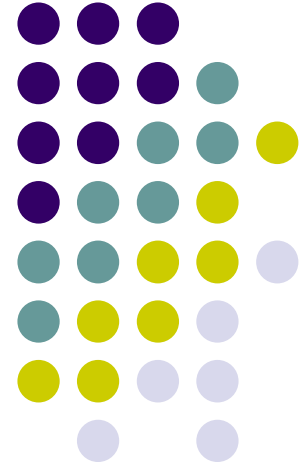




Çocukluk Çağında Septik Şok; Destek Tedavisi

Prof. Dr. Dinçer Yıldızdaş

**Çukurova Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı**



Sepsis Sıklığı

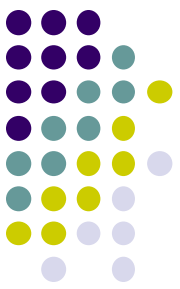


1979-2015 yıl, 27 çalışma 7 gelişmiş ülke;

- > 30 milyon olgu/yıl
- > 19 milyon ağır olgu/yıl
- > 5 milyon ölüm/yıl
- Sepsis mortalite %17, ağır sepsis %26

Gerçek veri bunun çok üzerinde, çünkü gelişmemiş ülke verileri belli değil ve çok daha yüksek

Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study



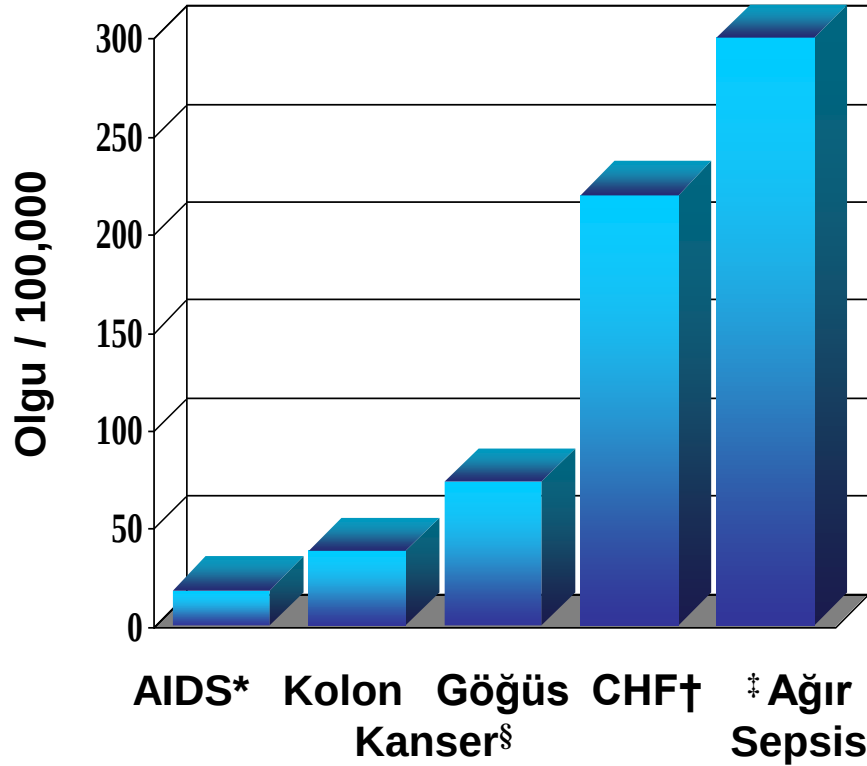
Scott L. Weiss^{1*}, Julie C. Fitzgerald^{1*}, John Pappachan^{2,3}, Derek Wheeler^{4,5}, Juan C. Jaramillo-Bustamante⁶, Asma Salloo⁷, Sunit C. Singhi⁸, Simon Erickson⁹, Jason A. Roy¹⁰, Jenny L. Bush¹, Vinay M. Nadkarni¹, and Neal J. Thomas^{1,11}; for the Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network

- 2013-2014 yıl, 26 ülke, 128 PYB, 6925 hasta
- Ağır sepsis prevalansı %8.2
 - Mortalite % 25
- % 67 MODS
- Yaşayanlarda %17 sekel

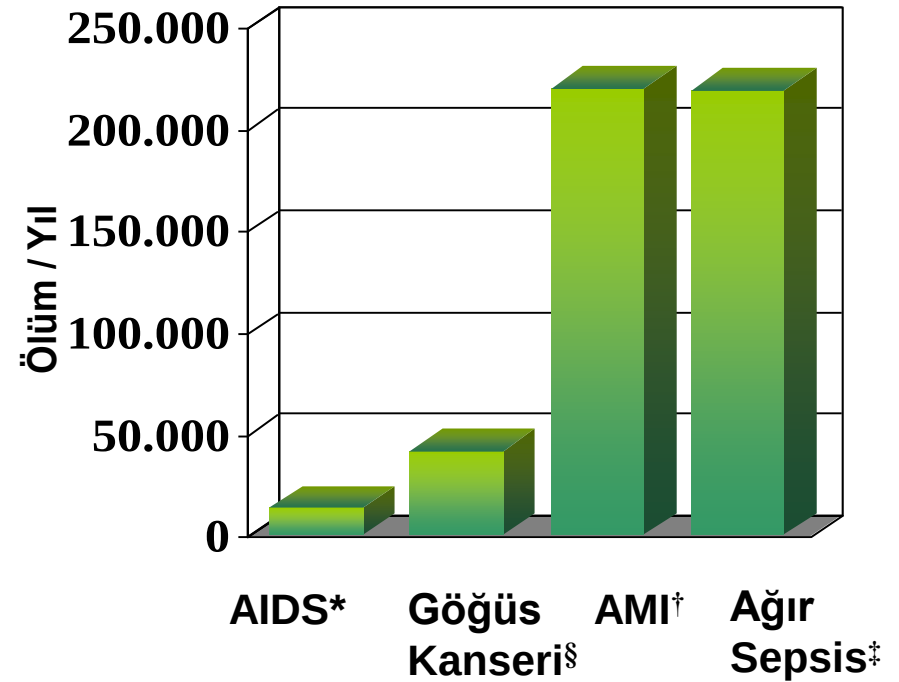
Ağır Sepsis: Diğer Major Hastalıklarla Karşılaştırma



Ağır Sepsis İnsidansı



Ağır Sepsis Mortalitesi



National Center for Health Statistics; 2001.

§American Cancer Society; 2001. *American Heart Association; 2000. ‡Angus DC et al. Crit Care Med: 2001.

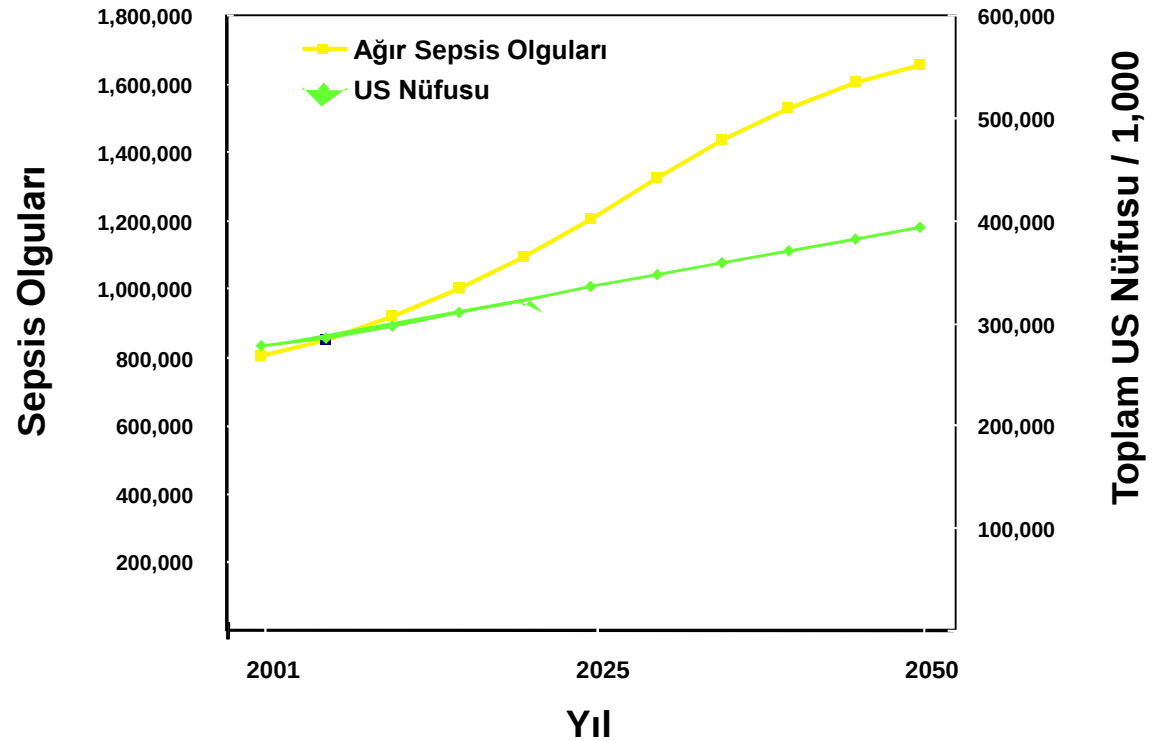
Ağır Sepsis: Büyüyen bir Sağlık Sorunu



Bugün

**>750,000
ağır sepsis
olgusu / yıl
(US*)**

Gelecek

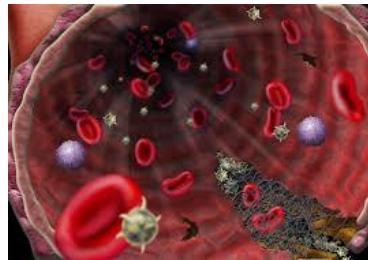
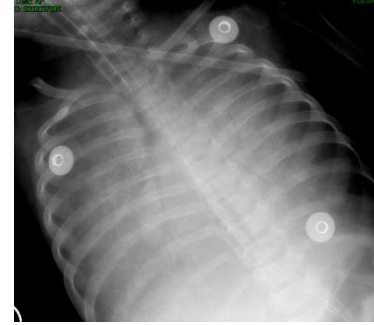


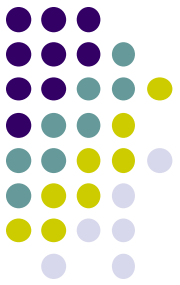
*Angus DC. Crit Care Med. 2001.

