

Çocuklarda Sepsis ve septik şok yönetimi

Prof Dr Erdal İnce

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Milli Pediatri Kongresi ANTALYA, 2016

Sepsis - septik Şok yönetimi

1. ERKEN TANI
2. ERKEN TEDAVİ
3. DOĞRU TEDAVİ

Erken tanı neden önemli ?

Erken tanı ne demek?

MORTALİTE	
ŞOK YOK	ŞOK VAR
Genel mortalite: %4	Septik şok: % 13-34
Toplum kökenli: %2	Çoklu Organ yetmezliği: ≥ 4: %100
Hastane kaynaklı: %8	

Hartman ME, et al. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis*. Pediatr Crit Care Med 2013; 14:686.

Ruth A, et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. Pediatr Crit Care Med 2014; 15:828.

Balamuth F, et al. Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. Pediatr Crit Care Med 2014; 15:798.

Watson RS, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:695.

Odetola FO, et al. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. Pediatrics 2007; 119:487.

Sepsis erken tanı nasıl konur?

Erken tanı fazla şüpheli olmayı gerektirir

- Risk gruplarını bilme
- Erken dönem bulgularını tanıma

Sepsis risk grupları nelerdir?

3 yaşından küçük ateşli bebekler

Yoğun bakım hastaları

Girişim yapılmış hastalar

- İntravasküler kateter , idrar kateteri, drenaj kateteri
- Entübasyon ve MV
- Büyük cerrahi

Altta yatan hastalığı olan hastalar

İmmün baskılanması olan hastalar

- Ağır malnütrisyon
- Nötropeni ve malign hastalıklar
- Doğumsal veya kazanılmış immün yetersizlikler
- Transplantasyon hastaları
- Orak hücre anomalisi/splenektomi
- HIV

Anomali varlığı

- Doğumsal kalp hastalıkları
- Genitoüriner anomali
- Nörolojik sorunlar, Yutma disfonksiyonu
- GIS anomalileri

Travma

- Yanık hastaları
- Ciddi travma

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan hastalar

Sepsis sıklığı, ABD

Yaş	1000 Çocuk/Yıl
< 1ay	9,7
1-12 ay	2,25
1-18 yaş	02,3-0,52
TÜM YAŞLAR	0,9

•Watson RS, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Mar 1;167(5):695-701.

•Hartman ME, et al. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. Pediatr Crit Care Med 2013; 14:686.

•Ruth A, et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. Pediatr Crit Care Med 2014; 15:828.0

Erken dönem klinik bulguları nedir?

I. YAKINMA ve FİZİK MUAYENE

- Ateş
- Normal durumuna akut değişiklik
 - İyi görünmeyen (toksik) çocuk
 - Huzursuzluk, keyifsiz, aşırı ağlama
 - Etrafa ilginin kaybı
 - Uykuya eğilim, baygın
 - Halsizlik, fiziksel aktivite azalması, kendini bırakma
- Taşikardi
- Beslenmeye isteksizlik ve kusma
- Takipne
- Sıçrayıcı nabız (sıcak şok fazı)
- Cilt renginde değişim
- Döküntü

FOKAL ENFEKSİYON VE ALTTA YATAN HASTALIK/DURUMA AİT BULGULAR

- Pnömoni
- Dehidratasyon
- Menenjit
- Yumuşak doku enfeksiyonu
- Akut piyelonefrit
- Akut batın
- Toksik Şok Sendromu
- Vs....

Döküntü



Ektima gangrenoza



ABHS sepsisi: streptokoksik TSS



Meningokoksemi



Erken dönemde tanı almaz ise sonraki bulgular nelerdir?

I. Septik şok bulguları



II. Organ yetmezliği bulguları

- Bilinç bozuklu derinleşir - konvülsiyon
- Solunum sıkıntısı ve solunum yetmezliği (ARDS)
- Oligo-anüri
- Hepatomegali - sarılık
- Kanama ve gangrenler

Septik şok tanısı nasıl yapılır?

[vital bulguların değişimi + periferik dolaşım bozukluğu bulguları]

VİTAL BULGULADA DEğİŞİM

- Bilinç/davranış bozukluğu
- PERSİSTANT taşikardi
- Takipne
- Hipotansiyon (geç dönem) ±

PERİFERİK DOLAŞIM BOZUKLUğU SOğUK ŞOK

- KDZ uzama: >2 sn
- Filiform nabız, Santral perifer nabız farkı
- Uçlar soğuk, mor, terli
- İdrar miktarında azalma

PERİFERİK DOLAŞIM BOZUKLUğU SICAK ŞOK

- KDZ kısalma: < 1 sn
- Sıçrayıcı nabız
- Uçlar sıcak, kırmızı, kuru
- İdrar miktarında azalma

!!!!!!! Çocuklarda Hipotansiyon dolaşımın yetmezliğinin değerlendirilmesinde
güvenilmez ve geç dönemde ortaya çıkan bir bulgudur !!!!!!!!

Sepsis ve septik şok tanısı klinik bulgular ile konur.

Laboratuvar:

(tanıyı destekleme, komplikasyonları saptama/izleme, hastalık ağırlık derecesini belirleme ve tedaviyi yönlendirme)

Bakteriyolojik incelemeler

- Kan kültürü: üreme oranı: (%40-75)
- Diğer kültürler: enfeksiyon olasılı olan her yerden kültür alınmalıdır
 - İdrar kültürü
 - Dışkı kültürü: ishal varsa
 - Boğaz kültürü: klinik bulgu varsa
 - Vücut sıvıları kültürü: klinik – radyolojik bulgu varsa
 - BAL
- Serolojik incelemeler
- Antijen saptama
- PCR

Bakteriyolojik olmayan incelemeler

- Tam kan sayımı:
- Kan şekeri: ACİL !!!!!
- Arter kan gazları:
- Kan laktik asit düzeyi:
- Tam idrar incelemesi:
- Serum elektrolitleri: Na, K, Ca, iCa, Mg, fosfor,
- BUN, kreatinin
- ALT/AST, bilirubin:
- Biyokimyasal incelemeler:
- Kanama testleri: PT ve PTT, fibrinojen, D-dimer
- Kan grubu saptanması:
- Akciğer grafisi:
- Akut faz yanıtı: CRP, PCT
-
- BOS incelemesi: (gerekli hastalarda)
- Klinik duruma göre ek incelemeler ve görüntülemeler: fokal odak aranması

Kan laktik asit düzeyinin önemi ?

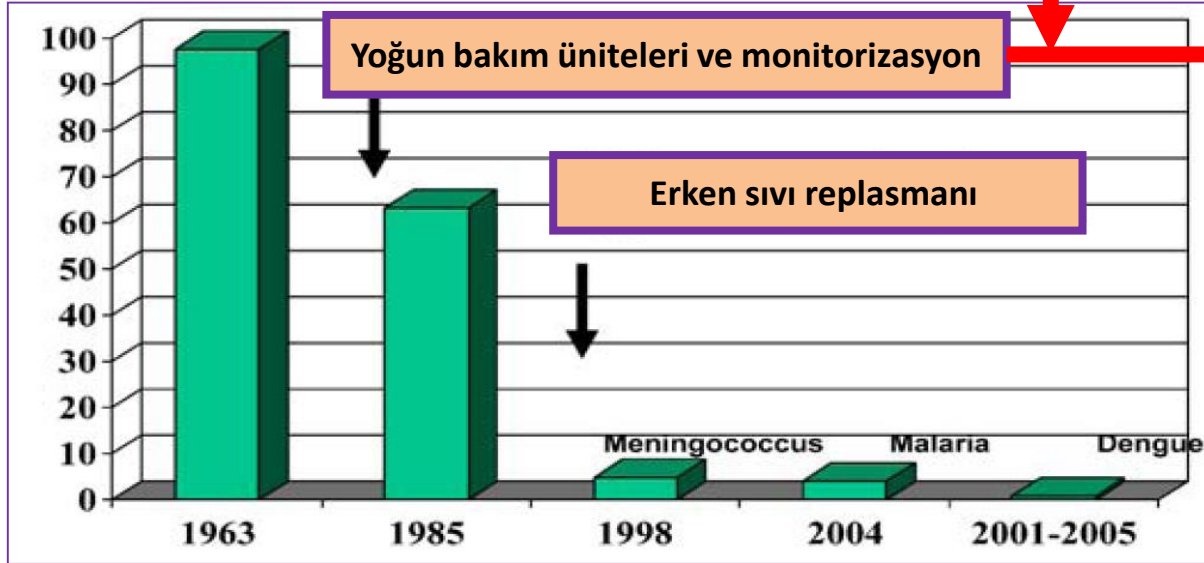
- Dolaşım yetmezliğinin varlığını saptamak ve ağırlığını belirlemek
- Tedaviye yanıtı izlemek
- SEPSİS TANISININ RUTİN BİR İNCELEMESİDİR
- Arter kanı **LAKTİK ASİT : > 4 mmol/L şok durumunun bir göstergesidir**

- Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, et al. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. Crit Care 2008; 12:R160.
- Scott HF, Donoghue AJ, Gaieski DF, et al. The utility of early lactate testing in undifferentiated pediatric systemic inflammatory response syndrome. Acad Emerg Med 2012; 19:1276.

SEPSİS TEDAVİSİ

Sepsis mortalitesi son 50 yılda azalmıştır (Patogenez giderek daha iyi anlaşıldı)

	1960	1970	1980	1990	2000
Mortalite	%97	%60	%30	%14	%2-8 (4)
		•Antibiyotik	•Acil ve Yoğun bakım	•Tedavi rehberleri • Sıvı tedavisi • KVS ilaçlar • Erken mekanik ventilasyon	•Hedef gözetimli tedavi •Organ destek tedavileri



Sepsis ve septik şok daima yoğun bakım ünitesi olan bir yerde izlenmelidir

Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 2007; 119:487.

Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:695.

Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003; 112:793.

Weiss SL, Parker B, Bullock ME, et al. Defining pediatric sepsis by different criteria: discrepancies in populations and implications for clinical practice. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:e219.

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; 13:501.

Carcillo JA. What's new in pediatric intensive care? *Crit Care Med*. 2006;34:S183-90

Sepsis veya şüphesi olan bir hasta için izlenme koşulları uygun değilse

- 1. Hava yolu açıklığı sağla**
- 2. Oksijen**
- 3. Sıvı**
- 4. İV antibiyotik**

**Gözetimli olarak
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ OLAN BİR MERKEZE
SEVK ET**

Erken dönemde uygun sevk ve acil servis tedavisinin önemi nedir?

Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery

R Booy, P Habibi, S Nadel, C de Munter, J Britto, A Morrison, M Levin, and the Meningococcal Research Group

Meningokoksemi

- 1993 mortalite %23
- 1997 mortalite %2

Abstract

Background and aims—The case fatality rate from meningococcal disease (MD) has remained relatively unchanged in the post antibiotic era, with 20–50% of patients who develop shock still dying. In 1992 a new paediatric intensive care unit (PICU) specialising in MD was opened. Educational information was disseminated to local hospitals, and a specialist transport service was established which delivered mobile intensive care. The influence of these changes on mortality of children with MD was investigated.

