, Kissoon N. Early Recognition and Emergency Treatment of Sepsis and Septic Shock in Children. *Pediatr Emerg Care.* 2020;36(2):101-6.
57. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respir Med.* 2002;96 Suppl B:S1-7.
58. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997;112(1):235-43.
59. Tang BM, Huang SJ, McLean AS. Genome-wide transcription profiling of human sepsis: a systematic review. *Crit Care.* 2010;14(6):R237.
60. Tamayo E, Fernández A, Almansa R, Carrasco E, Heredia M, Lajo C, et al. Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock. *Eur Cytokine Netw.* 2011;22(2):82-7.
61. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16045.
62. Daix T, Guerin E, Tavernier E, Mercier E, Gissot V, Héroult O, et al. Multicentric Standardized Flow Cytometry Routine Assessment of Patients With Sepsis to Predict Clinical Worsening. *Chest.* 2018;154(3):617-27.
63. Cox LE, Walstein K, Völlger L, Reuner F, Bick A, Dötsch A, et al. Neutrophil extracellular trap formation and nuclease activity in septic patients. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):15.

64. Talbott GA, Sharar SR, Harlan JM, Winn RK. Leukocyte-endothelial interactions and organ injury: the role of adhesion molecules. *New Horiz.* 1994;2(4):545-54.
65. Livingston DH, Mosenthal AC, Deitch EA. Sepsis and multiple organ dysfunction syndrome: a clinical-mechanistic overview. *New Horiz.* 1995;3(2):257-66.
66. Jacobi J. Pathophysiology of sepsis. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59 Suppl 1:S3-8.
67. Levi M, ten Cate H, van der Poll T, van Deventer SJ. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Jama.* 1993;270(8):975-9.
68. Keyt BA, Baliga R, Sinclair AM, Carroll SF, Peterson MS. Structure, Function, and Therapeutic Use of IgM Antibodies. *Antibodies (Basel).* 2020;9(4).
69. Bermejo-Martin JF, Giamarellos-Bourboulis EJ. Endogenous immunoglobulins and sepsis: New perspectives for guiding replacement therapies. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46 Suppl 1:S25-8.
70. Hartl WH, Jauch KW. Metabolic self-destruction in critically ill patients: origins, mechanisms and therapeutic principles. *Nutrition.* 2014;30(3):261-7.
71. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2731-40.
72. Fink MP. Intestinal epithelial hyperpermeability: update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2003;9(2):143-51.
73. Schmid-Schönbein GW, Chang M. The autodigestion hypothesis for shock and multi-organ failure. *Ann Biomed Eng.* 2014;42(2):405-14.
74. Walley KR, Francis GA, Opal SM, Stein EA, Russell JA, Boyd JH. The Central Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 in Septic Pathogen Lipid Transport and Clearance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(11):1275-86.

75. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(5):509-17.
76. Prowle JR, Bellomo R. Sepsis-associated acute kidney injury: macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation. *Semin Nephrol*. 2015;35(1):64-74.
77. Jarczак D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:628302.
78. Ziaja M. Septic encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(10):383.
79. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med*. 2009;37(10 Suppl):S331-6.
80. Sharshar T, Carlier R, Bernard F, Guidoux C, Brouland JP, Nardi O, et al. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med*. 2007;33(5):798-806.
81. Schramm P, Klein KU, Falkenberg L, Berres M, Closhen D, Werhahn KJ, et al. Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium. *Crit Care*. 2012;16(5):R181.
82. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One*. 2014;9(2):e98819.
83. JS. G. Septic Shock. *Pediatr Med J* 2013;7(28–34).
84. Aneja RK, Carcillo JA. Differences between adult and pediatric septic shock. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77(10):986-92.
85. K. P. Sepsis and shock. *Nelson textbook of pediatrics 16th edition* ed2000. 747–51 p.
86. Lanziotti VS, Póvoa P, Soares M, Silva JR, Barbosa AP, Salluh JI. Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(4):472-82.