Ağır sepsis

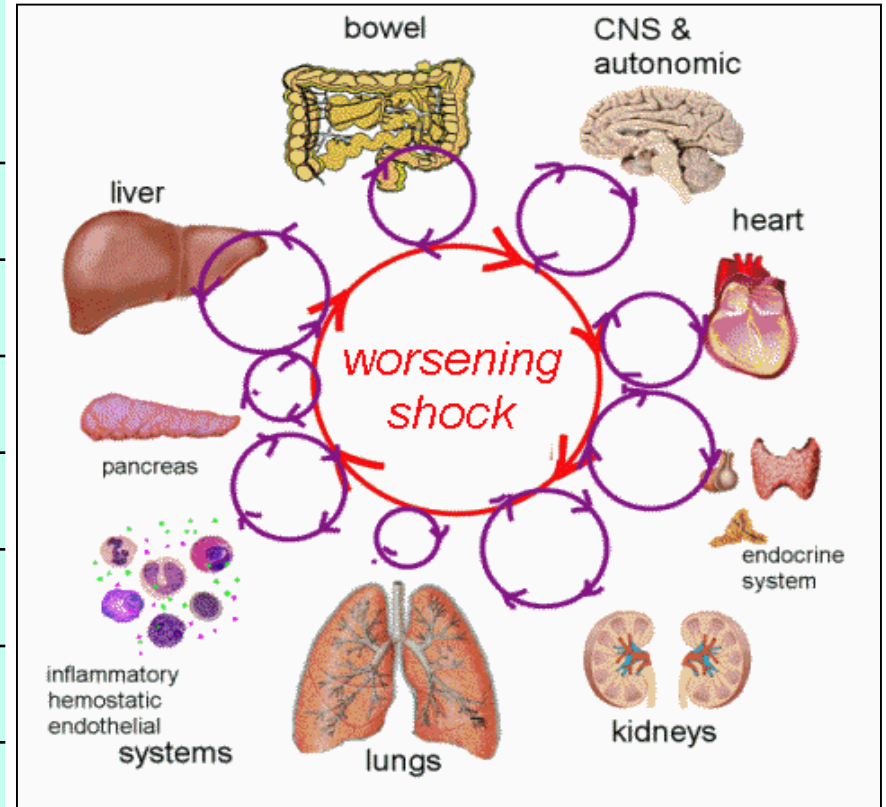


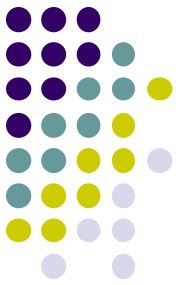
- Sepsis + Kardiyovasküler disfonksiyon
veya
- Sepsis + ARDS
veya
- Sepsis + ≥ 2 organ disfonksiyonu.





Organ tutulumu	Ölüm
0	3.3
1	6.25
2	15.7
3	38.5
4	62.5
5	70.0
6	100.0





Prognostik faktörler

- Konakçı faktörleri
 - 1-12 ay infant
 - Ölümlerin (çalışma peryodunda)
 - % 13 neplastik hastalıklar,
 - % 11 HIV+
- Enfeksiyon bölgesi
 - Endokardit, SSS enf, primer bakteriyemide fatalite↑ (% 21, 17, 16)
 - GÜS enf da ↓ (%4)



Septik Şok



Enfeksiyonun tetiklediği

- Gerçek ya da göreceli hipovolemi,
- Kan akımı dağılım bozukluğu,
- Miyokard fonksiyon bozukluğu,
- Çoğul metabolik, endokrin, hematolojik

sorunların iç içe geçtiği şok tablosu

American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock

Alan L. Davis, MD, MPH, FAAP, FCCM¹; Joseph A. Carcillo, MD²; Rajesh K. Aneja, MD²; Andreas J. Deymann, MD³; John C. Lin, MD⁴; Trung C. Nguyen, MD⁵; Regina S. Okhuysen-Cawley, MD, FAAP⁵; Monica S. Relvas, MD, FAAP, MSHA, FCCM⁶; Ranna A. Rozenfeld, MD, FCCM⁷; Peter W. Skippen, MD, MBBS, FRCPC⁸; Bonnie J. Stojadinovic, DNP, CPNP⁹; Eric A. Williams, MD, MS, MMM¹⁰; Tim S. Yeh, MD, MCCM¹¹; Fran Balamuth, MD¹²; Joe Brierley, MD, MA¹³; Allan R. de Caen, MD¹⁴; Ira M. Cheifetz, MD, FCCM¹⁵; Karen Choong, MSc, MB, Bch¹⁶; Edward Conway Jr, MD, MS, FCCM¹⁷; Timothy Cornell, MD¹⁸; Allan Doctor, MD¹⁹; Marc-Andre Dugas, MD, MSc²⁰; Jonathan D. Feldman, MD²¹; Julie C. Fitzgerald, MD, PhD²²; Heidi R. Flori, MD²³; James D. Fortenberry, MD, MCCM²⁴; Ana Lia Graciano, MD, FAAP, FCCM²⁵; Bruce M. Greenwald, MD, FAAP, FCCM²⁶; Mark W. Hall, MD, FCCM²⁷; Yong Yun Han, MD²⁸; Lynn J. Hernan, MD²⁹; Jose E. Irazuzta, MD, FCCM³⁰; Elizabeth Iselin, MD³¹; Elise W. van der Jagt, MD, MPH, FAAP, SFHM³²; Howard E. Jeffries, MD, MBA³³; Saraswati Kache, MD³⁴; Chhavi Katyal, MD³⁵; Niranjana (Tex) Kissoon, MD, MCCM, FCCM³⁶; Alexander A. Kon, MD, FCCM³⁷; Martha C. Kutko, MD, FCCM³⁸; Graeme MacLaren, MD, FCCM^{39–41}; Timothy Maul, PhD⁴²; Renuka Mehta, MD, MBBS, FAAP⁴³; Fola Odetola, MD, MPH⁴⁴; Kristine Parbuoni, BCPS, PharmD⁴⁵; Raina Paul, MD⁴⁶; Mark J. Peters, MD, PhD⁴⁷; Suchitra Ranjit, MD, FCCM⁴⁸; Karin E. Reuter-Rice, PhD, CPNP-AC, FCCM⁴⁹; Eduardo J. Schnitzler, MD⁵⁰; Halden F. Scott, MD⁵¹; Adalberto Torres Jr, MD, MS, FCCM⁵²; Jacki Weingarten-Abrams, MD⁵³; Scott L. Weiss, MD²⁴; Jerry J. Zimmerman, MD, PhD, FCCM⁵⁴; Aaron L. Zuckerberg, MD^{55,56}

2017 Klavuzu Major Yeni Öneri



1. **Tanıma paketi** (Kurumda septik şok düşünülen hastanın hızlı tanınması için ana noktaları içeren)
2. **Resüsitasyon ve stabilizasyon paketi** (Kurumca belirlenen)
3. **Performans paketi** (Uygulamaya uyum ve iyileşme için monitorizasyon)

Her hastanede uzman komite tarafından gözden geçirilip belirlenmeli



Tanıma Paket

- Uyarıcı bulgular: Vital bulgular, fizik muayene, risk grubundaki hastalar
- Uyarıcı bulgu saptanan olguların 15 dk içinde hızla klinisyen değerlendirmesi
- Septik şoktan şüphelenilen hastada 15 dk içinde sepsis resüsitasyon paketinin aktivasyonu



Resüsitasyon Paketi

- 5 dk içinde İV veya İO yol aç
- 30 dk içinde sıvı resüsitasyonu başla
- 60 dk içinde geniş spektrumlu antibiyotik
- Kan kültürü al (Antib. uygulamasını geciktirmeden)
- 60 dk içinde sıvı dirençli şokta periferik veya santral uygun inotrop başla



Stabilizasyon Paketi

- Sıvı, hormonal ve KVS tedaviyi yönlendirecek çoklu monitorizasyon
 - Laktat
 - Normal MAP-CVP ($55 + 1,5 \times \text{Yaş(yıl)}$)
 - $\text{ScvO}_2 > \%70$
 - CI 3,3-6,0 L/dk/m²
- Uygun antibiyotik tedavisi ve kaynak kontrolü



Performans Paketi

- Her bir hedefe uyumun değerlendirilmesi
- Uyum bozan temel sebeplerin analizi
(uygunsuz antibiyotik, aşırı sıvı verilmesi)
- Sebeplere yönelik aksiyon planı



Tedavide Hedef;

- ◆ Altta yatan enfeksiyonun tedavisi,
- ◆ Vital organların perfüzyonunun sağlanması,
- ◆ Doku oksijenizasyonunun idamesi,
- ◆ Komplikasyonlardan kaçınmak olmalıdır.

Alan L. Davis, MD, MPH, FAAP, FCCM¹; Joseph A. Carcillo, MD²; Rajesh K. Aneja, MD³;
Andreas J. Deymann, MD⁴; John C. Lin, MD⁵; Trung C. Nguyen, MD⁶;
Regina S. Okhuysen-Cawley, MD, FAAP⁷; Monica S. Relvas, MD, FAAP, MSHA, FCCM⁸;
Ranna A. Rozenfeld, MD, FCCM⁹; Peter W. Skippen, MD, MBBS, FRCP¹⁰;
Bonnie J. Stojadinovic, DNP, CPNP¹¹; Eric A. Williams, MD, MS, MNM¹²; Tim S. Yeh, MD, MCCM¹³;
Fran Balamuth, MD¹⁴; Joe Brierley, MD, MA¹⁵; Allan R. de Caen, MD¹⁶; Ira M. Cheifetz, MD, FCCM¹⁷;
Karen Choong, MSc, MB, BCh¹⁸; Edward Conway Jr, MD, MS, FCCM¹⁹; Timothy Cornell, MD¹⁸;
Allan Doctor, MD²⁰; Marc-Andre Dugas, MD, MSc²¹; Jonathan D. Feldman, MD²²;
Julie C. Fitzgerald, MD, PhD²³; Heidi R. Flori, MD²⁴; James D. Fortenberry, MD, MCCM²⁵;
Ana Lia Graciano, MD, FAAP, FCCM²⁶; Bruce M. Greenwald, MD, FAAP, FCCM²⁶;
Mark W. Hall, MD, FCCM²⁷; Yong Yan Han, MD²⁸; Lynn J. Herman, MD²⁹; Jose E. Irazusta, MD, FCCM³⁰;
Elizabeth Iselin, MD³¹; Elise W. van der Jagt, MD, MPH, FAAP, SFHM³²; Howard E. Jeffries, MD, MBA³³;
Saraswati Kache, MD³⁴; Chhavi Kalyal, MD³⁵; Niranjan (Tex) Kissoon, MD, MCCM, FCCM³⁶;
Alexander A. Kon, MD, FCCM³⁷; Martha C. Kutko, MD, FCCM³⁸; Graeme MacLaren, MD, FCCM³⁹⁻⁴¹;
Timothy Maul, PhD⁴²; Renuka Mehta, MD, MBBS, FAAP⁴³; Fola Odetola, MD, MPH⁴⁴;
Kristine Parbuoni, BCPS, PharmD⁴⁵; Raina Paul, MD⁴⁶; Mark J. Peters, MD, PhD⁴⁷;
Suchitra Ranjir, MD, FCCM⁴⁸; Karin E. Reuter-Rice, PhD, CPNP-AC, FCCM⁴⁹;
Eduardo J. Schnitzler, MD⁵⁰; Halden F. Scott, MD⁵¹; Adalberto Torres Jr, MD, MS, FCCM⁵²;
Jacki Weingarten-Abrams, MD⁵³; Scott L. Weiss, MD⁵⁴; Jerry I. Zimmerman, MD, PhD, FCCM⁵⁴;
Aaron L. Zuckerberg, MD^{55,56}

SEPSİS

- Tanı koymak
- Antibiyotik tedavisini başlamak

ÖNEMLİDİR

Tedavi Ne Zaman Başlanmalı?