Methods—A total of 331 consecutive children with meningococcal disease admitted to the PICU between 1992 and 1997 were studied. Severity of the disease on admission was assessed using the paediatric risk of mortality (PRISM) score. Logistic regression analysis was used to correct for clinical severity, age, and sex; death was the outcome, and year of admission, a temporal trend variable, was the primary exposure.

Results—The case fatality rate fell year on year (from 23% in 1992/93 to 2% in 1997) despite disease severity remaining largely unchanged. After adjustment for age, sex, and disease severity, the overall estimate for improvement in the odds of death was 59% per year (odds ratio for the yearly trend 0.41).

Conclusions—A significant improvement in outcome for children admitted with MD to a PICU has occurred in association with improvements in initial management of patients with MD at referring hospitals, use of a mobile intensive care service, and centralisation of care in a specialist unit.

(*Arch Dis Child* 2001;85:386–390)

Çocuklarda sepsis- septik şok hemodinamik destek tedavisi rehberleri

Special Article

Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock*

Joseph A. Carcillo, MD; Alan I. Fields, MD; Task Force Committee Members

2002

Pediatric Special Article

Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine*

2007

Joe Brierley, MD; Joseph A. Carcillo, MD; Karen Choong, MD; Tim Cornell, MD; Allan DeCaen, MD; Andreas Deymann, MD; Allan Doctor, MD; Alan Davis, MD; John Duff, MD; Marc-Andre Dugas, MD; Alan Duncan, MD; Barry Evans, MD; Jonathan Feldman, MD; Kathryn Felmet, MD; Gene Fisher, MD; Lorry Frankel, MD; Howard Jeffries, MD; Bruce Greenwald, MD; Juan Gutierrez, MD; Mark Hall, MD; Yong Y. Han, MD; James Hanson, MD; Jan Hazelzet, MD; Lynn Herman, MD; Jane Kiff, MD; Niranjana Kissoon, MD; Alexander Kon, MD; Jose Irazusta, MD; John Lin, MD; Angle Lorts, MD; Michelle Mariscalco, MD; Renuka Mehta, MD; Simon Nadel, MD; Trung Nguyen, MD; Carol Nicholson, MD; Mark Peters, MD; Regina Okhuysen-Cawley, MD; Tom Poulton, MD; Monica Relves, MD; Agustin Rodriguez, MD; Ranna Rozenfeld, MD; Eduardo Schnitzler, MD; Tom Shanley, MD; Sara Skacke, MD; Peter Skippen, MD; Adalberto Torres, MD; Bettina von Dessauer, MD; Jack Weingarten, MD; Timothy Yeh, MD; Arno Zaritsky, MD; Bonnie Stojadinovic, MD; Jerry Zimmerman, MD; Aaron Zuckerberg, MD

Special Article

Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008

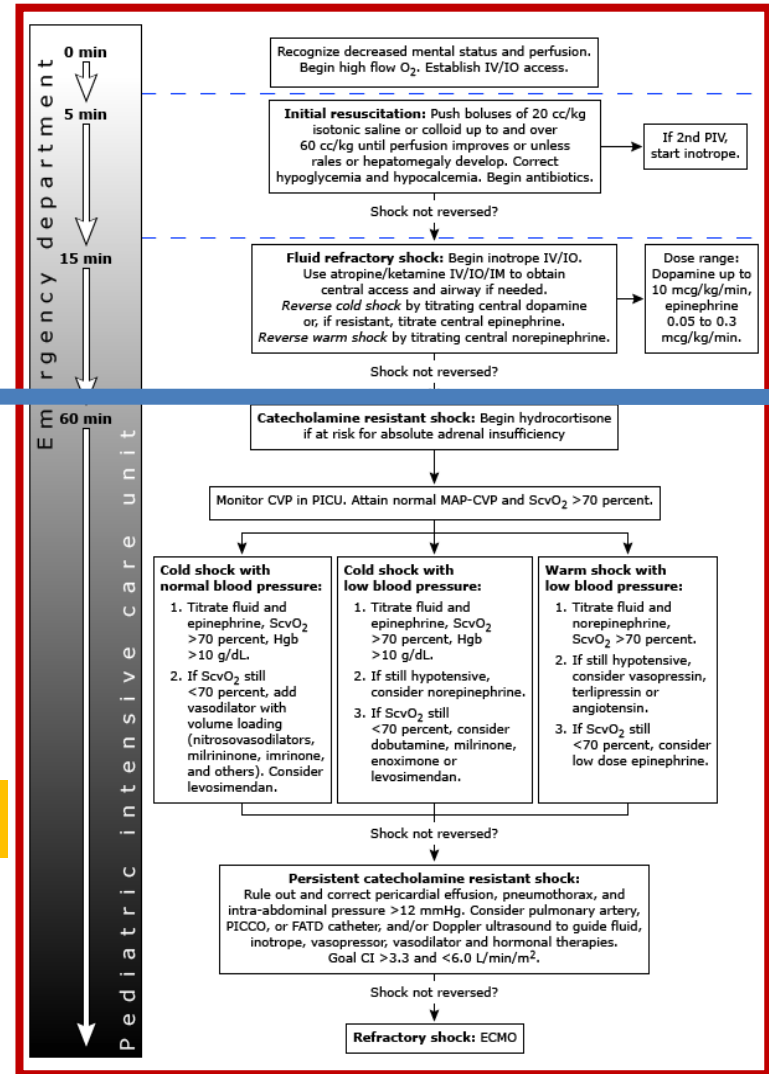
2008

R. Phillip Dellinger, MD; Mitchell M. Levy, MD; Jean M. Carlet, MD; Julian Bion, MD; Margaret M. Parker, MD; Roman Jaeschke, MD; Konrad Reinhart, MD; Derek C. Angus, MD, MPH; Christian Brun-Buisson, MD; Richard Beale, MD; Thierry Calandra, MD, PhD; Jean-Francois Dhainaut, MD; Hervig Gerlach, MD; Maureen Harvey, RN; John J. Marini, MD; John Marshall, MD; Marco Ranieri, MD; Graham Ramsay, MD; Jonathan Sevransky, MD; B. Taylor Thompson, MD; Sean Townsend, MD; Jeffrey S. Vender, MD; Janice L. Zimmerman, MD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

2012

R. Phillip Dellinger, MD¹; Mitchell M. Levy, MD²; Andrew Rhodes, MB BS³; Djillali Annane, MD⁴; Hervig Gerlach, MD, PhD⁵; Steven M. Opal, MD⁶; Jonathan E. Sevransky, MD⁷; Charles L. Sprung, MD⁸; Ivor S. Douglas, MD⁹; Roman Jaeschke, MD¹⁰; Tiffany M. Osborn, MD, MPH¹¹; Mark E. Nunnally, MD¹²; Sean R. Townsend, MD¹³; Konrad Reinhart, MD¹⁴; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS¹⁵; Derek C. Angus, MD, MPH¹⁶; Clifford S. Deutschman, MD, MS¹⁷; Flavia R. Machado, MD, PhD¹⁸; Gordon D. Rubenfeld, MD¹⁹; Steven A. Webb, MB BS, PhD²⁰; Richard J. Beale, MB BS²¹; Jean-Louis Vincent, MD, PhD²²; Rui Moreno, MD, PhD²³; and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup*



Tedavi rehberleri: Septik şok tedavi

ANTİMİKROBİAL TEDAVİ +

- I. ERKEN dönemde yüksek oksijen
- II. ERKEN yüksek hacim sıvı
- III. ERKEN inotrop ± vazopressör
- IV. ERKEN mekanik ventilasyon
- V. riskli hastalarda hidrokortizon

AMAÇ

şok ve vital organ fonksiyonlarını ilk saatlerde (ilk 6 saat) agresif bir tedavi ile normale döndürmek

1. Mental durumun düzelmesi
2. Kalp hızının giderek azalması
3. Periferik ve merkezi nabız farkının düzelmesi
4. Ekstremitelerin ısınması
5. Kapiller dolun zamanı (< 2 sn)
6. İdrar çıkış hızı (> 1ml/kg/saat veya >40 cc/saat))
7. Kan basıncının normal olması (<1 ay: 60 mmHg, 1 ay-10 yaş: >2 x yaş+70 mmHg, > 10 yaş: >90 mmHg)
8. Metabolik asidozun düzelmesi ve Laktad düzeyinde düşme (<4 mmol/l veya her saat %10 azalma)
9. Vena kava süperior O₂ SAT >%70

ERKEN VE HEDEF GÖZETİMLİ TEDAVİ

MONİTÖRİZASYON İLE AMAÇLANMIŞ FİZYOLOJİK PARAMETRELERE ULAŞMAK İÇİN GEREKİRSE SIVI VE İNOTROP VAZOPRESSÖR TEDAVİNİN DÜZENLENMESİ

Tedavi rehberleri: tedavi standardiasyonu

Tedavi rehberine uyum: mortalitede belirgin azalma sağlıyor

- de Oliveira CF, et al.. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008; 34:1065.
- Booy R, et al. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 2001; 85:386.
- Maat M, et al. Improved survival of children with sepsis and purpura: effects of age, gender, and era. *Crit Care* 2007; 11:R112.
- Cruz AT, et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 2011; 127:e758.
- Paul R, et al. Improving adherence to PALS septic shock guidelines. *Pediatrics* 2014; 133:e1358.

Early Reversal of Pediatric-Neonatal Septic Shock by Community Physicians Is Associated With Improved Outcome

Yong Y. Han, MD*§; Joseph A. Carcillo, MD*‡§; Michelle A. Dragotta, RN§; Debra M. Bills, RN§; R. Scott Watson, MD, MPH*‡§; Mark E. Westerman, RT§; and Richard A. Orr, MD*‡§

ABSTRACT. *Objective.* Experimental and clinical studies of septic shock support the concept that early resuscitation with fluid and inotropic therapies improves survival in a time-dependent manner. The new *American College of Critical Care Medicine-Pediatric Advanced Life*

mote ACCM-PALS recommended rapid, stepwise escalations in fluid as well as inotropic therapies may have value in improving outcomes in these children. Pediatrics 2003;112:793-799; *fluid resuscitation, inotropes, interfacility transport, hydrocortisone.*

•Uygun tedavi verilmediği her saat mortalite 1,5 kat artıyor

•Dolaşım bozukluğunun sürdüğü her saat için mortalite 2,3 kat artıyor

Yoğun Bakım ve Monitörizasyon

• BAŞLANGIÇ MONİTORİZASYONU

– Klinik parametreler

- Bilinç
- Nabız vurusu
- Cilt ısı
- Deri rengi
- KDZ

– Monitor parametreleri

- Kalp hızı
- SS hızı
- Kan basıncı (non invaziv)
- O2 sat
- Isı

– Aldığı çıkardığı: İdrar çıkış hızı

– Kan laktad ve kan gazı

- Başlangıç sıvı ve katekolamin tedavisi ile dolaşım bozukluğu düzelmeyen hastalarda;

• İNVAZİV MONİTORİZASYON

– İnterarteriyel kateterizasyon:

- Basınç ölçümü
- Arter kanı örnekleme

– Santral venöz kateterizasyon

- Güvenli damar yolu
- Katekolamin infüzyonu
- CVP ölçümü
- Santral venöz oksijen saturasyonu izlemi