87. McWilliam S, Riordan A. How to use: C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010;95(2):55-8.
88. Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care*. 2003;3(1):3-13.
89. Salluh JI, Lisboa T. C-reactive protein in community-acquired sepsis: you can teach new tricks to an old dog. *Crit Care*. 2011;15(5):186.
90. Salluh JI, Nobre V, Pova P. Using procalcitonin to guide antimicrobial duration in sepsis: asking the same questions will not bring different answers. *Crit Care*. 2014;18(3):142.
91. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):426-35.
92. Pierce R, Bigham MT, Giuliano JS, Jr. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):292-8.
93. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2007;33(3):477-84.
94. Fioretto JR, Martin JG, Kurokawa CS, Carpi MF, Bonatto RC, de Moraes MA, et al. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein for early diagnosis of children with sepsis or septic shock. *Inflamm Res*. 2010;59(8):581-6.
95. England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of serum procalcitonin in evaluation of febrile infants: a meta-analysis of 2317 patients. *J Emerg Med*. 2014;47(6):682-8.
96. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, Leone C, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child*. 2006;91(2):117-20.

97. Hatzistilianou M, Rekliti A, Athanassiadou F, Catriu D. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukemia. *Inflamm Res*. 2010;59(5):339-47.
98. Reyna-Figueroa J, Lagunas-Martínez A, Martínez Matsumoto P, Madrid-Marina V. [Procalcitonin as a diagnostic biomarker of sepsis in children with cancer, fever and neutropenia: literature review]. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(1):46-52.
99. Zurek J, Vavrina M. Procalcitonin Biomarker Kinetics to Predict Multiorgan Dysfunction Syndrome in Children With Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Iran J Pediatr*. 2015;25(1):e324.
100. Huang SY, Tang RB, Chen SJ, Chung RL. Serum interleukin-6 level as a diagnostic test in children with sepsis. *J Chin Med Assoc*. 2003;66(9):523-7.
101. Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Müller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology*. 2005;146(6):2699-708.
102. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
103. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017;45(6):1061-93.
104. Stoner MJ, Goodman DG, Cohen DM, Fernandez SA, Hall MW. Rapid fluid resuscitation in pediatrics: testing the American College of Critical Care Medicine guideline. *Ann Emerg Med*. 2007;50(5):601-7.
105. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
106. Kristin M Arcara MMT. The Harriet Lane handbook 2012.

107. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52-e106.
108. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, Alpern ER, Lavelle J, Chilutti M, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med*. 2014;42(11):2409-17.
109. Aneja RK, Varughese-Aneja R, Vetterly CG, Carcillo JA. Antibiotic therapy in neonatal and pediatric septic shock. *Curr Infect Dis Rep*. 2011;13(5):433-41.
110. Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, Jefferson LS, Loftis LL. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(3):253-8.
111. Cooper BE. Review and update on inotropes and vasopressors. *AACN Adv Crit Care*. 2008;19(1):5-13; quiz 4-5.
112. Ventura AM, Shieh HH, Bousso A, Góes PF, de Cássia FOFI, de Souza DC, et al. Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. *Crit Care Med*. 2015;43(11):2292-302.
113. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, Bansal A, Nallasamy K. Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing Dopamine and Epinephrine in Pediatric Fluid-Refractory Hypotensive Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(11):e502-e12.
114. Ellender TJ, Skinner JC. The use of vasopressors and inotropes in the emergency medical treatment of shock. *Emerg Med Clin North Am*. 2008;26(3):759-86, ix.
115. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327.
116. Irazuzta J, Sullivan KJ, Garcia PC, Piva JP. Pharmacologic support of infants and children in septic shock. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2 Suppl):S36-45.

117. Nadel S. Severe pediatric sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(2):111-4.
118. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32(11 Suppl):S455-65.
119. Shapiro DS, Loiacono LA. Mean arterial pressure: therapeutic goals and pharmacologic support. *Crit Care Clin.* 2010;26(2):285-93, table of contents.
120. Irazuzta JE, Pretzlaff RK, Rowin ME. Amrinone in pediatric refractory septic shock: An open-label pharmacodynamic study. *Pediatr Crit Care Med.* 2001;2(1):24-8.
121. Carcillo JA. What's new in pediatric intensive care. *Crit Care Med.* 2006;34(9 Suppl):S183-90.
122. Rehberg S, Ertmer C, Vincent JL, Spiegel HU, Köhler G, Erren M, et al. Effects of combined arginine vasopressin and levosimendan on organ function in ovine septic shock. *Crit Care Med.* 2010;38(10):2016-23.
123. Papadopoulos G, Baikoussis NG, Tzimas P, Siminelakis SN, Karanikolas M. Intravenous levosimendan-norepinephrine combination during off-pump coronary artery bypass grafting in a hemodialysis patient with severe myocardial dysfunction. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:9.
124. Wehling M. Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol.* 1997;59:365-93.
125. Seri I, Evans J. Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13(2):116-23.
126. Munck A, Mendel DB, Smith LI, Orti E. Glucocorticoid receptors and actions. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(2 Pt 2):S2-10.
127. El-Nawawy A, Khater D, Omar H, Wali Y. Evaluation of Early Corticosteroid Therapy in Management of Pediatric Septic Shock in Pediatric Intensive Care Patients: A Randomized Clinical Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(2):155-9.

128. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358(2):111-24.
129. Jarczак D, Kluge S, Nierhaus A. Use of Intravenous Immunoglobulins in Sepsis Therapy-A Clinical View. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15).
130. Nierhaus A, Berlot G, Kindgen-Milles D, Müller E, Girardis M. Best-practice IgM- and IgA-enriched immunoglobulin use in patients with sepsis. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):132.
131. Wand S, Klages M, Kirbach C, Warszawska J, Meybohm P, Zacharowski K, et al. IgM-Enriched Immunoglobulin Attenuates Systemic Endotoxin Activity in Early Severe Sepsis: A Before-After Cohort Study. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160907.
132. Rieben R, Roos A, Muizert Y, Tinguely C, Gerritsen AF, Daha MR. 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):942-51.
133. Walpen AJ, Laumonier T, Aebi C, Mohacsi PJ, Rieben R. Immunoglobulin M-enriched intravenous immunoglobulin inhibits classical pathway complement activation, but not bactericidal activity of human serum. *Xenotransplantation.* 2004;11(2):141-8.
134. Nachbaur D, Herold M, Gächter A, Niederwieser D. Modulation of alloimmune response in vitro by an IgM-enriched immunoglobulin preparation (Pentaglobin). *Immunology.* 1998;94(2):279-83.
135. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
136. Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. *Am J Nephrol.* 2013;38(4):275-84.
137. Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Srisakandan S. Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With

- Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;67(9):1434-6.
138. Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL, Hohmann SF, Hennessy LV, Louras P, et al. Impact of Intravenous Immunoglobulin on Survival in Necrotizing Fasciitis With Vasopressor-Dependent Shock: A Propensity Score-Matched Analysis From 130 US Hospitals. *Clin Infect Dis*. 2017;64(7):877-85.
 139. Madsen MB, Lange T, Hjortrup PB, Perner A. Immunoglobulin for necrotising soft tissue infections (INSTINCT): protocol for a randomised trial. *Dan Med J*. 2016;63(7).
 140. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(9):1382-400.
 141. Aubier M, Viïres N, Syllie G, Mozes R, Roussos C. Respiratory muscle contribution to lactic acidosis in low cardiac output. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(4):648-52.
 142. Cheifetz IM. Invasive and noninvasive pediatric mechanical ventilation. *Respir Care*. 2003;48(4):442-53; discussion 53-8.
 143. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68.
 144. Guérin C, Beuret P, Constantin JM, Bellani G, Garcia-Olivares P, Roca O, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):22-37.
 145. Muñoz-Bonet JI, Flor-Macián EM, Brines J, Roselló-Millet PM, Cruz Llopis M, López-Prats JL, et al. Predictive factors for the outcome of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(6):675-80.
 146. James CS, Hallewell CP, James DP, Wade A, Mok QQ. Predicting the success of non-invasive ventilation in preventing intubation and re-intubation in the paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2011;37(12):1994-2001.