BİR SAAT içinde

Enfeksiyon Kaynağının Kontrolü



Kaynak Kontrol Tekniğı	Örnek
Drenaj	İntraabdominal apse, torasik ampiyem, septik artrit, piyelonefrit, kolanjit
Debridman	Nekrotizan fasiit, intestinal infarkt, mediastinit
Tıbbi aletlerin çıkarılması	Enfekte vasküler kateter,üriner kateter,kolonize endotrakeal tüp
Kesin Kontrol	Divertikülit için sigmoid rezeksiyonu,gangrenöz kolesistit için kolesistektomi,clostridial myonekroz için amputasyon

Doku perfüzyonu

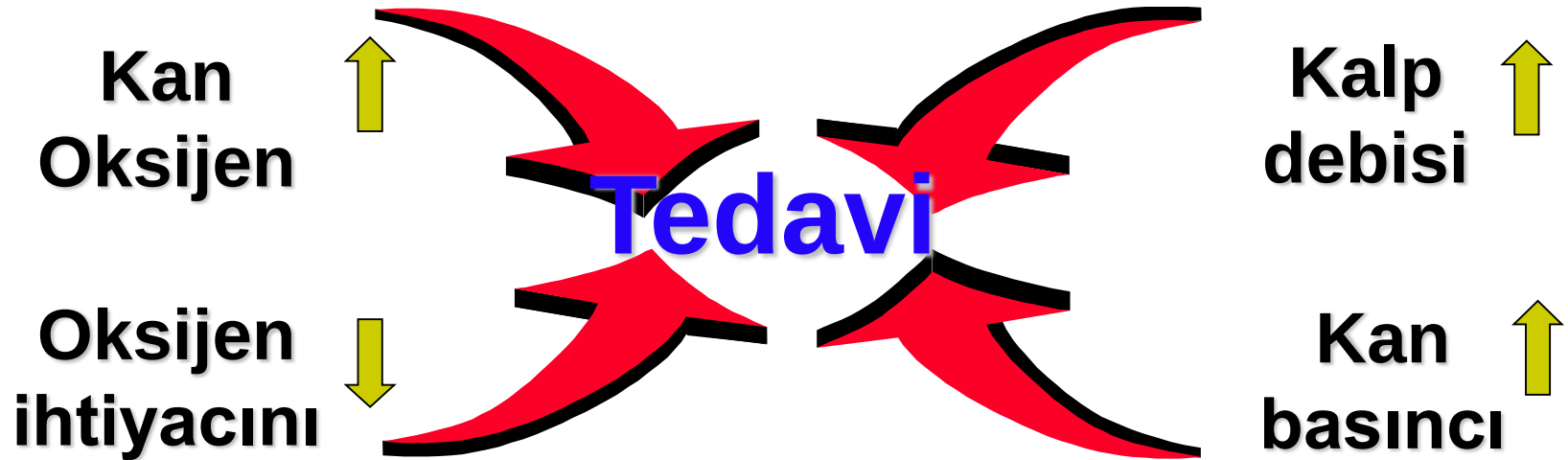


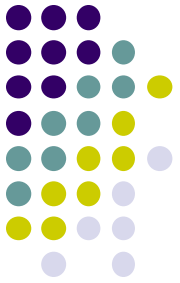
- ◆ Hasta, sepsis tanısı alır almaz doku perfüzyonunun resüsitasyonuna başlanmalıdır.
- ◆ Hipotansiyonu olmayan hastalarda artmış serum laktat düzeyi doku perfüzyonunun iyi bir göstergedir.

Tedavi-amaç



- Perfüzyonun düzeltmek
- Dokulara oksijen sunumunu artırmak





Laktat'ın Yeri

Yetersiz perfüzyon



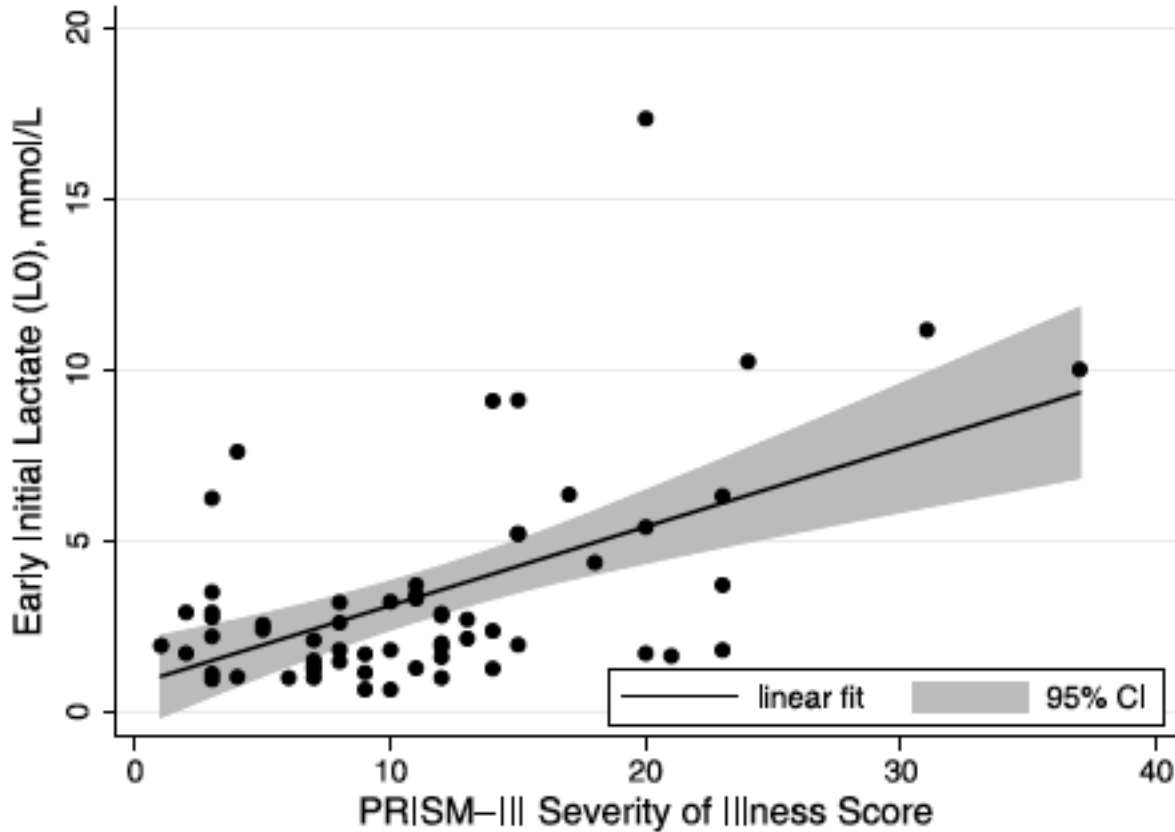
**Oksijen sunumunda
yetersizlik**



Anerop glikoliz



Laktat ↑



İlk laktat düzeyi klinik ağırlıkla ilişkili

Association Between Initial Emergency Department Lactate and Use of Vasoactive Medication in Children With Septic Shock

Pediatr Emer Care 2017

n= 864 hasta

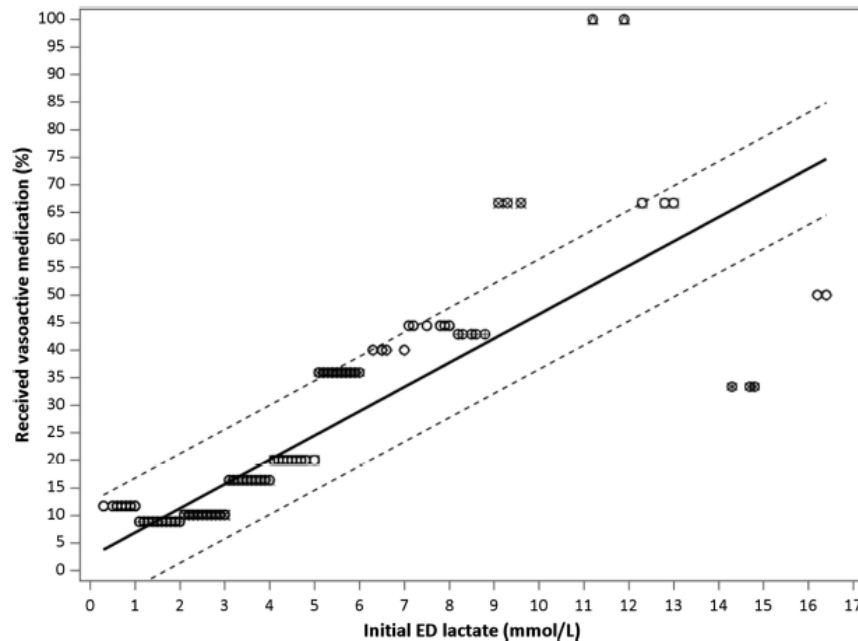


TABLE 3. Multivariable Logistic Regression Model for the Use of Vasoactive Medication Within 24 Hours of Initial PED Lactate (n = 677)

Predictor	OR (95% CI)
Age	
0–3 y	Reference
3 y 1 mo to 10 y	1.95 (1.05–3.69)
≥10 y 1 mo	4.05 (2.28–7.19)
Lactate, mmol/L	
≤3	Reference
3.1–5	1.82 (1.02–3.26)
≥5.1	5.00 (2.56–9.76)
Hypotension	3.33 (1.74–6.38)
Abnormal pulses	1.87 (1.14–3.08)
Mental status changes	2.96 (1.74–5.04)

İlk laktat düzeyi vazoaktif ajan kullanımı ile ilişkili

Lactate Clearance and Normalization and Prolonged Organ Dysfunction in Pediatric Sepsis

J Pediatr 2015

Objectives To evaluate whether lactate clearance and normalization during emergency care of pediatric sepsis is associated with lower rates of persistent organ dysfunction.