Sepsis - Septik şok tedavisi basamakları

I. Antimikrobiale tedavi

- Antibiyotik tedavi
- Fokal odağın tedavisi



II. Destek tedavisi (şok: var mı? yok mu?)

- Hava yolu açılması ve Oksijen

II

- Sıvı (dolaşımın durumuna göre miktarı ayarlanır)

III

- İnotrop/vazopressör (şok olan hastalarda)
- Riskli hastalarda hidrokortizon

IV

- Metabolik bozuklukların düzeltilmesi
- Anemi varsa düzeltilmesi
- DIC varsa tedavisi
- Organ yetmezliği gelişirse tedavisi

V

Antimikrobyal tedavi

1. İlaç
2. Fokal odağın ortadan kaldırılması

Sepsis - Etkenler

- **Toplum kaynaklı**
- **Hastane kaynaklı (sağlık bakımı ile ilişkili)**

Toplum kaynaklı sepsis etkenleri

0 - 30 gün	30 - 90 gün	3 ay- 5 yaş	> 5 yaş -18 yaş
Gram (-) enterik basiller (<i>E.coli</i> , <i>K.pneumonia</i>) <i>Group B streptococcus</i> <i>Listeria monocytogenes</i>			
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>S. aureus</i> <i>Haemophilus influenzae tip b</i>		<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>S. aureus</i>
Sporadik ve daha az sıklıkta görülen etkenler A grubu streptokok Salmonella grubu bakteriler Gram (-) enterik basiller: <i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i>			

AŞILAMA:

Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae tip b
Meningokok

bu etkenlere bağlı sepsis sıklığı azalacaktır

Hastane kaynaklı sepsis etkenleri

(hastanın bulunduğu üniteye ve altta yatan hastalığa göre değişir)

TÜM ÇOCUKLUK YAŞ GRUBU

Etken grubu	Etken	Direnç	Risk grupları
Gram (+) bakteriler	Koagulaz negatif stafilokok	MRKNS	İntravasküler kateter
	<i>S.aureus</i>	MRSA	İntravasküler kateter Yanık
	Enterokok türleri	VRE	Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
	Alfa hemolitik streptokok	Beta-laktam direnci	Nötropeni-Mukozit
Gram (-) bakteriler	<i>K. pneumoniae</i>	ESBL Karbapenemaz	İntravasküler kateter Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı Girişim yapılmış Yoğun bakımda yatma Nötropeni Yanık Travma
	<i>E. coli</i>		
	Enterobakter türleri	Karbapenem direnci	
	<i>P. aeruginosa</i>		
	Acinetobacter türleri	Pan-drug direnç	
	Serratia türleri	Beta-laktam direnci	
	<i>S. maltophilia</i>	Beta-laktam direnci	
	Citrobacter	Beta-laktam direnci	
Mantarlar	Candiada türleri	Azol direnci	Uzun süreli nötropeni
	Küf mantarları		

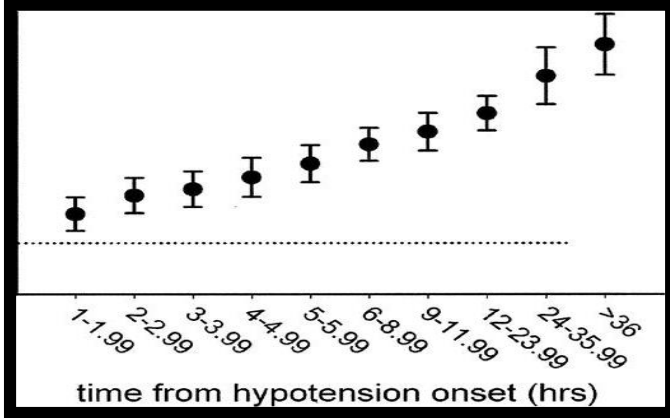


Uygun tedavinin gecikmesi
İkinci derece etkili ilaç kullanımı

Enfeksiyon izlemi (sürveyans)

Antibiyotik tedavisi intravenöz (veya IO) ve en kısa sürede başlanmalıdır

Ölüm oranındaki artış
(%95 güven aralığında)



**Etkin antibiyotik tedavisinin
başlanma süresi ile mortalite
riskindeki değişim: her 1 saatlik
gecikme %8 mortalite artışı**

KumarA, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006; 34: 1589-96

TABLE 6. PICU Mortality: Sepsis Recognition to First Appropriate Antimicrobial Administration^a

Time to Initial Antibiotics (hr)	No. of Patients	% Mortality	% Difference	Unadjusted OR	95% CI
≤ 1	16	13	-1	0.98	0.20-4.78
> 1	114	12			
≤ 2	43	7	8	2.34	0.63-8.71
> 2	87	15			
≤ 3	66	6	13	3.58	1.09-11.76
> 3	64	19			
≤ 4	78	8	11	2.86	0.97-8.42
> 4	52	19			

OR = odds ratio.

^aFor 101 (78%) of patients, the initial antimicrobial agent was appropriate based on either culture sensitivities or recommended empiric therapy.



Crit Care Med 2014; 42:2409.

Delayed Antimicrobial Therapy Increases Mortality and Organ Dysfunction Duration in Pediatric Sepsis*

Scott L. Weiss, MD¹; Julie C. Fitzgerald, MD, PhD¹; Fran Balamuth, MD, PhD²;
Elizabeth R. Alpern, MD, MSCE³; Jane Lavelle, MD⁴; Marianne Chilutti, MS⁵;
Robert Grundmeier, MD^{4,6}; Vinay M. Nadkarni, MD, MS⁷; Neal J. Thomas, MD, MS⁶

**Uygun antimikrobyal tedavinin 3 saatten
uzun gecikmesi
4 kat mortalite artışına neden oluyor.**

Antibiyotik tedavisi

Tüm olası etkenleri kapsayacak ampirik ANTİBİYOTİK (+ risk varsa antifungal)

İV ve yüksek doz

1. Hastanın yaşı
2. İnfeksiyonun kazanıldığı yer (toplum /hastane)
 - Toplumdaki antibiyotik direnç durumu
 - İnfeksiyonun kazanıldığı ünitenin direnç durumu
3. Sepsisin fokal bir infeksiyon odağından gelişmesi
4. Eşlik eden ek tıbbi sorunlar
5. Daha önce tespit edilmiş olan kolonizasyon
6. Yakın zamanda veya halen kullanılmakta olan antimikrobial ilaçlar

Kültür üremesi olursa kültür sonucuna göre düzenle
Kültür üremesi yoksa klinik yanıtla göre düzenle

Antibiyotik tedavisi

- **Toplum kökenli sepsis**

1. **Yenidoğan (0 - 90 gün)**

- Sefotaksim (seftriakson) + ampisilin ve/veya aminoglikozid
- Ampisilin + aminoglikozid

2. **Bebek ve çocuk (>90 gün)**

- Seftriakson veya sefotaksim ± vankomisin* (*menenjit varsa)

Değişik risk faktörlerine sahip hastalarda gelişen sepsis

Surveyans sonuçları ve hastanın taşıdığı risk faktörlerine göre:

antibiyotik ± antifungal

DÖNEM	ETKENLER	AMPİRİK ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR
Hastanede yatan hastalar	Koagülaz negatif stafilokok Staphylococcus aureus Enterococcus türleri Escherichia coli Klebsiella türleri Pseudomonas aeruginosa Enterobacter türleri Serratia türleri Acinetobacter türleri Candida türleri	Ünitede daha önce görülen etkenlere, antibiyotik duyarlılığına ve hastanın taşıdığı risk faktörlerine göre seçim yapılmalıdır. Sıklıkla kombine tedavi gerekir. Kullanılabilecek antimikrobiyal ilaçlar: Glikopeptid Seftazidim Aminoglikozid Karbapenem Piperasillin/tazobaktam Kolistin Flukonazol Amfoterisin B Ekinokandin
Nötropenik hastalar	Koagülaz negatif stafilokok Staphylococcus aureus Alfa-hemolitik streptokok Pseudomonas aeruginosa Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Enterobacter türleri Maya ve küf mantarları	Glikopeptid ile birlikte antipsödomal etkili ilaç Seftazidim + aminoglikozid Sefepim ± aminoglikozid Piperasillin/tazobaktam ± aminoglikozid Sefoperazon/sulbaktam ± aminoglikozid Karbapenem ± aminoglikozid Amfoterisin B (riskli hastalarda) veya Ekinokandin
İntraabdominal sepsis	Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Enterobacter türleri Enterococcus türleri Bacteroides fragilis Peptostreptococcus türleri Clostridium türleri	Ampisilin veya 3. kuşak sefalosporin + aminoglikozid + klindamisin/ metronidazol veya Sefoperazon/sulbaktam Piperasillin/tazobaktam Karbapenem Olası durumda odağın cerrahi olarak tedavisi

Değişik risk faktörlerine sahip hastalarda gelişen sepsis Surveyans sonuçları ve hastanın taşıdığı risk faktörlerine göre: **antibiyotik ± antifungal**

İnce E. Çocuklarda sepsis ve septik şok yönetimi: antibiyotik tedavisi. Ankem derg 2009;23 (Ek 2): 258-268.

DÖNEM	ETKENLER	AMPİRİK ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR
Ürosepsis	Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Enterobacter türleri Proteus türleri	3. veya 4. kuşak sefalosporin ± aminoglikozid Piperasillin ± aminoglikozid Karbapenem ± aminoglikozid
Kateter kaynaklı sepsis	Koagülaz negatif stafilokok S.aureus (MSSA, MRSA) Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Pseudomonas aeruginosa Candida türleri	Glikopeptid veya metisillin ile birlikte 3. veya 4. kuşak sefalosporin veya Seftazidim + aminoglikozid veya Sefoperazon veya piperasillin veya karbapenem Riskli hastalarda flukonazol veya amfoterisin B veya Ekinokandin Kateter mutlaka çekilmelidir
Dalak disfonksiyonu	Streptococcus pneumoniae Salmonella türleri	Seftriakson veya sefotaksim
Endokardit riski + sepsis	Alfa-hemolitik streptokok Koagülaz negatif stafilokok Staphylococcus aureus Enterococcus türleri Gram negatif çomaklar	Glikopeptid + seftriakson/sefotaksim + gentamisin
Yanık hastaları	Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa	Ampisilin/sulbaktam veya 1. kuşak sefalosporin veya glikopeptid + antipsödomonas etkili ilaç
İnvaziv ABHS ve sepsis	A grubu beta-hem. streptokok	Penisilin veya ampisilin + klindamisin
Toplum kaynaklı MRSA	Metisilin dirençli S.aureus	Glikopeptid ± rifampisin ± gentamisin ± klindamisin

Fokal odağın tedavisi

Fokal enfeksiyon odağı: drenaj , debritleme (dolaşım yönünden uygun hale gelir gelmez)

- Apse
- Cilt enfeksiyonu
- Apandisit
- Gangrenöz ekstremiteler
- Nekrotik doku
- Bağırsak perforasyonu
- Septik artrit / osteomyelit
- Ampiyem
- Fokal apse
- vs...