147. Wolfler A, Calderini E, Iannella E, Conti G, Biban P, Dolcini A, et al. Evolution of Noninvasive Mechanical Ventilation Use: A Cohort Study Among Italian PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5):418-27.
148. Abadesso C, Nunes P, Silvestre C, Matias E, Loureiro H, Almeida H. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure in children. *Pediatr Rep*. 2012;4(2):e16.
149. Dohna-Schwake C, Stehling F, Tschiedel E, Wallot M, Mellies U. Non-invasive ventilation on a pediatric intensive care unit: feasibility, efficacy, and predictors of success. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(11):1114-20.
150. Piastra M, De Luca D, Marzano L, Stival E, Genovese O, Pietrini D, et al. The number of failing organs predicts non-invasive ventilation failure in children with ALI/ARDS. *Intensive Care Med*. 2011;37(9):1510-6.
151. Yaman A, Kendirli T, Ödek Ç, Ateş C, Taşyapar N, Güneş M, et al. Efficacy of noninvasive mechanical ventilation in prevention of intubation and reintubation in the pediatric intensive care unit. *J Crit Care*. 2016;32:175-81.
152. Garcia PCR, Tonial CT, Piva JP. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96 Suppl 1:87-98.
153. Riera J, Argudo E, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Adults With Refractory Septic Shock. *Asaio j*. 2019;65(8):760-8.
154. Honoré PM, Jacobs R, Boer W, Joannes-Boyau O, De Regt J, De Waele E, et al. New insights regarding rationale, therapeutic target and dose of hemofiltration and hybrid therapies in septic acute kidney injury. *Blood Purif*. 2012;33(1-3):44-51.
155. Reeves JH. A review of plasma exchange in sepsis. *Blood Purif*. 2002;20(3):282-8.
156. Hadem J, Hafer C, Schneider AS, Wiesner O, Beutel G, Fuehner T, et al. Therapeutic plasma exchange as rescue therapy in severe sepsis and septic shock: retrospective observational single-centre study of 23 patients. *BMC Anesthesiol*. 2014;14:24.

157. Wiersema UF, Kim SW, Roxby D, Holt A. Therapeutic plasma exchange does not reduce vasopressor requirement in severe acute liver failure: a retrospective case series. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:30.
158. Rimmer E, Houston BL, Kumar A, Abou-Setta AM, Friesen C, Marshall JC, 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):699.
159. Stegmayr BG. Apheresis as therapy for patients with severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome. *Ther Apher.* 2001;5(2):123-7.
160. Lambermont B, Delanaye P, Dogné JM, Ghuysen A, Janssen N, Dubois B, et al. Large-pore membrane hemofiltration increases cytokine clearance and improves right ventricular-vascular coupling during endotoxic shock in pigs. *Artif Organs.* 2006;30(7):560-4.
161. Lambermont B, Kolh P, Ghuysen A, Moonen M, Morimont P, Gérard P, et al. Effect of hemodiafiltration on pulmonary hemodynamics in endotoxic shock. *Artif Organs.* 2003;27(12):1128-33.
162. Putzu A, Schorer R, Lopez-Delgado JC, Cassina T, Landoni G. Blood Purification and Mortality in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Anesthesiology.* 2019;131(3):580-93.
163. David S, Bode C, Putensen C, Welte T, Stahl K. Adjuvant therapeutic plasma exchange in septic shock. *Intensive Care Med.* 2021;47(3):352-4.
164. Gulla KM, Sachdev A, Gupta D, Gupta N, Anand K, Pruthi PK. Continuous renal replacement therapy in children with severe sepsis and multiorgan dysfunction - A pilot study on timing of initiation. *Indian J Crit Care Med.* 2015;19(10):613-7.
165. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med.* 1988;16(11):1110-6.
166. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med.* 1996;24(5):743-52.

167. Jacobs A, Flechet M, Vanhorebeek I, Verstraete S, Ingels C, Casaer MP, et al. Performance of Pediatric Mortality Prediction Scores for PICU Mortality and 90-Day Mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(2):113-9.
168. Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. Paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score. *Lancet*. 2006;367(9514):897; author reply 900-2.
169. Bilan N, Galehgalab BA, Emadaddin A, Shiva S. Risk of mortality in pediatric intensive care unit, assessed by PRISM-III. *Pak J Biol Sci*. 2009;12(6):480-5.
170. Gemke RJ, van Vught J. Scoring systems in pediatric intensive care: PRISM III versus PIM. *Intensive Care Med*. 2002;28(2):204-7.
171. Patel MD, Mariano K, Dunbar T, Cornell TT, Pun R, Haileselassie B. Cardiac Dysfunction Identified by Strain Echocardiography Is Associated With Illness Severity in Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(4):e192-e9.
172. Civetta JM. The inverse relationship between cost and survival. *J Surg Res*. 1973;14(3):265-9.
173. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981;9(8):591-7.
174. Yeh TS, Pollack MM, Ruttimann UE, Holbrook PR, Fields AI. Validation of a physiologic stability index for use in critically ill infants and children. *Pediatr Res*. 1984;18(5):445-51.
175. Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med*. 1997;23(2):201-7.
176. Dragsted L, Jørgensen J, Jensen NH, Bönsing E, Jacobsen E, Knaus WA, et al. Interhospital comparisons of patient outcome from intensive care: importance of lead-time bias. *Crit Care Med*. 1989;17(5):418-22.