Study design This was a prospective cohort study of 77 children <18 years of age in the emergency department with infection and acute organ dysfunction per consensus definitions. In consented patients, lactate was measured 2 and/or 4 hours after an initial lactate; persistent organ dysfunction was assessed through laboratory and physician evaluation at 48 hours. A decrease of $\geq 10\%$ from initial to final level was considered lactate clearance; a final level < 2 mmol/L was considered lactate normalization. Relative risk (RR) with 95% CIs, adjusted in a log-binomial model, was used to evaluate associations between lactate clearance/normalization and organ dysfunction.

Results Lactate normalized in 62 (81%) patients and cleared in 70 (91%). The primary outcome, persistent 48-hour organ dysfunction, was present in 32 (42%). Lactate normalization was associated with decreased risk of persistent organ dysfunction (RR 0.46, 0.29-0.73; adjusted RR 0.47, 0.29-0.78); lactate clearance was not (RR 0.70, 0.35-1.41; adjusted RR 0.75, 0.38-1.50). The association between lactate normalization and decreased risk of persistent organ dysfunction was retained in the subgroups with initial lactate ≥ 2 mmol/L and hypotension.

Conclusions In children with sepsis and organ dysfunction, lactate normalization within 4 hours was associated with decreased persistent organ dysfunction. Serial lactate level measurement may provide a useful prognostic tool during the first hours of resuscitation in pediatric sepsis. (*J Pediatr* 2015; ■: ■-■).

4. saatte laktatın normale (< 2 mmol/L) gelmesi organ yetmezliği riskinin azalması ile ilişkili

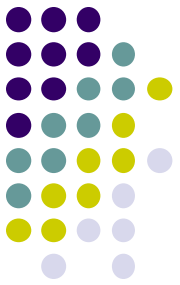


Laktat-Sepsis

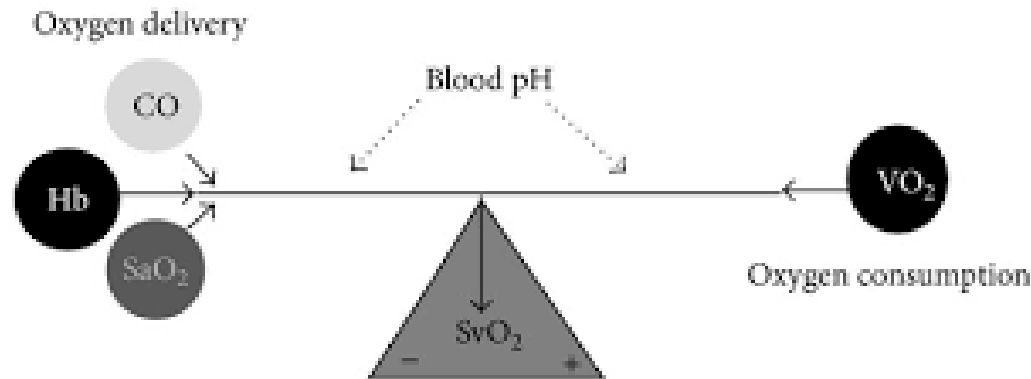
Laktat düzeyi	Klinik	Tedavi
< 2 mmol/L	Sepsis	% 20 normal olabilir, klinik ön planda
2-4 mmol/L	Ağır sepsis	İV sıvı, antibiyotik, 1 saat sonra kontrol
> 4 mmol/l	Septik şok	Agresif resüsitasyon

Laktat monitorizasyonu yararlı olabilir, ancak klinik bulgular daha önemlidir

$ScVO_2 > \%70$



Şok: O_2 sunumu $< O_2$ tüketimi



$$VO_2 = CI_{(L/min)} \times (SaO_2 - SvO_2) \times Hb_{(mmol/L)} \times 1.34 \times 0.165$$

$$DO_2 = CO \times Hb \times SaO_2 \times 1.34$$



- **Havayolu**
- **Solunum**
 - 100 % oksijen ver
 - Gerekirse entübe et
- **Dolaşım**
 - Acil damar yolu aç
 - Monitorize et ve sık TA takibi yap



Hangi durumlarda hasta entübe edilmelidir?

- MSS deprese ise
- Havayolu obstrüksiyonu varsa
- Havayolu reflekslerinin kaybı varsa
- Kısa zaman içerisinde klinik durumun bozulması bekleniyor ve solunum işi çok artmışsa
- Mekanik ventilasyon ve/veya PEEP ihtiyacı varsa

Ağır sepsisli çocuklarda entübasyon ve invazif girişimler sırasında sedasyon amaçlı **KETAMİN±Atropin** tercih edilmelidir.

Erken Entübasyon ve Mekanik Ventilasyon



- Oksijenizasyonu düzeltir
- Hava yolunun açık kalması
- Ventilasyonun kontrolü
- Solunum işi azaltır→ %40 tasarruf sağlar
- Sol ventrikül ardyükünü azaltır→ düşük kardiyak indeks olan hastalarda fayda sağlar

Sıvı Tedavisi



- ◆ En az iki damar yolu sağlanmalı,
- ◆ Periferik vazodilatasyon ve kapiller kaçaklardan dolayı sıvı ihtiyacının artmış olduğu akılda tutulmalı,
- ◆ Çocuklarda yapılan bir çok çalışmada agresif sıvı tedavisinin yaşam kurtarıcı olduğu anlaşılmıştır.

Septik şok (endotoksin salınımı)

Vasküler
permeabilite ↑

Kapiller kaçış

Kan akımında azalma

Staz, tüketim koagülopatisi
(mikrotrombüsler)

Plazma eksüdasyonu

Hipovolemi

Venöz dönüş ↓

Kardiyak debi ↓

Kan basıncı ↓

Katekolaminler salınır

Vazokonstriksiyon

Metabolik asidoz
Doku hipoksemisi

Vasküler atoni

Kan göllenmesi

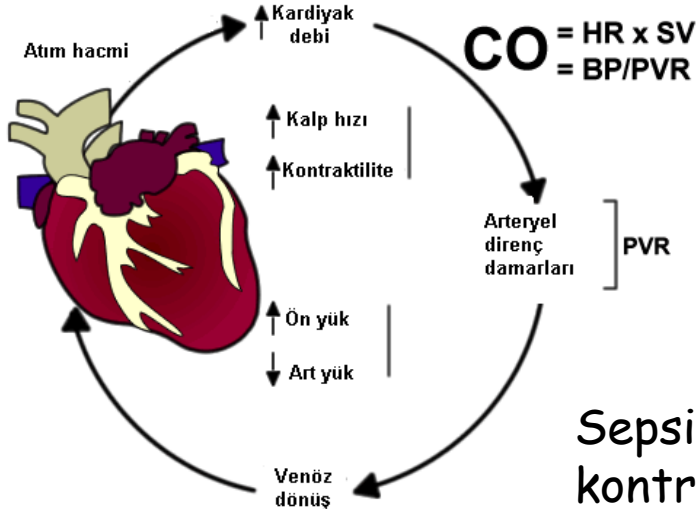
Nörojenik şok

Kapiller membranlardan sıvı
kaçışı

Venöz ve arteriyel göllenme

Azalmış sıvı alımı, kusma, ishal

Hipovolemi



Hipovoleminin düzeltilmesi

Sepsiste kardiyak
kontraktilite ↓

Yeterli ön yük sağlar

Kalp azalmış kontraktiliteyi
kompanse etmek için dilate
olabilir

Sıvılar

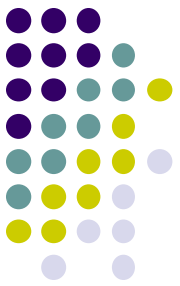


- ◆ Kolloid solusyonlar (%5 albumin, dextran, jelatin)
- ◆ İzotonik kristaloid solusyonlar (SF veya laktat ringer)
- ◆ Hipertonik salin
- ◆ Eritrosit süspansiyonu (Hb> 10 g/dl ?)

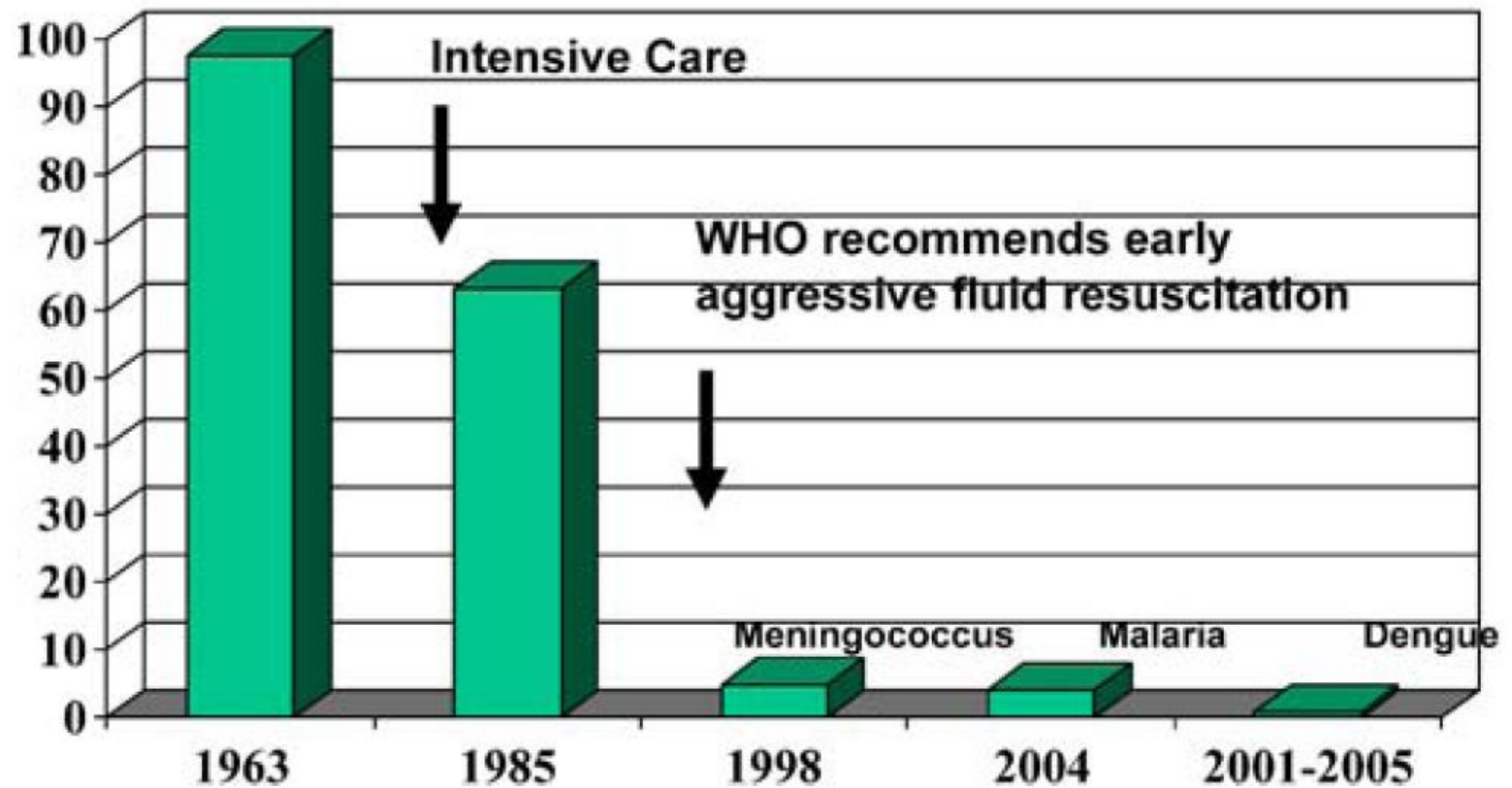


- ❖ İzotonik kristalloid solüsyonlar; hem ucuz, hem de kolay ulaşılabilir olmaları ve diğerlerine göre etkinlik farkı olmamasından dolayı daha avantajlıdır.