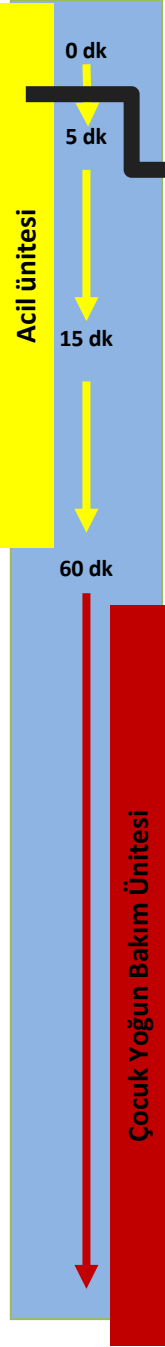
Enfekte yabancı cismin

- **Kateter enfeksiyonları: Kateteri çıkart**
- İnfekte protezler, yabancı cisim: çıkart

**Tedaviye iyi yanıt alınamıyor ise;
Gözden kaçan bir fokal odak var mı?**

0-5 DAKİKA

1. Mental durum değişikliğini ve perfüzyon bozukluğunu tanıma
2. Oksijen vermeye başla
3. Damar yolu aç, monitörize et, gerekli incelemeler için kan al



Sıvı refrakter şok: İnotrop başla (IV/IO).
Eğer gerekli ise santral venöz yol oluşturmak veya entübasyon için ketamin/atropin kullan (IV/IO/IM).
Soğuk şok: santral yoldan **dopamin** dozunu yükselt ve cevap yoksa santral yoldan **epinefrin**.
Sıcak şok: santral yoldan **norepinefrin** (başlangıç dozu 0,03-0,05 µg/kg/dk).

Doz aralığı,
Dopamin: 10 µg/kg/dk
Epinefrin: 0,05-0,3 µg/kg/dk

Şok düzelmedi ise

Katekolamin resitant şok: eğer adrenal yetmezlik için risk faktörü taşıyorsa **hidrokortizon** başla
İnvaziv mönitörizasyon Mekanik ventilasyon Sıvı gereksinimi tekrar değerlendir

- Pnömotoraks
- Perikard tamponadı
- İntraabdominal basınç artışı
- Kanama
- Tanı hatası: kardiyak neden olup olmadığını değerlendir

İnvaziv kan basıncı, CVP izlemi yap, yaşa göre normal MAP-CVP ve SCVO2 >%70

Soğuk şok, KB normal
1.Sıvı ve epinefrin dozunu gözden geçir, SCVO2 >%70 ve Hb >10g/dl olsun
2.Eğer SCVO2 <%70 ise vazodilatör (nitrovazodilatör, milrinone, imrinone ve diğer) ekle, vazodilatör eklenmesini sıvı yükleyerek yap . Levosimendam eklenmesini düşün

Soğuk şok, KB düşük
1.Sıvı ve epinefrin dozunu gözden geçir, SCVO2 >%70 ve Hb >10g/dl olsun
2.Halen KB düşükse norepinefrin vermeyi düşün
3.Eğer SCVO2 <%70 ise dobutamin, milrinone, enoximone, levosimendan eklenmesini düşün

Sıcak şok, KB düşük
1.Sıvı ve norepinefrin dozunu gözden geçir, SCVO2 >%70 olsun
2.Eğer halen KB düşük ise vasopressin, terlipressin veya anjiotensin eklenmesini düşün
3.Eğer SCVO2 <%70 ise düşük doz epinefrin eklenmesini düşün

Şok düzelmedi ise

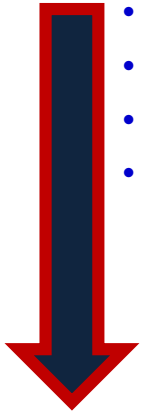
Persistan katekolamin resitant şok.
Perikardial effüzyon, pnömotoraks veya intrabdominal basınç artışı (>12 mmHg) var mı kontrol et ve varsa düzelt.
Kardiyak output ölçüm tekniklerinden birini kullanarak sıvı, inotrop, vazopressör, vazodilatör ve hormonal tedavileri ölçüm sonucuna göre yönlendir.
Amaç (hedef): CI: >3,3 – <6,0 L/dk/m² olmalı.

Şok düzelmedi ise

Refrakter şok: ECMO

Hava yolu açıklığı ve oksijen

- **En yüksek konsantrasyonda oksijenle başla**



- Geri solumasız maske
- Nazal kanül , yüksek akımlı nazal kanül
- Nazal CPAP
- Entübasyon

- **Puls oksimetre ile izle**

- Dolaşımı bozuk (şok) hastada hedef SAT %100
- Dolaşım normale gelince hiperoksiden kaçın hedef % 97

Damar yolu açıklığı

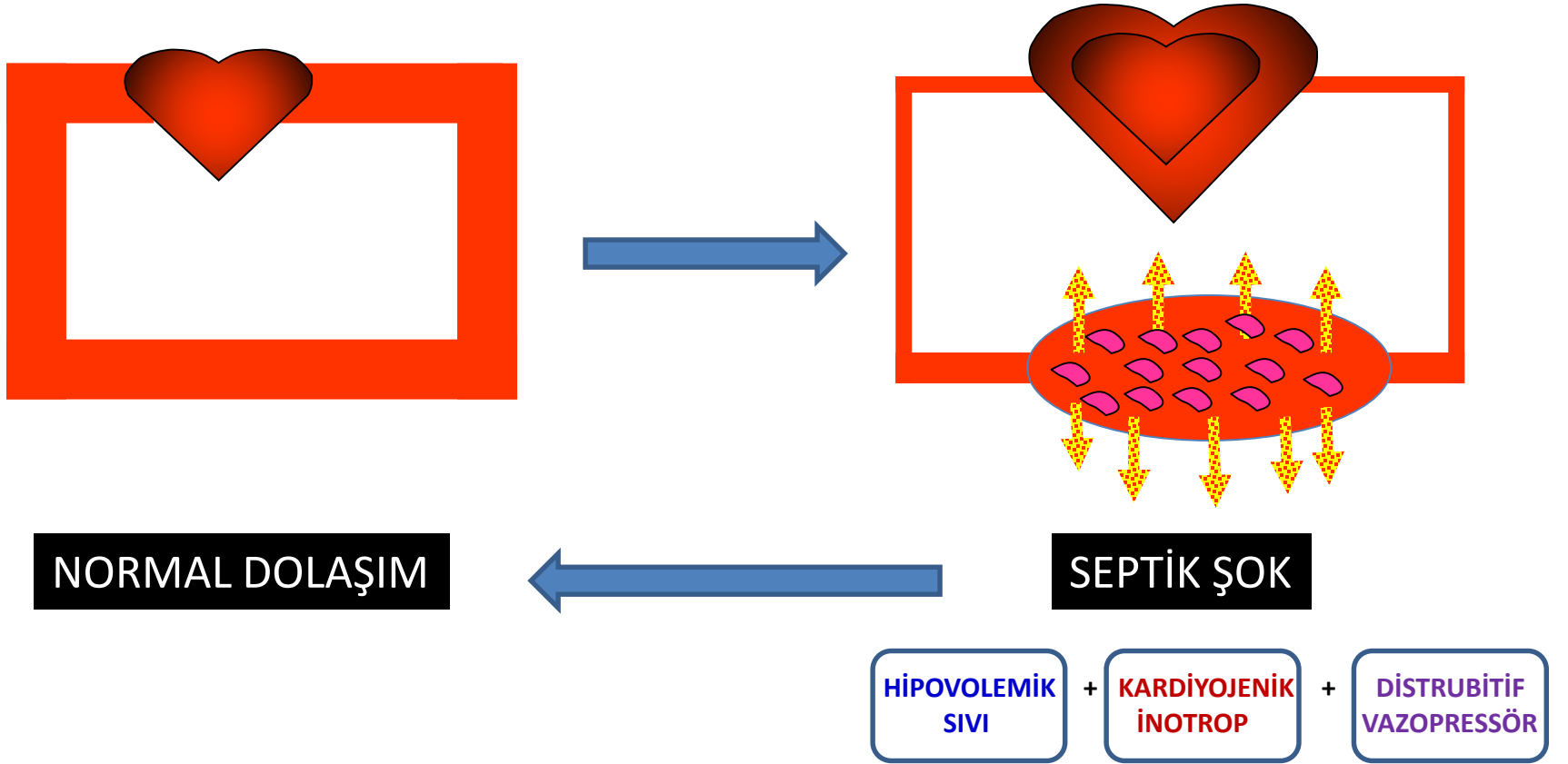
- İlk 5 dk içinde mümkünse 2 adet geniş çaplı damar yolu
- Aılamıyorsa kemik içi yol açılmalı



Sıvı tedavisi nasıl düzenlenecek?



Septik Şok tedavisi



Mental durum değişikliğini ve perfüzyon bozukluğunu tanıma
Oksijen vermeye başla
Damar yolu aç, kültür al, monitörize et, gerekli incelemeler için kan al

0 dk
5 dk
15 dk
60 dk

Acil Ünitesi

5-15 DAKİKA

- 20 cc/kg bolus IV %9 NaCl veya kolloid ver ve gerekli hastada 60 cc/kg veya üzerine çık.
- Sıvı yüklenme bulgularını izle
- Hipoglisemi ve hipokalsemi varsa düzelt
- Antibiyotik başla
- Ağır hastada eğer ikinci damar yolu açılmış ise inotrop başla:
 - Dopamin: 10 µg/kg/dk VE/VEYA Epinefrin: 0,05-0,1 µg/kg/dk

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

İnvaziv mönitörizasyon Mekanik ventilasyon Sıvı gereksinimi tekrar değerlendir

İnvaziv kan basıncı, CVP izlemi yap, yaşa göre normal MAP-CVP ve SCVO2 >%70

Perikard tamponadı

- İntraabdominal basınç artışı
- Kanama
- Tanı hatası: kardiyak neden olup olmadığını değerlendir

Soğuk şok, KB normal

- Sıvı ve epinefrin dozunu gözden geçir, SCVO2 >%70 ve Hb >10g/dl olsun
- Eğer SCVO2 <%70 ise vazodilatör (nitrovazodilatör, milrinone, imrinone ve diğer) ekle, vazodilatör eklenmesini sıvı yükleyerek yap. Levosimendan eklenmesini düşün

Soğuk şok, KB düşük

- Sıvı ve epinefrin dozunu gözden geçir, SCVO2 >%70 ve Hb >10g/dl olsun
- Halen KB düşükse norepinefrin vermeyi düşün
- Eğer SCVO2 <%70 ise dobutamin, milrinone, enoximone, levosimendan eklenmesini düşün

Sıcak şok, KB düşük

- Sıvı ve norepinefrin dozunu gözden geçir, SCVO2 >%70 olsun
- Eğer halen KB düşük ise vasopressin, terlipressin veya anjiotensin eklenmesini düşün
- Eğer SCVO2 <%70 ise düşük doz epinefrin eklenmesini düşün

Şok düzelmedi ise

Persistan katekolamin resistant şok.
Perikardial effüzyon, pnomotoraks veya intrabdominal basınç artışı (>12 mmHg) var mı kontrol et ve varsa düzelt.
Kardiyak output ölçüm tekniklerinden birini kullanarak sıvı, inotrop, vazopressör, vazodilatör ve hormonal tedavileri ölçüm sonucuna göre yönlendir.
Amaç (hedef): CI: >3,3 – <6,0 L/dk/m² olmalı.