177. Sankar J, Gulla KM, Kumar UV, Lodha R, Kabra SK. Comparison of Outcomes using Pediatric Index of Mortality (PIM) -3 and PIM-2 Models in a Pediatric Intensive Care Unit. *Indian Pediatr*. 2018;55(11):972-4.
178. Wolfler A, Osello R, Gualino J, Calderini E, Vigna G, Santuz P, et al. The Importance of Mortality Risk Assessment: Validation of the Pediatric Index of Mortality 3 Score. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(3):251-6.
179. Kaur A, Kaur G, Dhir SK, Rai S, Sethi A, Brar A, et al. Pediatric Risk of Mortality III Score - Predictor of Mortality and Hospital Stay in Pediatric Intensive Care Unit. *J Emerg Trauma Shock*. 2020;13(2):146-50.
180. Martha VF, Garcia PC, Piva JP, Einloft PR, Bruno F, Rampon V. [Comparison of two prognostic scores (PRISM and PIM) at a pediatric intensive care unit]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(3):259-64.
181. Costa GA, Delgado AF, Ferraro A, Okay TS. Application of the pediatric risk of mortality (PRISM) score and determination of mortality risk factors in a tertiary pediatric intensive care unit. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(11):1087-92.
182. Mohamed El-Mashad G, Said El-Mekkawy M, Helmy Zayan M. [Paediatric sequential organ failure assessment (pSOFA) score: A new mortality prediction score in the paediatric intensive care unit]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;92(5):277-85.
183. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Gauvin F, Grandbastien B, Nam TV, et al. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies. *Med Decis Making*. 1999;19(4):399-410.
184. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1761-73.
185. Mathews S, Rajan A, Soans S. Prognostic value of rise in neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) in predicting the mortality in paediatric intensive care. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2019;6.

186. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2018;44(2):179-88.
187. Leteurtre S, Duhamel A, Deken V, Lacroix J, Leclerc F. Daily estimation of the severity of organ dysfunctions in critically ill children by using the PELOD-2 score. *Crit Care.* 2015;19(1):324.
188. Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):844-54.
189. Koziol JA, Hacke W. Multivariate data reduction by principal components, with application to neurological scoring instruments. *J Neurol.* 1990;237(8):461-4.
190. Brown JB, Forsythe RM, Stassen NA, Peitzman AB, Billiar TR, Sperry JL, et al. Evidence-based improvement of the National Trauma Triage Protocol: The Glasgow Coma Scale versus Glasgow Coma Scale motor subscale. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77(1):95-102; discussion 1-2.
191. Wijdevicks EF, Rabinstein AA, Bamlet WR, Mandrekar JN. FOUR score and Glasgow Coma Scale in predicting outcome of comatose patients: a pooled analysis. *Neurology.* 2011;77(1):84-5.
192. Fischer M, Rüegg S, Czaplinski A, Strohmeier M, Lehmann A, Tschan F, et al. Inter-rater reliability of the Full Outline of UnResponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(2):R64.
193. Lalitha AV, Satish JK, Reddy M, Ghosh S, George J, Pujari C. Sequential Organ Failure Assessment Score As a Predictor of Outcome in Sepsis in Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Intensive Care.* 2021;10(2):110-7.
194. Arts DG, de Keizer NF, Vroom MB, de Jonge E. Reliability and accuracy of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoring. *Crit Care Med.* 2005;33(9):1988-93.