Carcillo JA, et al. Crit Care Clin; 2003.



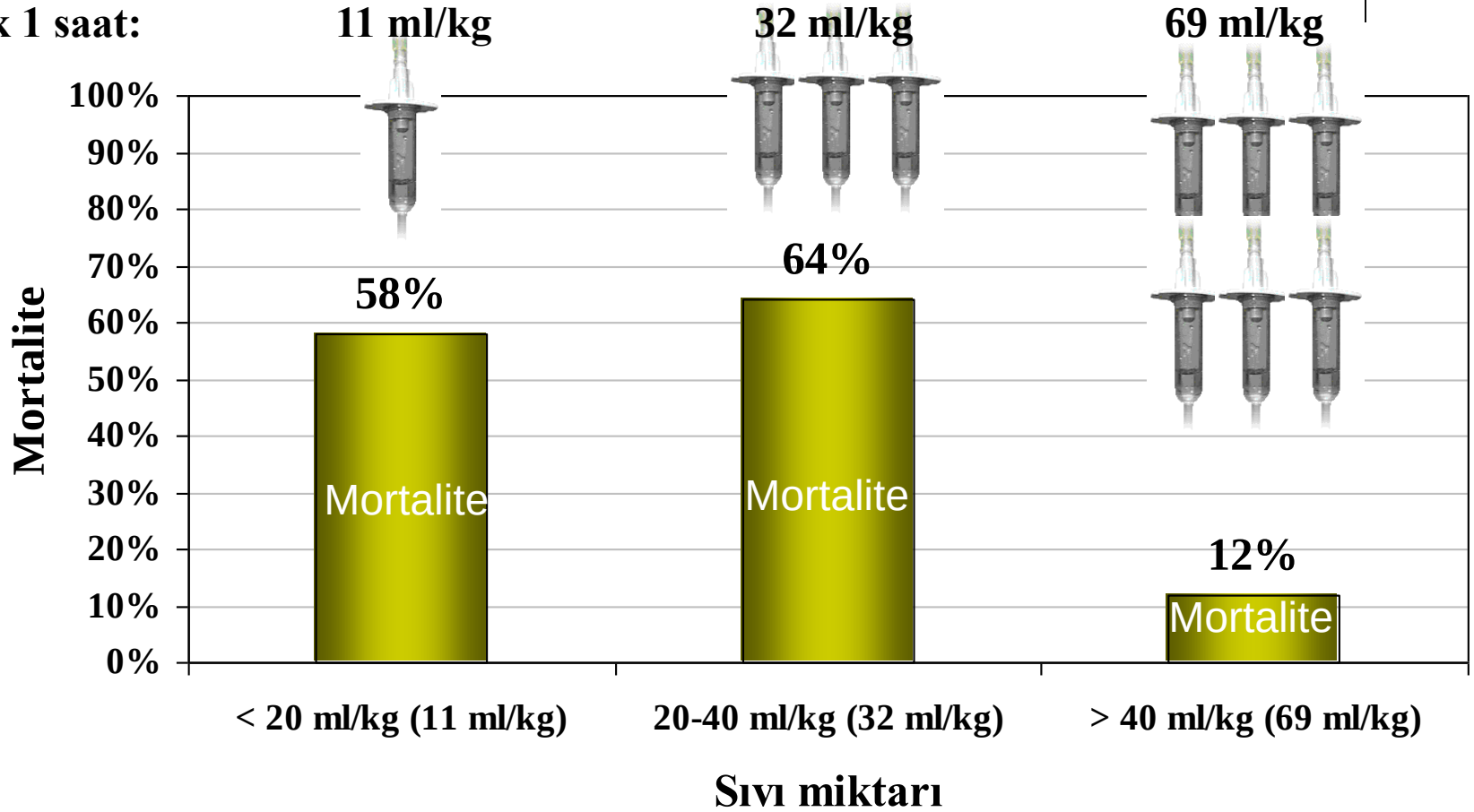
Pediatric Septik Şok Mortalitesi 1963-2005



Pediatric septic shock mortality: ilk bir saatte verilen sıvı miktarıyla ilişkili



İlk 1 saat:



İlk 6 saat:

71 ml

108 ml

117 ml

Agresif Sıvı Resüsitasyonu

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 sıvıya bağlı artış: yok

Carcillo JA, et al. JAMA 1991; 266:1242-5

Hasta refere eden merkezlerin en sık hatası: yetersiz sıvı vermek!



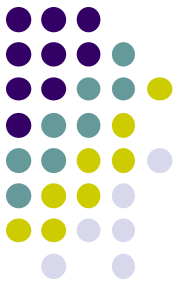
- Pediatrik Septik Şok: A.B.D.'de retrospektif transport kayıtları incelemesi:
 - *Yeterli sıvı verilmesi ve şok tablosunun erken sona ermesi mortaliteyi azaltan en önemli faktörler*
 - **Dolaşım yetmezliği-şok tablosunda geçen her saat için mortalite olasılığı 2 kat artıyor**
 - Neden: Şok tanınmıyor ve/veya yetersiz tedavi ediliyor (Genellikle 20 ml/kg sonrası duruluyor)

İnotrop/Vazopressör Tedavi



- ◆ Uygun sıvı tedavisine rağmen kan basıncı ve organ perfüzyonu sağlanamıyorsa tedaviye vazopressörler eklenmelidir.
- ◆ İnotrop/Vazopressör alan tüm hastalara arteriyel kateter konulmalıdır.

İnotrop/Vazopressör



- ◆ Noradrenalin
- ◆ Adrenalin
- ◆ Dobutamin
- ◆ Dopamin
- ◆ Fenilefrin
- ◆ Nitrovazodilatörler
- ◆ Vazopressin
- ◆ Diğerleri

İnotrop/Vazopressör



- ◆ Ağır sepsiste çocuklar;
 - ◆ Düşük kalp debisi, artmış sistemik vasküler direnç
 - ◆ Yüksek kalp debisi, düşük sistemik vasküler direnç
 - ◆ Düşük kalp debisi, düşük sistemik vasküler direnç

- ◆ Çocuk bu sayılanlardan hangisi ile gelirse gelsin sıvıya dirençli septik şok varlığında inotropik destek, tek başına veya bir vazopressör veya vazodilatatör ajanla kombine edilerek başlanmalıdır.



Septik Şokta Resüsitasyon: Zaman

Zaman = Yaşam

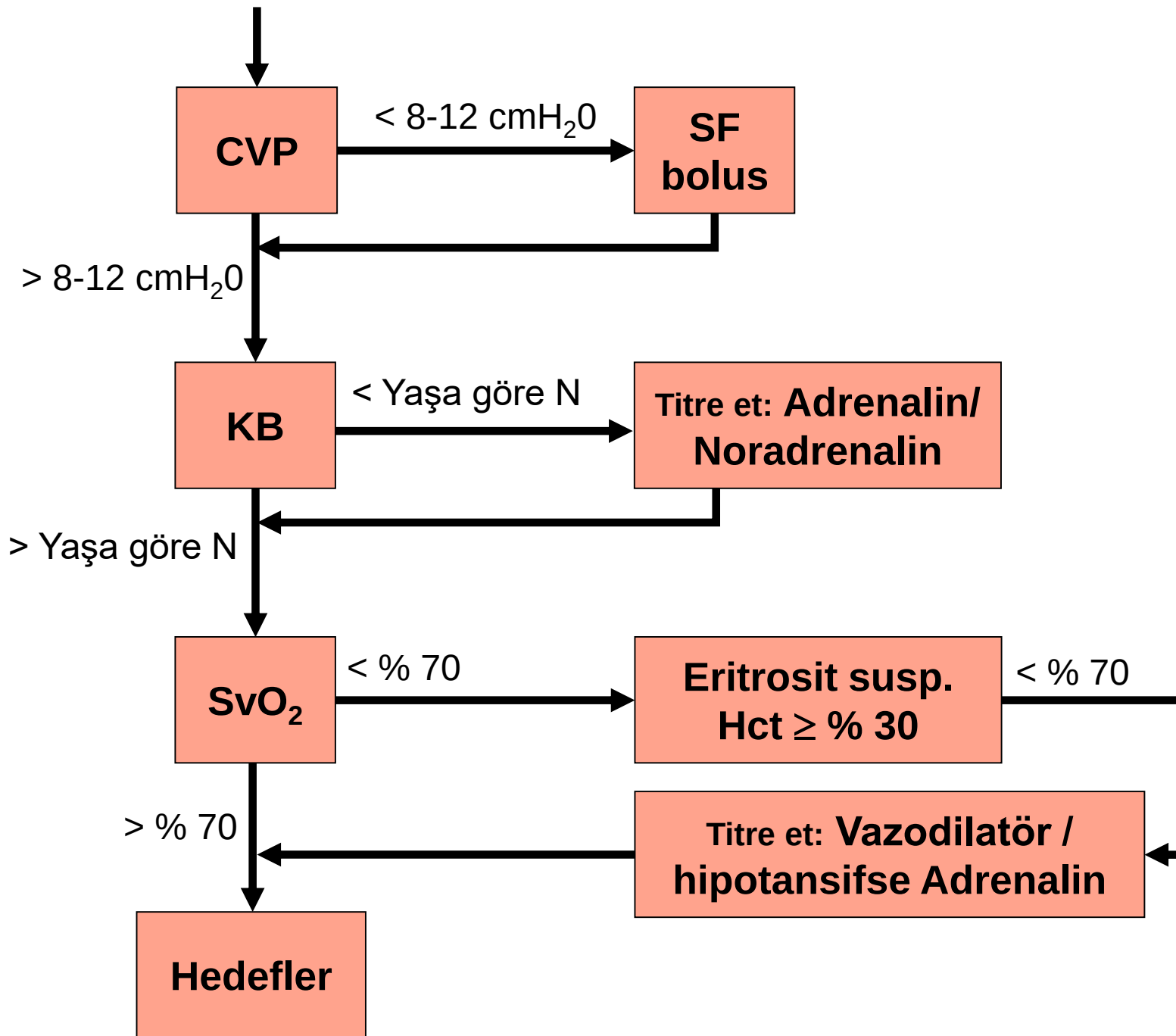
- İlk 6 saatte istenen hedeflere ulaşılması mortaliteyi belirgin olarak azaltmaktadır.