Şok düzelmedi ise

Refrakter şok: ECMO

Kristaloid mi kolloid mi?

- **Öncelikle kristaloid (%0,9 NaCl)**
- **%5 Albümin**
 - Başlangıç sıvı tedavisine iyi cevap vermeyen (40- 60 cc/kg kristaloid yanıtızsız)
 - Albumin düşüklüğü (< 3 g/dL) olan hastalarda

Erken dönemde yüksek hacimli sıvı tedavisi

Mortalite toplam değil, ilk bir saatte verilen sıvı miktarıyla ilişkili

	İlk 1. saat verilen sıvı	6. saat itibariyle toplam sıvı	Mortalite
A	11 ml/kg	71 ml/kg	% 58
B	32 ml/kg	108 ml/kg	% 64
C	69 ml/kg	117 ml/kg	% 12

ARDS ve pulmoner ödem insidansında artış yok

Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. JAMA. 1991;266:1242-5.

Ne kadar sıvı ?

İlk 1 saate içinde >60 ml /kg çikıldığında sıvı yüklenme bulgularına dikkat

- **Sıvı yüklenme bulguları ortaya çıkana kadar sıvı**
 - Öksürük, raller, HM, BVD,
 - Radyoloji: akciğer ödemi, kardiyomegali
 - EKO: ventrikül dilatasyonu
 - CVP yükselmesi
 - 12 cm Su
 - Mekanik ventilasyon uygulanan hastada 15 cm Su

0 dk
5 dk
15 dk
60 dk

Acil Ünitesi

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

Mental durum değişikliğini ve perfüzyon bozukluğunu tanıma
Oksijen vermeye başla
Damar yolu aç, kültür al, monitörize et, gerekli incelemeler için kan al

20 cc/kg bolus İV %9 NaCl veya kolloid ver ve perfüzyon düzlene kadar veya sıvı yüklenme bulguları (raller, hepatomegali) ortaya çıkan kadar 60 cc/kg veya üzerine çık. Bazı olgularda >200 cc/kg gerekebilir
Hipoglisemi ve hipokalsemi varsa düzelt.
Antibiyotik başla

Eğer ikinci damar yolu açılmış ise inotrop başla

Şok düzelmedi ise

15-60 DAKİKA SIVI YANITSIZ ŞOK: (>40 ml/kg sıvıya rağmen şok devam ediyor)

1. Dopamin (5-10 µg/kg/dk) ve/veya adrenalin (0,05-0,1 µg/kg/dk) başla, cevap yoksa
2. Santral venöz yol açılır
 - **Soğuk şok:** dopamin dozunu yükseltir ve/veya adrenalin dozu yükseltir.
 - **Sıcak şok:** santral yoldan norepinefrin (başlangıç dozu 0,03-0,05 µg/kg/dk).
3. Mekanik ventilasyon düşünülmeli veya başlanmalı

Soğuk şok, KB normal

- 1.Sıvı ve epinefrin dozunu gözden geçir, SCVO2 >%70 ve Hb >10g/dl olsun
- 2.Eğer SCVO2 <%70 ise vazodilatör (nitrovazodilatör, milrinone, imrinone ve diğer) ekle, vazodilatör eklenmesini sıvı yükleyerek yap. Levosimendan eklenmesini düşün

Soğuk şok, KB düşük

- 1.Sıvı ve epinefrin dozunu gözden geçir, SCVO2 >%70 ve Hb >10g/dl olsun
- 2.Halen KB düşükse norepinefrin vermeyi düşün
- 3.Eğer SCVO2 <%70 ise dobutamin, milrinone, enoximone, levosimendan eklenmesini düşün

Sıcak şok, KB düşük

- 1.Sıvı ve norepinefrin dozunu gözden geçir, SCVO2 >%70 olsun
- 2.Eğer halen KB düşük ise vasopressin, terlipressin veya anjiotensin eklenmesini düşün
- 3.Eğer SCVO2 <%70 ise düşük doz epinefrin eklenmesini düşün

Şok düzelmedi ise

Persistan katekolamin resistant şok.
Perikardial effüzyon, pnömotoraks veya intrabdominal basınç artışı (>12 mmHg) var mı kontrol et ve varsa düzelt.
Kardiyak output ölçüm tekniklerinden birini kullanarak sıvı, inotrop, vazopressör, vazodilatör ve hormonal tedavileri ölçüm sonucuna göre yönlendir.
Amaç (hedef): CI: >3,3 – <6,0 L/dk/m² olmalı.

Şok düzelmedi ise

Refrakter şok: ECMO

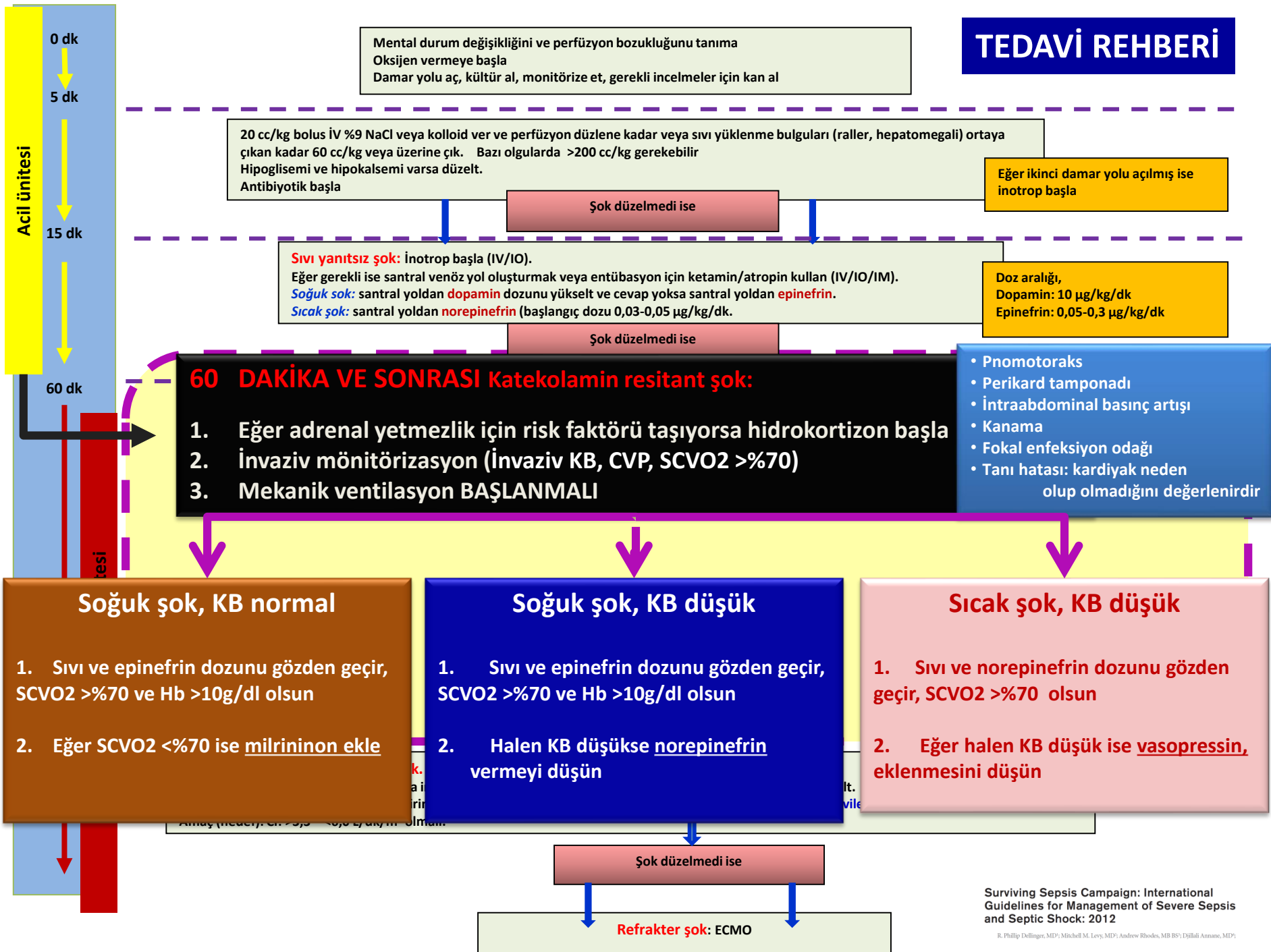
İnotrop - vazopressör- vazodilatör ilaçlar

İlaç	Doz Aralığı	Periferden verilecek maksimum doz
Dopamin	5-9 µg/kg/dk (inotrop) 10-20 mcg/kg/dk (vazopressör)	10 µg/kg/dk
Adrenalin	0.05-0.3 µg/kg/dk (inotrop) 0,1/0,3-2 mcg/kg/dk (vazopressör)	0,1 µg/kg/dk
Noradrenalin	0.05-2 µg/kg/dk	Periferden verilmez
Milrinon	50-75 µg/kg 0.25-0.75 µg/kg/dk infüzyon	Periferden verilebilir
Dobutamin	2-20 µg/kg/dk	
Nitroprussid	0.05-8 µg/kg/dk	
Vazopresin	0.0003-0.002 U/kg/dk	

Öncelik ?

- **Dopamin mi?**
- **Adrenalin mi?**

TEDAVİ REHBERİ



Hidro kortizon kullanımı

Sıvı ve katekolamin verilemesine rağmen dolaşımı düzelmeyen hasta adrenal yetmezlik olabilir

RİSKLİ HASTA GRUBU;

- 1. Purpura fulminans**
- 2. Kortikosteroid tedavisi alan/almış hastalar**
- 3. Hipotalamik veya hipofiz hastalığı olanlar**
- 4. Adrenal yetmezlik tanısı olan hastalar**

- Bazı uzmanlar sıvı ve katekolamin dirençli şok olan tüm hastalara önerir.**
- Ancak gerekli olmayan hastalarda mortalite artışına neden olabileceğine dair bulgular vardır.**

Markovitz BP, Goodman DM, Watson RS, et al. A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: what is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:270.

- DOZ:**
 - 50-100 mg/m²/gün veya 1-2 mg/kg/gün, devamlı infüzyon veya 4-6 dozda aralıklı puşe (maks: 100 mg/gün).**
 - Önceden bilinen adrenal yetmezlik yoksa vazopressör gerekli olmayan hastalarda kullanılmamalı ve dolaşım düzelince kesilmelidir.**

Anemi için ne zaman transfüzyon yapılmalı?

- **Dolaşımı bozuk hastada Hb: < 10 gr/dl**
- **Dolaşımı düzelmiş hastada Hb: < 7 gr/dl**
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41:580.
- Karam O, Tucci M, Ducruet T, et al. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. Pediatr Crit Care Med 2011; 12:512.

DİC tedavisi nasıl düzenlenmeli?