195. Matics TJ, Pinto NP, Sanchez-Pinto LN. Association of Organ Dysfunction Scores and Functional Outcomes Following Pediatric Critical Illness. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(8):722-7.
196. Wu Z, Liang Y, Li Z, Liu G, Zheng J, Zuo Y, et al. Accuracy Comparison Between Age-Adapted SOFA and SIRS in Predicting in-Hospital Mortality of Infected Children at China's PICU. *Shock*. 2019;52(3):347-52.
197. Bateman RM, Sharpe MD, Jagger JE, Ellis CG, Solé-Violán J, López-Rodríguez M, et al. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine : Brussels, Belgium. 15-18 March 2016. *Crit Care*. 2016;20(Suppl 2):94.
198. Chkhaidze MG, Kheladze ZS, Pruidze DR, Abelashvili DI, Gvetadze PR. [Comparison of PIM and SOFA scoring systems for mortality risk prognosis in critically ill children with sepsis]. *Georgian Med News*. 2006(131):66-8.
199. Sun J, Li J, Wu D, Deng F. Accuracy of SIRS, age-adapted pSOFA, and quick SOFA scoring systems for predicting outcomes in paediatric patients with sepsis: a meta-analysis. *Pediatr Neonatol*. 2021.
200. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, 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):707-10.
201. Cullen DJ, Chernow B. Predicting outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1994;22(9):1345-8.
202. Kajdacsy-Balla Amaral AC, Andrade FM, Moreno R, Artigas A, Cantraine F, Vincent JL. Use of the sequential organ failure assessment score as a severity score. *Intensive Care Med*. 2005;31(2):243-9.
203. Musick MA, Loftis LL, Kennedy CE. Comparing Vasoactive-Inotropic Score Reporting Strategies in the PICU Relative to Mortality Risk. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(12):1130-6.

204. Belletti A, Lerosé CC, Zangrillo A, Landoni G. Vasoactive-Inotropic Score: Evolution, Clinical Utility, and Pitfalls. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(10):3067-77.
205. Pollack MM. Why Is the Vasoactive-Inotrope Score Like an IV Pole? *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(12):1172-3.
206. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(2):234-8.
207. Davidson J, Tong S, Hancock H, Hauck A, da Cruz E, Kaufman J. Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med*. 2012;38(7):1184-90.
208. Haque A, Siddiqui NR, Munir O, Saleem S, Mian A. Association between vasoactive-inotropic score and mortality in pediatric septic shock. *Indian Pediatr*. 2015;52(4):311-3.
209. Kawai Y, Cornell TT, Cooley EG, Beckman CN, Baldridge PK, Mottes TA, 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):366-74.
210. Kallekkattu D, Rameshkumar R, Chidambaram M, Krishnamurthy K, Selvan T, Mahadevan S. Threshold of Inotropic Score and Vasoactive-Inotropic Score for Predicting Mortality in Pediatric Septic Shock. *Indian J Pediatr*. 2021:1-6.
211. Irschik S, Veljkovic J, Golej J, Schlager G, Brandt JB, Krall C, et al. Pediatric Simplified Acute Physiology Score II: Establishment of a New, Repeatable Pediatric Mortality Risk Assessment Score. *Front Pediatr*. 2021;9:757822.
212. Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, Moyano S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther*. 2017;34(11):2393-411.
213. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *Jama*. 1994;271(3):226-33.

214. Vincent JL, Bihari D. Sepsis, severe sepsis or sepsis syndrome: need for clarification. *Intensive Care Med.* 1992;18(5):255-7.
215. Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Cotting J, Gottesman R, et al. Daily estimation of the severity of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children. *Cmaj.* 2010;182(11):1181-7.
216. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama.* 2001;286(14):1754-8.
217. Song J, Cho H, Park DW, Moon S, Kim JY, Ahn S, et al. Vasoactive-Inotropic Score as an Early Predictor of Mortality in Adult Patients with Sepsis. *J Clin Med.* 2021;10(3).
218. Tan B, Wong JJ, Sultana R, Koh J, Jit M, Mok YH, et al. Global Case-Fatality Rates in Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019;173(4):352-62.
219. Typpo K, Watson RS, Bennett TD, Farris RWD, Spaeder MC, Petersen NJ. Outcomes of Day 1 Multiple Organ Dysfunction Syndrome in the PICU. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(10):914-22.
220. Pudjiadi AH, Pramesti DL, Pardede SO, Djer MM, Rohsiswatmo R, Kaswandani N. Validation of the vasoactive-inotropic score in predicting pediatric septic shock mortality: A retrospective cohort study. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2021;11(3):117-22.
221. Wulandari A, Pudjiastuti P, Martuti S. Severe sepsis criteria, PELOD-2, and pSOFA as predictors of mortality in critically ill children with sepsis. *Paediatrica Indonesiana.* 2019;59.
222. Mianling Z, Yuge H, Tufeng L, Lu X, Ting T, Miaofen L, et al. Performance of the Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score in Assessing the Prognosis of Children with Sepsis in A PICU of A Developing Country: A Single-Center Retrospective Observational Study. *Iranian Journal of Pediatrics.* 2019;In Press.