Rivers E et al. N Engl J Med 2001

Erken Hedefe Yönelik Tedavi (ilk 6 saat)



Santral venöz basınç (CVP)	8-12 mm/Hg
Ortalama arteriyel basınç (MAP)	> yaşa göre MAP'ın %5 p
İdrar çıkışı	> 1 ml/kg/st)
Santral venöz veya miks venöz oksijen satürasyonu	>%70



Hedefler: CVP 8-12 cmH₂O, MAP-CVP 60-65 mmHg, SvO₂ $> \% 70$

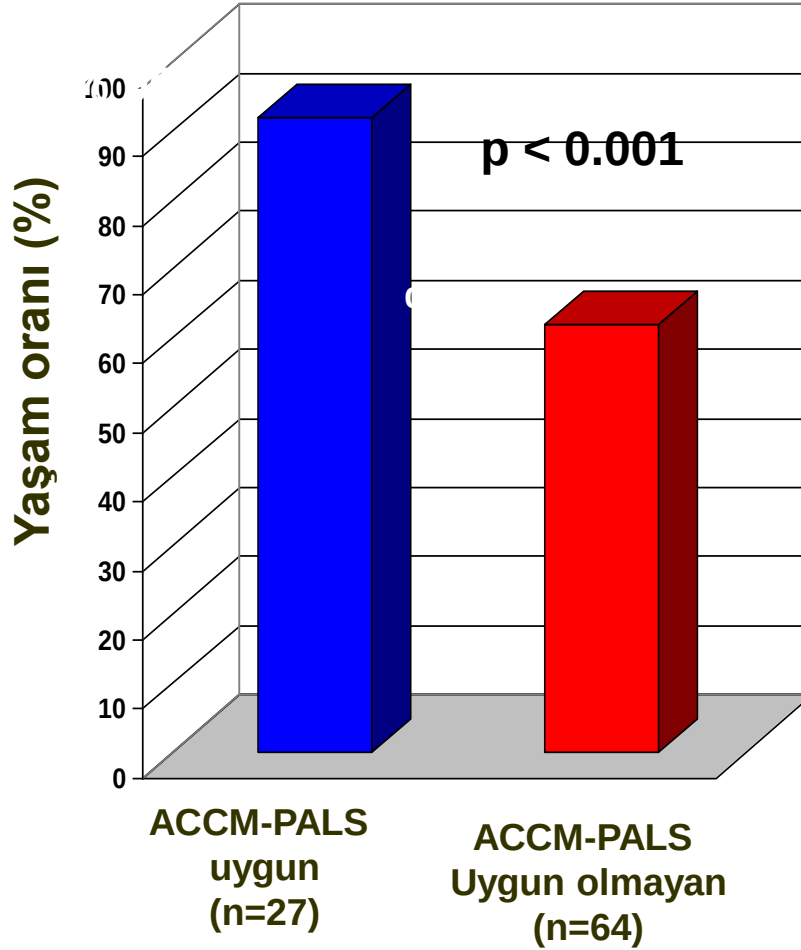
Zaman=Yaşam



ACCM rehberine uyulmayan her saat mortalite x 1.4 ↑



Erken ve hedefe yönelik şok tedavisi yaşam oranını belirliyor



İlk bir saatte, acil serviste amaç



- Havayolu, oksijenizasyon ve ventilasyonu sağlamak
- Normal perfüzyon ve kan basıncı ile dolaşımın sağlanması
- Kalp hızının normalleştirilmesi

İlk saat sonrası ÇYBÜ'sinde amaç



Tedavi hedefleri

KDZ < 2 sn

Normal santral ve periferik nabız

Sıcak ekstremiteler

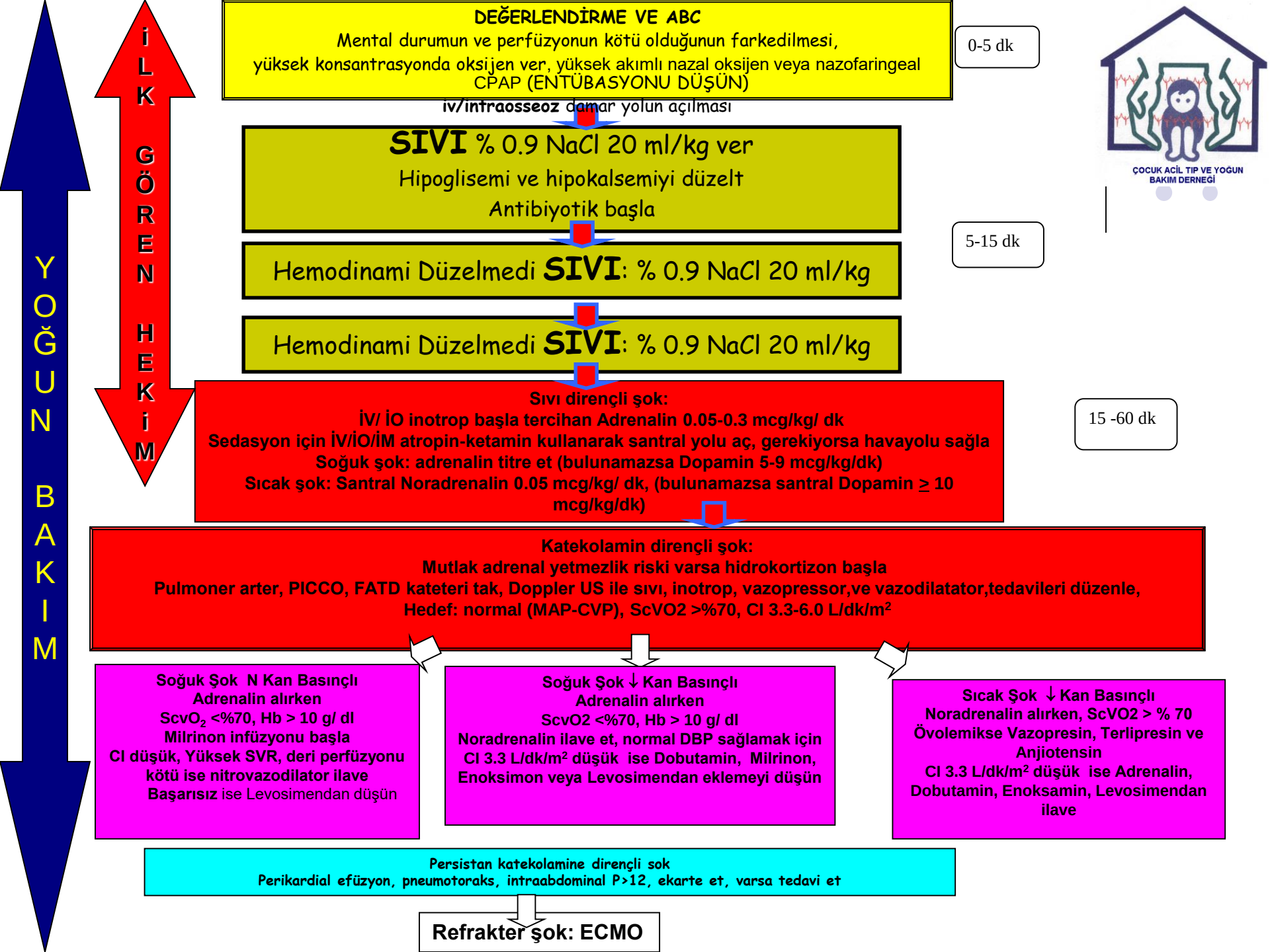
Normal mental durum

İdrar çıkışı > 1 mL/kg/saat

Normal perfüzyon basıncı (MAP-CVP, MAP-IAB)

ScvO₂ > %70

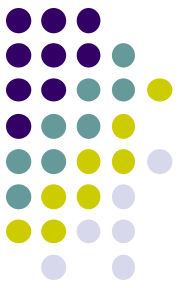
Laktat takibi



0- 5 dk

NDİRME VE ABC

rumun ve perfüzyonun kötü olduğunun farkedilmesi,
yüksek konsantrasyonda oksijen ver yüksek akımlı nazal oksijen veya
nazofaringeal CPAP (ENTÜBASYONU DÜŞÜN)
iv/intraosseöz damar yolun açılması



• Mental durum değerlendirilmesi

- Huzursuzluk,
- Konfüzyon,
- Stupor, koma

• Havayolu, solunum

- Oksijen ver
- Entubasyon?

• Monitorizasyon

• Dolaşım

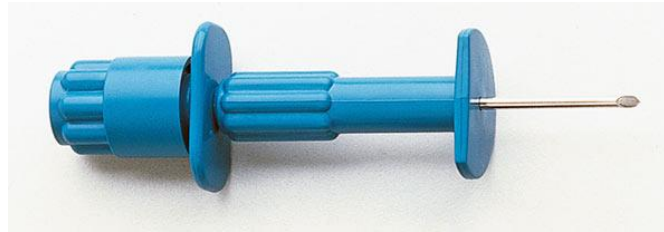
- Nabız ?
- Kapiller dolum zamanı >2sn
- Tansiyon ölçümü

• Damar yolu?

- Intraosseöz?