- **KANAMA VAR:** **TROMBOSİT + TDP İNFÜZYONU**
 - **TDP dozu:10-15 ml/kg, günde 1-2 kez**
- **KANAMA YOK;**
 - ✓ **Dolaşım bozuk:** **TROMBOSİT İNFÜZYONU**
 - Trombosit sayısı: **<20.000/mm³**
 - Cerrahi, invaziv girişim: **<50.000/mm³**
 - ✓ **Dolaşım düzelmiş:** **TROMBOSİT İNFÜZYONU**
 - Trombosit sayısı: **<10.000/mm³**
 - Cerrahi, invaziv girişim; **<50.000/mm³' e ver**

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41:580.

Brierley J, Carcillo JA, Choong K, 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; 37:666.

Metabolik bozuklukların düzeltilmesi

- **Hipoglisemi:** dolaşım bozuk ise günde 4 kez ölçülmeli
 - Kan glikozu 70-150 mg/dL arasında tutulmalı
 - Direngen vakalarda adrenal yetmezlik yönünden hasta değerlendirilmeli
 - Glukoz gereksinimi
 - Yenidoğan 8 mg/kg/dk
 - Bebek 6 mg/kg/dk
 - Küçük çocuk 4 mg/kg/dk
 - Büyük çocuk 2 mg/kg/dk
- **Hiperglisemi:**
 - Kan Şekerini ≤ 180 mg/dL olacak şekilde kontrol et, gereken hastalarda insülin kullan.
 - Erken beslenme sağlanmalıdır
 - Enteral beslenme tercih edilmelidir
- **Hipokalsemi:** stabilizasyon sağlanan kadar 1-2 saatte bir ölçülmeli
 - İyonize kalsiyum $< 1,1$ mmol/L ($< 4,8$ mg/dL) veya semptomatik hipokalsemi: IV veya IO Ca-glukonat 0,5-1,0 ml/kg (max 20 mL), 5 dk yavaş infüzyon/puşe.
- **Hiponatremi**
- **Hipernatremi**
- **Hipotiroidi:** varsa LT4 alamaya devam edilmelidir.

Asidoz tedavi edilmeli mi?

- **ASİDOZ DOLAŞIM DESTEĞİ İLE TEDAVİ EDİLİR**
- **BİKARBONAT ?????**
 - **Yararı yok –zararı olabilir**
 - pH < 7.1 ve yeterli ventilasyon sağlanmış ise 1-2 mEq/kg/doz bikarbonat verilebilir, **Yarar görülmez ise devam edilmez**



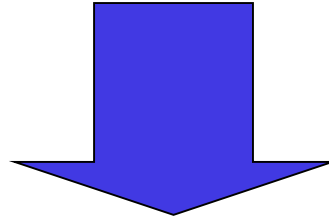
Saygı, özlem ve minnetle.

- Dinlediğiniz için teŖekkr ederim

Sıvı yükü kontrolü nasıl sağlanır?

(Renal Replasman Tedavisi)

1. Hemodinamik stabilite sağlanmış hastalarda vücut ağırlığında >%10 artış ve yeterli idrar yoksa
2. Hastada volüm yükü bulguları varsa ve özelliklede pulmoner ödem



- **Diüretik**
- **Periton dializi veya Hemo (dia) filtrasyon**

- Folland JA, Fortenberry JD, Warsaw BL, et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004; 32:1771.
- Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:316.
- Brierly JB, Carcillo JA 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;37:666-688.

SON SÖZ

- ERKEN TANI
- Erken sevk
- Tedavi rehberlerine uyum
- **ACİL: İlk 1 saatte**
- Yeterli sıvı ve erken inotrop
- Erken ve etkin antibiyotik tedavisi
- Enfeksiyon odağı hızlı ve agresif olarak uzaklaştırılmalı
- **YOĞUN BAKIM**
- Tedavinin devamı / Monitorizasyon
- Hedefe Yönelik Tedavi ile 6 saatte dolaşımın normale getirilmesi

Kaynağı kısıtlı olan ülkelerde sıvı tedavisi

• Erken yüksek hacimli sıvı mortalite artışı

- Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. N Engl J Med 2011; 364:2483.
- Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute illness--time to reappraise the basics. N Engl J Med 2011; 364:2543.

• 3141 çocuk (60 gün-12 yaş), Ekvator altı AFRİKA

- Kompanze şok (KDZ >3sn, zayıf nabız, şiddetli taşikardi)
- Ağır febril hastalık (mental durum değişikliği, solunum sıkıntısı veya her ikisi birden)
- Dehidratasyon ve kanama yok

• Mortalite

- Bolus albümin (40 mL/kg): %10,6
- Bolus izotonik (40 mL/kg): %10,5
- Normal sıvı: %7,3

• Malarya %57

• Ağır anemi: %32

• Normal sıvı - bolus sıvı: ilk saatte kan transfüzyon oranı: %22-%2-4

• Mekanik ventilasyon, intensif monitörizasyon, katekolamin kullanımı yok

• Mortalite farkı: sıvı yüklenmesi değil - reperfüzyon injury

- Maitland K, George EC, Evans JA, et al. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. BMC Med 2013; 11:68.
- Myburgh J, Finfer S. Causes of death after fluid bolus resuscitation: new insights from FEAST. BMC Med 2013; 11:67.

Sepsis ve Trombositopeni İlişkili Multiorgan Yetmezliği (TAMOF)

- Sepsisli hastalarda 3 ve daha fazla organ yetmezliğinde mortalite oranı >%70
- Trombositopeni ve ÇOY olan hastalarda PD (ortalama:3 kez) ile mortalitenin %20' lere düştüğü gösterilmiş.
- PD ile hastaların ADAMTS-13 düzeyin artışı ve mortalitede düşüş ilişkili bulunmuş.

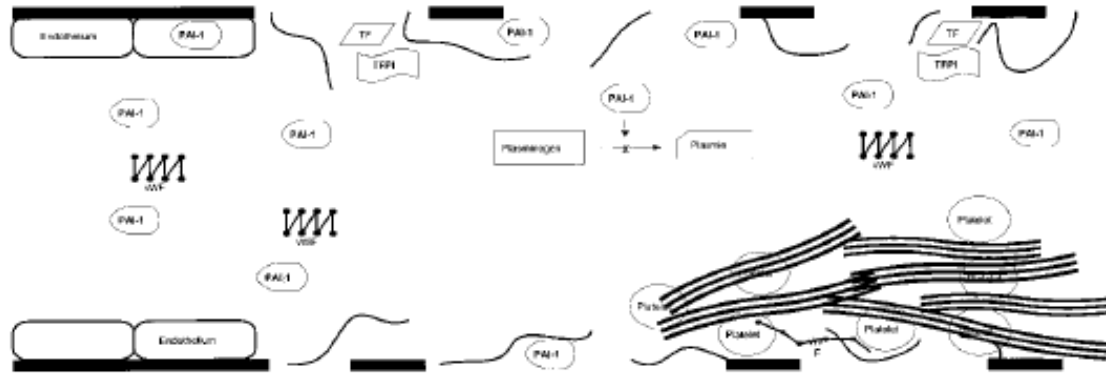


Figure 5. In thrombocytopenia-associated multiple organ failure without a prolonged prothrombin time, the action of tissue factor (*TF*) is inhibited by issue factor pathway inhibitor (*TFPI*). Therefore, the *TF*/factor VII complex is prevented; however, plasminogen activator inhibitor type 1 (*PAI-1*) is increased and prevents the conversion of plasminogen to plasmin. Fibrinolysis is inhibited. *vWF*, (von Willebrand factor) is also increased.

Outcomes of Previously Healthy Pediatric Patients With Fulminant Sepsis-Induced Multisystem Organ Failure Receiving Therapeutic Plasma Exchange

Lirong Qu,^{1,2*} Joseph E. Kiss,^{1,3} Gina Dargo,¹ and Joseph A. Carcillo⁴

J Clin Apheresis 2011;26:208-213

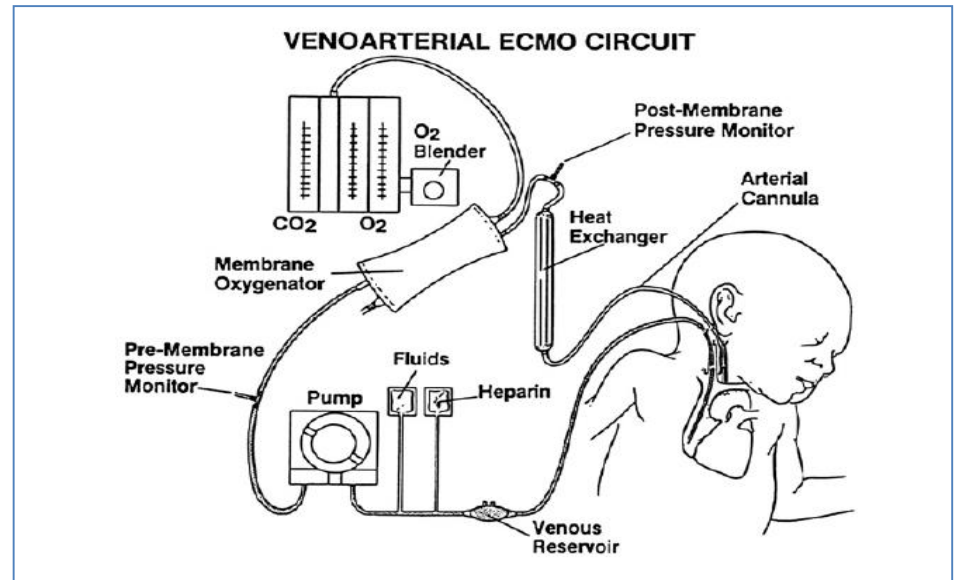
- Daha önceden sağlıklı, 11 sepsis ilişkili MODS olgusu
- Yaşları:8ay-14 yaş arası
- 8' i meningokoksemi
- Günlük PD uygulanmış, Ort:4 (1-14) kez
- 10 hasta yaşamış.
- **Öneri:** Daha önceden sağlıklı olan ve sepsisle ilişkili MODS olan hastalarda erken dönemde yapılan Total PD yararlı olabilir.

Konvansiyonel tedaviye yanıtıız hastalarda ileri tedavi uygulamaları düşünülür

- ECMO
- Plazma değişimi

ECMO

- Sıvı ve katekolamine rağmen düzelmeyen şok olan hastalarda VA ECMO düşünülebilir.
- Sağ kalıma katkısı olabilir ??
- Refrakter septik şok
 - Çocuklarda %50-74 sağ kalım
 - Yenidoğanlarda %80 sağ kalım



- MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S. Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:133.

Yeni uygulama: Plazma değişimi veya plazmaferoz

- Sınırlı bilgi var
- Net endikasyonu belirlenmemiştir
- Çalışmalarda az sayıda hasta var
- Çalışmalar tek merkezli
- Hipotansiyon ve kanamayı ağırlaştırabilir
- Erişkin çalışmalarında pek etkili görünmüyor
- Yararı olabilir ??
- Bilgi gerekli

Rimmer et al. *Critical Care* (2014) 18:699
DOI 10.1186/s13054-014-0699-2



RESEARCH

Open Access

The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis

Emily Rimmer^{1,2}, Brett L Houston³, Anand Kumar¹, Ahmed M Abou-Setta⁴, Carol Finlayson⁵, John C Marshall⁶, Gail Rock⁷, Alexis F Turgeon⁸, Deborah J Cook^{3,10}, Donald S Houston^{1,2} and Ryan F Thaler^{1,2,4*}

Abstract

Introduction: Sepsis and septic shock are leading causes of intensive care unit mortality. They are characterized by excessive inflammation, upregulation of procoagulant factors, and depletion of natural anticoagulants. Plasma exchange has the potential to improve outcomes by removing inflammatory cytokines and restoring deficient plasma proteins. The objective of this systematic review was to evaluate the efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis.