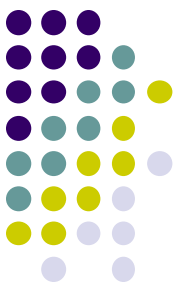
Yaş	Solunum Sayısı	Kalp Tepe Atımı
0-1 ay	60 mm Hg	
>1 ay ile 1 yaş	70 mm Hg	
1 ile < 10 yaş	30-40 mm Hg + [2 * yaş (yıl)]	
>10 yaş	90 mm Hg	
2-5	20-30	95-140
5-12	15-20	80-120
> 12	12-16	60-100

İV/İO YOL SAĞLANMASI









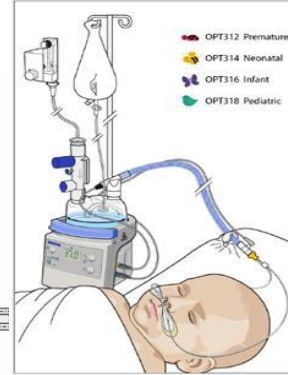
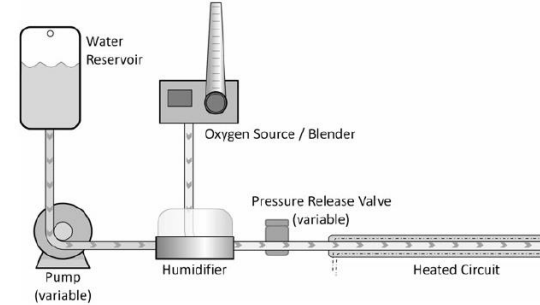
A. Initial Resuscitation

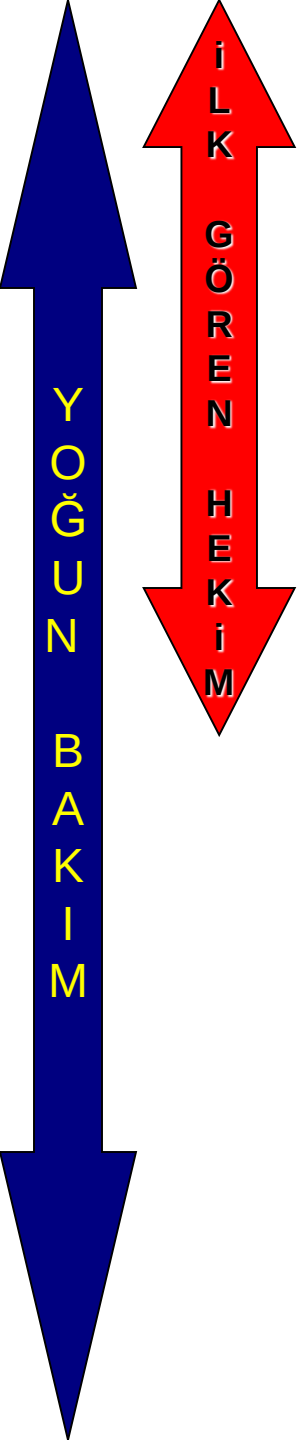
1. For respiratory distress and hypoxemia start with face mask oxygen or if needed and available, high flow nasal cannula oxygen or nasopharyngeal CPAP (NP CPAP). For improved circulation, peripheral intravenous access or intraosseus access can be used for fluid resuscitation and inotrope infusion when a central line is not available. If mechanical ventilation is required then cardiovascular instability during intubation is less likely after appropriate cardiovascular resuscitation (grade 2C).

HFNC (Yüksek akım nasal kanül) (YANK) Oksijen

- Oksijen ve hava karışımının ısıtılarak ve nemlendirilerek yüksek akımla verilmesi
- Yüksek akım $> 6 \text{ L/dk}$
 - İnfantta $> 2 \text{ L/kg/dk}$
 - Çocukta $> 1 \text{ L/kg/dk}$

Fig. 1 Basic setup of HFNC





DEĞERLENDİRME VE ABC
Mental durumun ve perfüzyonun kötü olduğunun farkedilmesi,
yüksek konsantrasyonda oksijen ver, yüksek akımlı nazal oksijen veya nazofaringeal
CPAP (ENTÜBASYONU DÜŞÜN)

0-5 dk

iv/intraosseöz damar yolun açılması

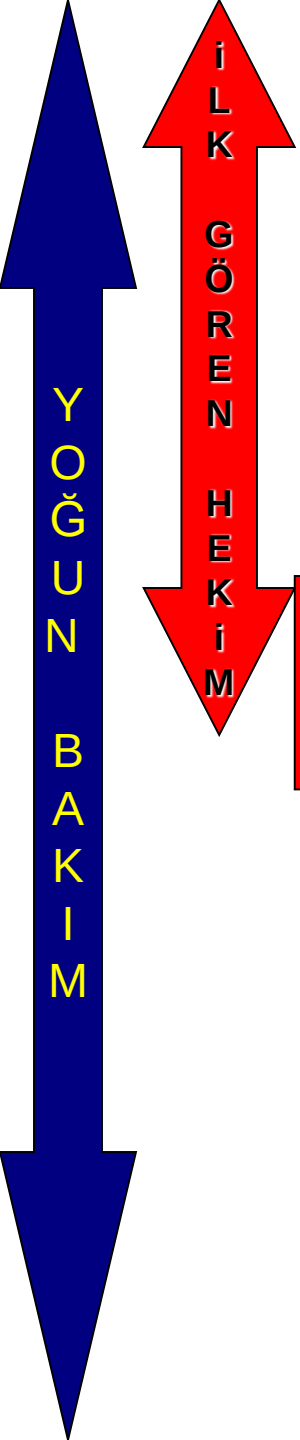
SIVI % 0.9 NaCl 20 ml/kg ver
Hipoglisemi ve hipokalsemiyi düzelt
Antibiyotik başla

5-15 dk

Hemodinami Düzелmedi **SIVI**: % 0.9 NaCl 20 ml/kg

Hemodinami Düzелmedi **SIVI**: % 0.9 NaCl 20 ml/kg





DEĞERLENDİRME VE ABC
Mental durumun ve perfüzyonun kötü olduğunun farkedilmesi,
yüksek konsantrasyonda oksijen ver, yüksek akımlı nazal oksijen veya nazofaringeal
CPAP (ENTÜBASYONU DÜŞÜN)

0-5 dk

iv/intraosseöz damar yolun açılması

SIVI % 0.9 NaCl 20 ml/kg ver
Hipoglisemi ve hipokalsemiyi düzelt
Antibiyotik başla

5-15 dk

Hemodinami Düzелmedi **SIVI**: % 0.9 NaCl 20 ml/kg

Hemodinami Düzелmedi **SIVI**: % 0.9 NaCl 20 ml/kg

Sıvı dirençli şok:
İv/ İO inotrop başla tercihan Adrenalin 0.05-0.3 mcg/kg/ dk
Sedasyon için İv/İO/İM atropin-ketamin kullanarak santral yolu aç, gerekiyorsa havayolu sağla
Soğuk şok: adrenalin titre et (bulunamazsa Dopamin 5-9 mcg/kg/dk)
Sıcak şok: Santral Noradrenalin 0.05 mcg/kg/ dk, (bulunamazsa santral Dopamin $\geq$ 10 mcg/kg/dk)

15 -60 dk



Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock



Andréa M. C. Ventura, MD¹; Huei Hsin Shieh, MD¹; Albert Bousso, MD¹; Patrícia F. Góes, MD¹; Iracema de Cássia F. O. Fernandes, MD¹; Daniela C. de Souza, MD¹; Rodrigo Locatelli Pedro Paulo, MD²; Fabiana Chagas, RN¹; Alfredo E. Gilio, MD¹

Crit Care Med 2015

0.05. Baseline characteristics and therapeutic interventions for the 120 children enrolled (63, dopamine; 57, epinephrine) were similar. There were 17 deaths (14.2%): 13 (20.6%) in the dopamine group and four (7%) in the epinephrine group ($p = 0.033$). Dopamine was associated with death (odds ratio, 6.5; 95% CI, 1.1–37.5; $p = 0.037$) and healthcare-associated infection (odds ratio, 67.7; 95% CI, 5.0–910.8; $p = 0.001$). The use of epinephrine was associated with a survival odds ratio of 6.49.

Dopamin, adrenaline göre artmış mortalite ve enfeksiyonla ilişkili, epinefrin yaşam şansını artırıyor

Conclusions: Dopamine was associated with an increased risk of death and healthcare-associated infection. Early administration of peripheral or intraosseous epinephrine was associated with increased survival in this population. Limitations should be observed while interpreting these results. (*Crit Care Med* 2015; 43:2292–2302)

Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing Dopamine and Epinephrine in Pediatric Fluid-Refractory Hypotensive Septic Shock*

Pediatr Crit Care Med 2016;

Karthik Narayanan Ramaswamy, MD, DM; Sunit Singhi, MD; Muralidharan Jayashree, MD; Arun Bansal, MD; Karthi Nallasamy, MD, DM

Objective: We compared efficacy of dopamine and epinephrine as first-line vasoactive therapy in achieving resolution of shock in fluid-refractory hypotensive cold septic shock.

Design: Double-blind, pilot, randomized controlled study.

Setting: Pediatric emergency and ICU of a tertiary care teaching hospital.

Patients: Consecutive children 3 months to 12 years old, with fluid-refractory hypotensive septic shock, were enrolled between July 2013 and December 2014.

Intervention: Enrolled children were randomized to receive either dopamine (in incremental doses, 10 to 15 to 20 $\mu\text{g/kg/min}$) or epinephrine (0.1 to 0.2 to 0.3 $\mu\text{g/kg/min}$) till end points of resolution of shock were achieved. After reaching maximum doses of test drugs, open-label vasoactive was started as per discretion of treating team. Primary outcome was resolution of shock within first hour of resuscitation. The study was registered (CTRI/2014/02/004393) and was approved by institute ethics committee.

Measurements and Main Results: We enrolled 29 children in epinephrine group and 31 in dopamine group. Resolution of shock within first hour was achieved in greater proportion of children receiving epinephrine ($n = 12$; 41%) than dopamine ($n = 4$; 13%) (odds ratio, 4.8; 95% CI, 1.3–17.2; $p = 0.019$); the trend per-

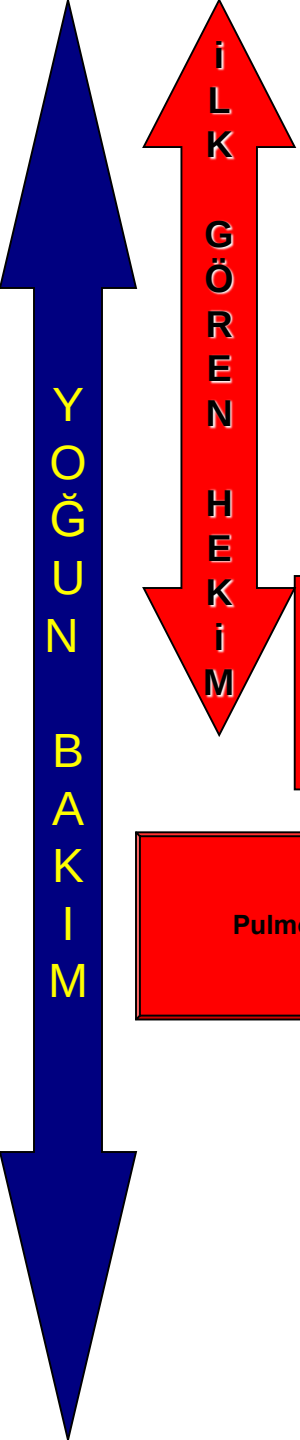
sisted even at 6 hours (48.3% vs 29%; $p = 0.184$). Children in epinephrine group had lower Sequential Organ Failure Assessment score on day 1 (0 vs 12; $p = 0.05$) and more organ failure-free days (24 vs 20 d; $p = 0.022$). No significant difference in adverse events (16.1% vs 13.8%; $p = 0.80$) and mortality (58.1% vs 58.3%; $p = 0.605$) was observed between the two groups.