Methods: We searched MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, Scopus, and other databases for relevant articles, and grey literature for relevant citations. We included randomized controlled trials of plasma exchange or plasma filtration with usual care in critically ill patients with sepsis or septic shock. Reviewers independently identified trials, extracted trial-level data and performed risk of bias assessment using the Cochrane Risk of Bias tool. The primary outcome was all-cause mortality reported at 30 days. Meta-analysis was performed using a random-effects model.

Results: Of 1,957 records identified, we included 15 randomized controlled trials enrolling a total of 194 patients (one enrolling adults only, two enrolling children only, and 12 enrolling adults and children). The mean age of adult patients ranged from 38 to 53 years (n = 128) and children ranged from 0.9 to 18 years (n = 66). All trials were at unclear to high risk of bias. The overall mortality risk ratio was not associated with a significant reduction in all-cause mortality (risk ratio (RR) 0.83; 95% confidence interval (CI) 0.45 to 1.52; I² 60%). In adults, plasma exchange was associated with reduced mean duration of ICU or hospital lengths of stay. Only one trial reported adverse events associated with plasma exchange, including six episodes of hypotension and one allergic reaction to fresh frozen plasma.

Conclusions: Insufficient evidence exists to recommend plasma exchange as an adjunctive therapy for patients with sepsis or septic shock. Previous randomized controlled trials evaluating clinically relevant patient-centered outcomes are required to evaluate the impact of plasma exchange in this condition.

Yararı görülmemiştir

Use of Therapeutic Plasma Exchange in Children With Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure in the Turkish Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure Network

Esra Sevetoglu, MD¹; Dincer Yildizdas, MD²; Ozden Ozgur Horoz, MD³; Hasan Serdar Kihitir, MD¹; Tanil Kendirli, MD³; Suleyman Bayraktar, MD⁴; Joseph A. Carcillo, MD⁵

Objective: Thrombocytopenia-associated multiple organ failure can lead to high mortality in critically ill children, possibly related to consequences of thrombotic microangiopathy. Plasma exchange therapy may improve thrombotic microangiopathy. The purpose of this observational cohort study is to describe whether there is an association between use of plasma exchange therapy and outcome in Turkish thrombocytopenia-associated multiple organ failure network. **Setting-interventions:** We performed a retrospective cohort study in patients with thrombocytopenia-associated multiple organ failure at three different PICUs comparing those who received plasma exchange (+) plus standard therapies with those who did not receive plasma exchange (-) and only received standard therapies. **Results:** Among 42 of the enrolled patients with thrombocytopenia-associated multiple organ failure, 20 patients received plasma exchange therapy (PE (+) group) and 27 received standard medical treatment without plasma exchange (PE (-) group). The mean age was 17.69 months (8.24–54.22) in the PE (+) group and 13.46 months (6.47–20.55) in the PE (-) group. Age ($p = 0.232$), gender ($p = 0.311$), and pediatric organ dysfunction score ($p = 0.006$) at admission were not significantly different between groups. The overall 28-day mortality was 12.5% (95% CI 0.93–20.37%) compared with 13.8% ($p = 0.87$) in the PE (-) group. Organ Failure Index ($p = 0.006$) and neurological failure ($p = 0.003$) were significantly increased in the PE (+) group ($p = 0.0$). **Conclusions:** The positive association between plasma exchange therapy and improved outcome of this therapy in Turkish children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure. The associated treatment effect observed severity provides further rationale for plasma exchange therapy in a controlled trial in the pediatric Turkish thrombocytopenia-associated multiple organ failure network. **Setting:** A PICU in an academic children's hospital.

Setting: A PICU in an academic children's hospital.
Patients: Fourteen consecutive children with sepsis and multiple organ dysfunction syndrome who received therapeutic plasma exchange while on extracorporeal life support from 2005 to 2013.
Interventions: Median of three cycles of therapeutic plasma exchange with median of 1.0 times the estimated plasma volume per exchange.
Measurements and Main Results: Organ Failure Index and Vasoactive-Inotropic Score were measured before and after therapeutic plasma exchange use. PICU survival in our cohort was 71.4%. Organ Failure Index decreased in patients following therapeutic plasma exchange (mean ± se: pre, 4.1 ± 0.7 vs post, 2.9 ± 0.9; $p = 0.0004$). Patients showed improved Vasoactive-Inotropic Score following therapeutic plasma exchange (median [25th-75th]; pre, 24.5 [13.0–69.8] vs post, 5.0 [1.5–7.0]; $p = 0.0002$). Among all patients, the change in Organ Failure Index was greater for early therapeutic plasma exchange use than late use (early, -1.7 ± 1.2 vs late, -0.9 ± 0.6; $p = 0.14$), similar to the change in Vasoactive-Inotropic Score (early, -12.0 [8.9–29.0]; $p = 0.17$). The mean duration of extracorporeal life support after therapeutic plasma exchange according to timing of therapeutic plasma exchange was not statistically different among all patients or among survivors.

Intensive Plasma Exchange Increases ADAMTS-13 Activity And Reverses Organ Dysfunction In Children With Thrombocytopenia Associated Multiple Organ Failure

Trung C. Nguyen¹, Yong Y. Han², Joseph E. Kiss^{3,4}, Mark W. Hall⁵, Andrea C. Hassett⁴, Ro Jaffe⁶, Richard A. Orr⁷, Janine Janosky⁸, and Joseph A. Carcillo⁷

¹ Section of Critical Care, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston TX
² Division of Critical Care, Department of Pediatrics and Communicable Diseases, Michigan Medical School, Ann Arbor MI
³ Division of Hematology/Oncology and the Department of Medicine, Lehigh University, Lehigh, Pennsylvania
⁴ Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh PA
⁵ Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, University of Michigan, Ann Arbor MI
⁶ Department of Pediatrics, University of Michigan, Ann Arbor MI
⁷ Department of Pediatrics, University of Michigan, Ann Arbor MI
⁸ Department of Pediatrics, University of Michigan, Ann Arbor MI

Efficacy of plasma exchange in septic shock: a case report

Jolanta Soltysiak¹, Alicja Bartkowska-Szumińska², Wioletta Jowita Rosada-Kurasińska², Katarzyna Lipkowska³, and Andrzej Łachwieja¹

¹ Department of Pediatric Intensive Care, Poznań University of Medical Sciences, Poland
² Department of Hematology and Intensive Care, Poznań University of Medical Sciences, Poland
³ Department of Cardiology, Poznań University of Medical Sciences, Poland

Septic shock is a poorly understood syndrome in children. The pathogenesis involves multiple organ dysfunction syndrome due to sepsis requiring extracorporeal life support. The use of ADAMTS-13 activity which can help in the diagnosis of thrombotic microangiopathy, and intensive plasma exchange may improve outcome in these patients. We present a case of a child with septic shock who was treated with plasma exchange and ADAMTS-13 activity which can help in the diagnosis of thrombotic microangiopathy, and intensive plasma exchange may improve outcome in these patients. We present a case of a child with septic shock who was treated with plasma exchange and ADAMTS-13 activity which can help in the diagnosis of thrombotic microangiopathy, and intensive plasma exchange may improve outcome in these patients.

Therapeutic Plasma Exchange May Improve Hemodynamics and Organ Failure Among Children With Sepsis-Induced Multiple Organ Dysfunction Syndrome Receiving Extracorporeal Life Support

Yu Kawai, MD¹; Timothy T. Cornell, MD^{1,2}; Elaine G. Cooley, BSN, LRT³; Craig N. Beckman, BSN⁴; Paula K. Baldrige, MSN⁵; Theresa A. Mottes, RN⁶; Kera E. Luckritz, DO, MPH⁷; Kathryn S. Plomaritis, BSN⁸; J. Michael Meade, BSN⁹; Folafoluwa O. Odetola, MD, MPH¹⁰; Yong Y. Han, MD¹; Neal B. Blatt, MD, PhD¹¹; Gail M. Annich, MD, MS, FRCP(C)¹²

Objective: To determine the effect of therapeutic plasma exchange on hemodynamics, organ failure, and survival in children with multiple organ dysfunction syndrome due to sepsis requiring extracorporeal life support.
Design: A retrospective analysis.
Setting: A PICU in an academic children's hospital.
Patients: Fourteen consecutive children with sepsis and multiple organ dysfunction syndrome who received therapeutic plasma exchange while on extracorporeal life support from 2005 to 2013.
Interventions: Median of three cycles of therapeutic plasma exchange with median of 1.0 times the estimated plasma volume per exchange.
Measurements and Main Results: Organ Failure Index and Vasoactive-Inotropic Score were measured before and after therapeutic plasma exchange use. PICU survival in our cohort was 71.4%. Organ Failure Index decreased in patients following therapeutic plasma exchange (mean ± se: pre, 4.1 ± 0.7 vs post, 2.9 ± 0.9; $p = 0.0004$). Patients showed improved Vasoactive-Inotropic Score following therapeutic plasma exchange (median [25th-75th]; pre, 24.5 [13.0–69.8] vs post, 5.0 [1.5–7.0]; $p = 0.0002$). Among all patients, the change in Organ Failure Index was greater for early therapeutic plasma exchange use than late use (early, -1.7 ± 1.2 vs late, -0.9 ± 0.6; $p = 0.14$), similar to the change in Vasoactive-Inotropic Score (early, -12.0 [8.9–29.0]; $p = 0.17$). The mean duration of extracorporeal life support after therapeutic plasma exchange according to timing of therapeutic plasma exchange was not statistically different among all patients or among survivors.

Conclusions: The use of therapeutic plasma exchange in children with sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome is associated with plasma exchange recovery and improved hemodynamic status. Initiating therapeutic plasma exchange early in the hospital course was associated with greater improvement in organ dysfunction and decreased requirement for vasoactive and/or inotropic agents. (*Pediatr Crit Care Med* 2015; XX(X)-XX)

Key Words: extracorporeal membrane oxygenation; multiple organ dysfunction syndrome; plasma exchange; renal replacement therapy; sepsis; septic shock

¹ Division of Pediatric Critical Care Medicine, Department of Pediatrics and Communicable Diseases, University of Michigan, Ann Arbor, MI.
² Extracorporeal Life Support Program, University of Michigan, Ann Arbor, MI.
³ Divisions of Nephrology, Department of Pediatrics and Communicable Diseases, University of Michigan, Ann Arbor, MI.
⁴ Aggressive Procedure Unit, University of Michigan, Ann Arbor, MI.
⁵ Current address for Ms. Mottes: Center for Acute Care Nephrology, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, OH.
⁶ Current address for Dr. Han: Division of Critical Care Medicine, Department of Pediatrics, Children's Mercy Hospital, Kansas City, MO.
⁷ Current address for Dr. Annich: Division of Pediatric Critical Care Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI.

Yararı olabilir

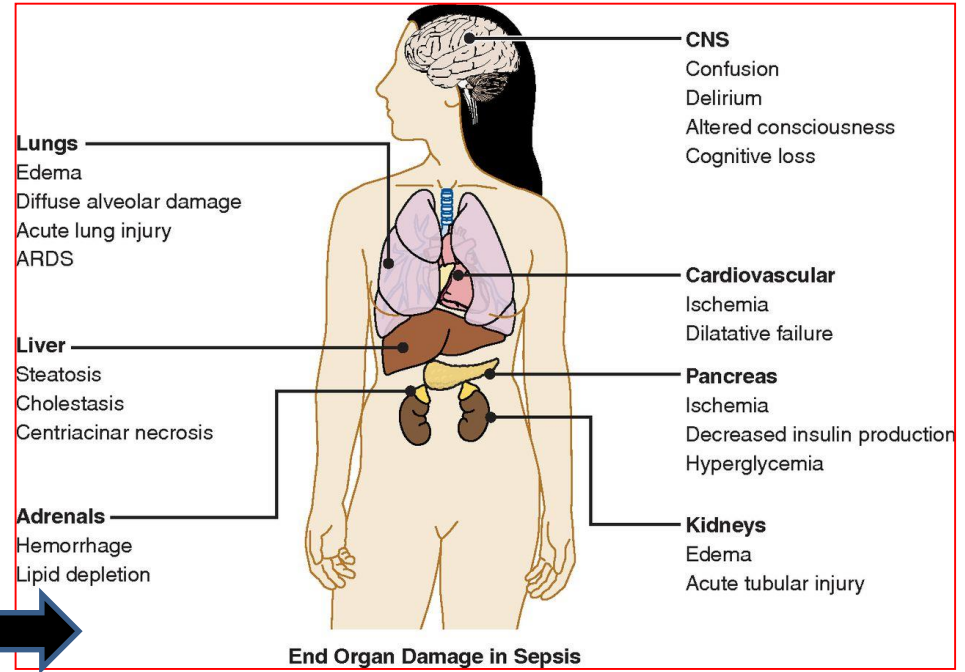
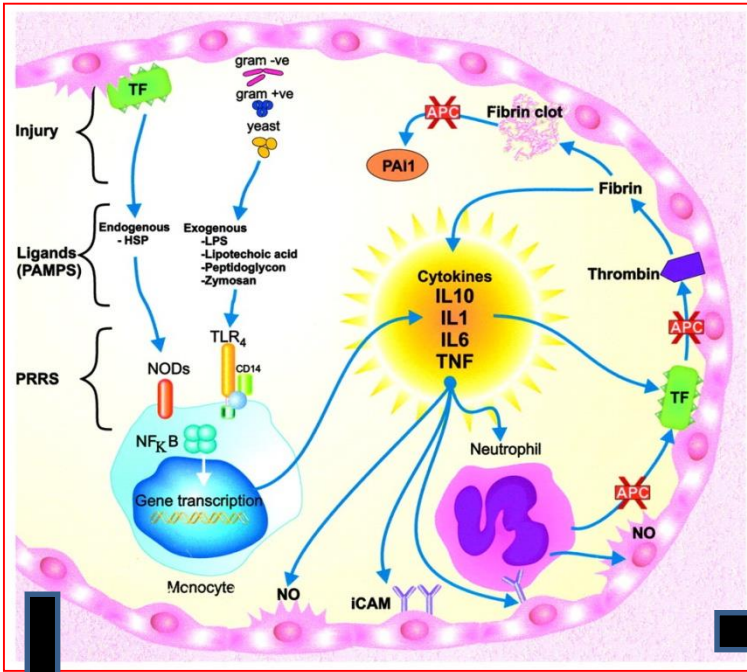
Konvansiyonel tedaviye yanıtıız hastalarda ileri tedavi uygulamaları düşünülür

- **Hipertonik salin**
 - Araştırma protokolleri dışında önerilmiyor

Standart Tedavide Olması Önerilmeyenler

- **IVIG: TSS ve miyokardit hariç**
- **Aktive Protein C**
- **Derin Ven Tromboz profilaksisi**
- **Mide Koruyucu Tedavi**

Dellinger RP, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.
Kreyman KG, et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. Crit Care Med 2007;35:2677-2685.



1. Damar geçirgenliğinde artma
2. Organ/dokularda diffüz-ağır inflamasyon
3. Periferik vazodilatasyon /vazokonstriksiyon
4. Kalp kontraktilesinde azalma
5. Endotel hasarı- Kogulasyon artışı ve DIC – mikrosirkülasyonda tıkaçlar

Şok ve organ disfonksiyonu

Ölüm

Sepsis - Ayırıcı Tanı

Yenidoğan ve küçük bebekler

- Çevresel hipertermi –sıcak çarpması
- Kalp yetmezliği
 - Konjenital kalp hastalıkları
 - Aort koartasyonu
 - Hipoplastik sol kalp
 - Kardiyak aritmi
 - Miyokardit, kardiyomiyopati
 - Perikardit, kalp tamponadı
- Doğuştan metabolizma hastalığı
- Hipoglisemi
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Akut gastroenterit + hipovolemik şok
- Malrotasyon, volvulus, invaginasyon
- Nekrotizan enterokolit
- Bilurubin ensefalopatisi
- Zehirlenmeler
- Çocuk istismarı ve travma

Çocuk ve adolesan

- HSES
 - Malign hipertermi
 - Nöroleptik malign sendrom
 - Isı çarpması
- Kalp yetmezliği
 - Kalp tamponadı
 - Aritmi
- Travma
- Pankreatit
- Zehirlenme
 - Salisilat
 - Antikolinergik ilaçlar
- Madde bağımlılığı ve çekilme sendromları
 - Kokain
 - Amfetamin ve türevleri
 - Ecstasy (MDMA)
 - İntratekal Baklofen çekilme sendromu
 - Opioid ve Benzodiazepin çekilmesi

SIRS-Sepsis tanımlar-2005

International pediatric sepsis consensus conference:
Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*

Brahm Goldstein, MD; Brett Giroir, MD; Adrienne Randolph, MD; and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis

Enfeksiyon	Kanıtlanmış (kültür, gram, PCR, seroloji, Ag saptama) veya kuvvette muhtemel (klinik, radyolojik) enfeksiyon	
SIRS	KOR Vucüt Isısı: Ateş (>38,5°C) veya Hipotermi (<36°C) ve/veya Lökositoz/lökopeni veya sola kayma (band >%10)	Taşikardi ve/veya bradikardi (< 1 yaş) ve/veya Takepine veya MV gereksinimi
Sepsis	SIRS + Enfeksiyon	
Ağır sepsis	Dolaşım bozukluğu veya ARDS veya ≥2 organ disfonksiyonu	
Septik şok	•Dolaşım bozukluğu olan hastada	•SEPTİK ŞOK: Bir saatte ≥40 mL/kg izotonik ile düzelmeyen dolaşım bozukluğu •SIVI DİRENÇLİ SEPTİK ŞOK: ≥60 mL/kg sıvı ile düzelmeyen şok •KATEKOLAMİN DİRENÇLİ SEPTİK ŞOK: katekolamin dopamin ≥10mcg/kg/dk veya adrenalin/noradrenalin ile düzelmeyen şok
Multiorgan yetmezliği		
Dolaşım bozukluğu	Hipotansiyon veya Katekolamin ile normotansiyon veya Şunlardan ikisi (met asidoz, arteriel kan laktad artışı, oligüri, KDZ uzaması)	
Solunum bozukluğu	Hipoksi (PaO ₂ /FiO ₂ <300 veya SAT >92 için FiO ₂ >%50) veya Hiperkapni (PaCO ₂ >65mm Hg) veya Nonelektif mekanik ventilasyon	
Nörolojik bozukluk	Glaskow değeri ≤11 veya bilinç durumunda akut değişim	
Hematolojik bozukluk	Trombositopeni (<80.000/mm ³ veya son 3 gündeki en yüksek sayıdan %50 azalma) veya DIC	
Böbrek bozukluğu	Kreatinin artışı: üst sınırın ≥2 veya hastanın gelişine göre ≥2 kat	
Karaciğer bozukluğu	ALT değerinde artış (≥ 2 kat) veya total bilirubin artışı (≥ 4 mg/dL)	

**Sadece matematiksel ifade edilebilen değerler üzerinden yapılan bir tanımlamadır
Temel olarak tedavi yanıtını belirleyecek klinik araştırmalar için geliştirilmiştir**

Pediyatrik SIRS tanısında kullanılan fizyolojik değerler ve lökosit sayısı

International pediatric sepsis consensus conference:
Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*

Brahm Goldstein, MD; Brett Giroir, MD; Adrienne Randolph, MD; and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis


Age group	Heart rate (beats/minute)		Respiratory rate (breaths/minute)	Leukocyte count (leukocytes x 10 ³ /mm ³)	Systolic blood pressure (mmHg)
	Tachycardia	Bradycardia			
Newborn (0 days to 1 week)	>180	<100	>50	>34	<59
Neonate (1 week to 1 month)	>180	<100	>40	>19.5 or <5	<79
Infant (1 month to 1 year)	>180	<90	>34	>17.5 or <5	<75
Toddler and preschool (>1 to 5 years)	>140	Kullanılmaz	>22	>15.5 or <6	<74
School age (>5 to 12 years)	>130	Kullanılmaz	>18	>13.5 or <4.5	<83
Adolescent (>12 to <18 years)	>110	Kullanılmaz	>14	>11 or <4.5	<90

Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2-8.

Correction published in: Gebara BM. Values for systolic blood pressure. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:500.

Standart tanımlamaların klinik uyumu nedir ?

Weiss SL, Parker B, Bullock ME, Swartz S, Price C, Wainwright MS, Goodman DM. Defining pediatric sepsis by different criteria: discrepancies in populations and implications for clinical practice. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Jul;13(4):e219-26.

- 42 yataklı PICU
 - 1789 hasta
- 
- Hastaların 1/3 ünde tanı anında standart tanı kriterleri yoktur
 - Yaş küçüldükçe standart tanı kriterleri uyumu azalır
 - Hastalık şiddeti arttıkça standart tanı kriterleri uyumu artar

Epidemiyoloji -sıklık

Yaş	1000 Çocuk/Yıl
< 1ay	9,7
1-12 ay	2,25
1-18 yaş	02,3-0,52
TÜM YAŞLAR	0,9

- Çocuk hastanesi başvuruların: **% 4,4**
- Yoğun bakım başvuruların: **% 7,7**

- **Watson RS**, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. Am J Respir Crit Care Med. **2003** Mar 1;167(5):695-701.
- **Hartman ME**, et al. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. Pediatr Crit Care Med 2013; 14:686.
- **Ruth A**, et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. Pediatr Crit Care Med 2014; 15:828.

Sepsis sendromu

(Virüs, parazit , riketsiya)

- Virus

- Solunum yolu virüsleri
 - İnfluenza, RSV
 - KKKA
 - Dengue
- İmmun baskılanması olan konak
 - EBV, CMV, Adenovirüs, VZV
- Yenidoğan / Preterm
 - HSV, Enterovirüs, Adenovirüs, CMV

- Parazit

- Sıtma

- Riketsiya

- RMSF