Conclusion: Epinephrine is more effective than dopamine in achieving resolution of fluid-refractory hypotensive cold shock within the first hour of resuscitation and improving organ functions. (Pediatr Crit Care Med 2016; 17:e502–e512)

Key Words: children; dopamine; epinephrine; fluid-refractory septic shock; septic shock

Mortalite açısından fark yok,
ilk 1 saatte şokun ve
organ fonksiyonlarının düzelmesi
adrenalin grubunda daha iyi

Septic shock is a leading cause of mortality and morbidity among children in developed and developing countries. Mortality ranging 10–50% is observed in developed countries and up to 80% in developing countries (1–4). Guidelines and recommendations for the management of pediatric septic shock have been published since 2002 by the American College of Critical Care Medicine (ACCM)-Pediatric Advanced Life Support and were updated in 2007 (5). The Surviving Sepsis Campaign 2012 guidelines endorse dopamine



İ
L
K

G
Ö
R
E
N

H
E
K
İ
M

DEĞERLENDİRME VE ABC

Mental durumun ve perfüzyonun kötü olduğunun farkedilmesi,
yüksek konsantrasyonda oksijen ver, yüksek akımlı nazal oksijen veya nazofaringeal
CPAP (ENTÜBASYONU DÜŞÜN)

0-5 dk

iv/intraosseöz damar yolun açılması

SIVI % 0.9 NaCl 20 ml/kg ver

Hipoglisemi ve hipokalsemiyi düzelt

Antibiyotik başla

5-15 dk

Hemodinami Düzелmedi **SIVI**: % 0.9 NaCl 20 ml/kg

Hemodinami Düzелmedi **SIVI**: % 0.9 NaCl 20 ml/kg

Sıvı dirençli şok:

iv/ iö inotrop başla tercihan Adrenalin 0.05-0.3 mcg/kg/ dk

Sedasyon için iv/iö/im atropin-ketamin kullanarak santral yolu aç, gerekiyorsa havayolu sağla

Soğuk şok: adrenalin titre et (bulunamazsa Dopamin 5-9 mcg/kg/dk)

Sıcak şok: Santral Noradrenalin 0.05 mcg/kg/ dk, (bulunamazsa santral Dopamin ≥ 10 mcg/kg/dk)

15 -60 dk

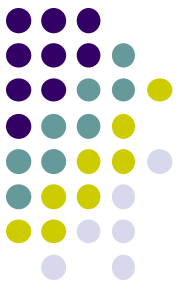
Katekolamin dirençli şok:

Mutlak adrenal yetmezlik riski varsa hidrokortizon başla

Pulmoner arter, PICCO, FATD kateteri tak, Doppler US ile sıvı, inotrop, vazopressor, ve vazodilatator, tedavileri düzenle,
Hedef: normal (MAP-CVP), ScVO2 $>70\%$, CI 3.3-6.0 L/dk/m²



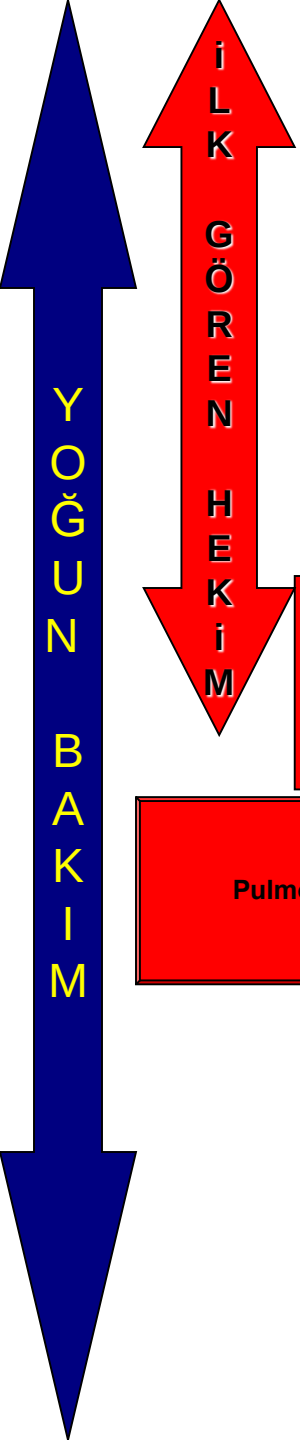
Katekolamine dirençli şok:
Adrenal yetmezlikte Hidrokortizon başla



Hidrokortizon:

Steroid tedavisi sadece katekolamin dirençli şok durumunda şüpheli yada kanıtlanmış adrenal yetmezlik varsa kullanılmalıdır.

- Şüpheli adrenal yetmezlik:
 - Purpura ile birlikte septik şok
 - Kronik steroid tedavisi alan çocuk
 - Hipofizer ve adrenal anormallik olması
- Kanıtlanmış adrenal yetmezlik: ACTH testi
 - Bazal kortizol düzeyi < 18 mcg/dL
 - ACTH testinde 30. ve 60. dakikalarda 9 mcg/dL den az artış olması
- Doz: 2 mg/kg-50 mg/kg/gün (titre edilir)



İ
L
K

G
Ö
R
E
N

H
E
K
İ
M

DEĞERLENDİRME VE ABC

Mental durumun ve perfüzyonun kötü olduğunun farkedilmesi,
yüksek konsantrasyonda oksijen ver, yüksek akımlı nazal oksijen veya nazofaringeal
CPAP (ENTÜBASYONU DÜŞÜN)

0-5 dk

iv/intraosseöz damar yolun açılması

SIVI % 0.9 NaCl 20 ml/kg ver

Hipoglisemi ve hipokalsemiyi düzelt

Antibiyotik başla

5-15 dk

Hemodinami Düzelmeyen **SIVI**: % 0.9 NaCl 20 ml/kg

Hemodinami Düzelmeyen **SIVI**: % 0.9 NaCl 20 ml/kg

Sıvı dirençli şok:

iv/ iö inotrop başla tercihan Adrenalin 0.05-0.3 mcg/kg/ dk

Sedasyon için iv/iö/im atropin-ketamin kullanarak santral yolu aç, gerekiyorsa havayolu sağla

Soğuk şok: adrenalin titre et (bulunamazsa Dopamin 5-9 mcg/kg/dk)

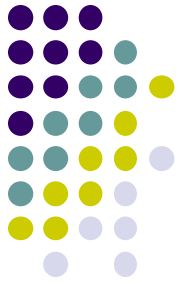
Sıcak şok: Santral Noradrenalin 0.05 mcg/kg/ dk, (bulunamazsa santral Dopamin ≥ 10 mcg/kg/dk)

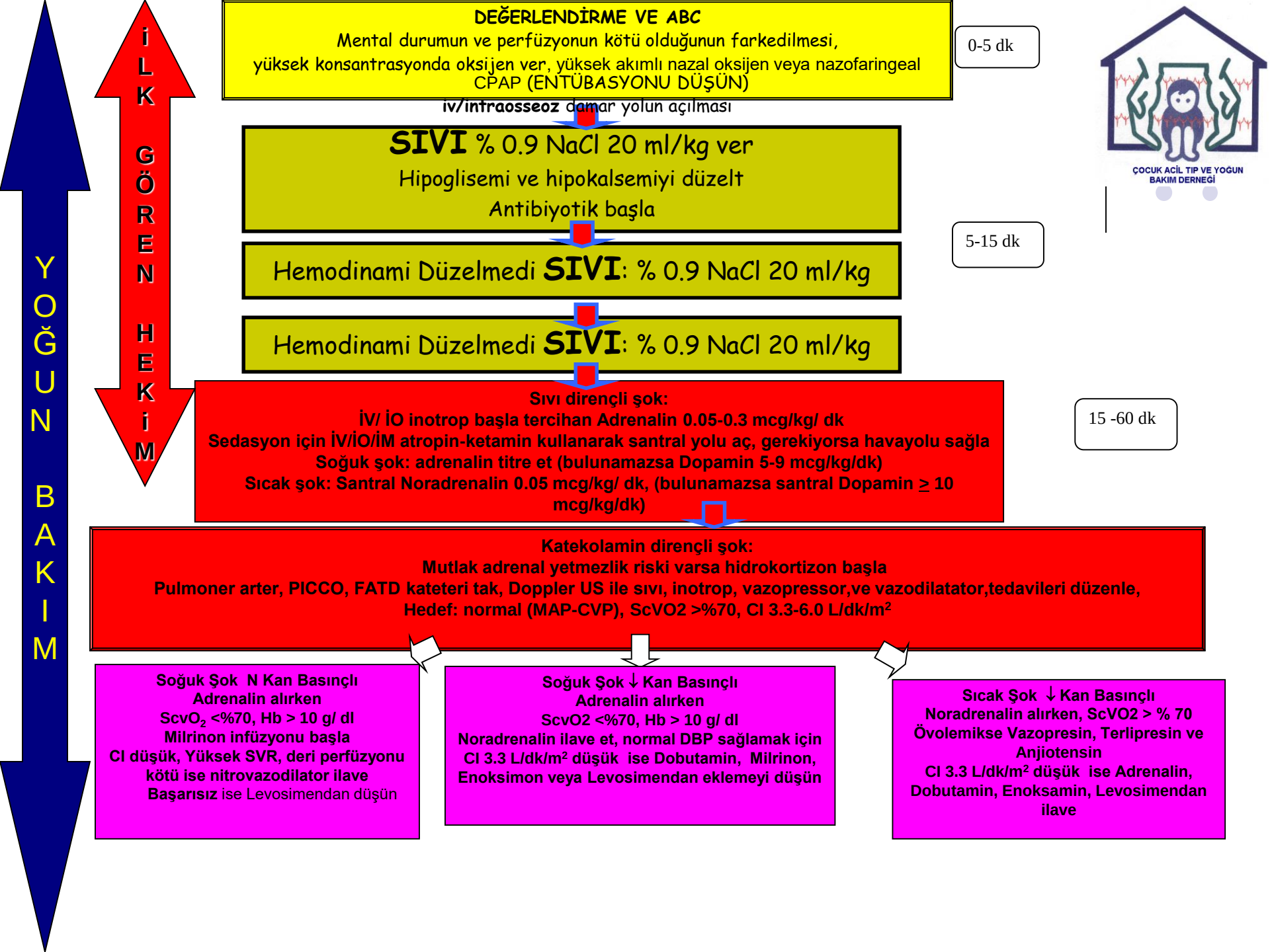
15 -60 dk

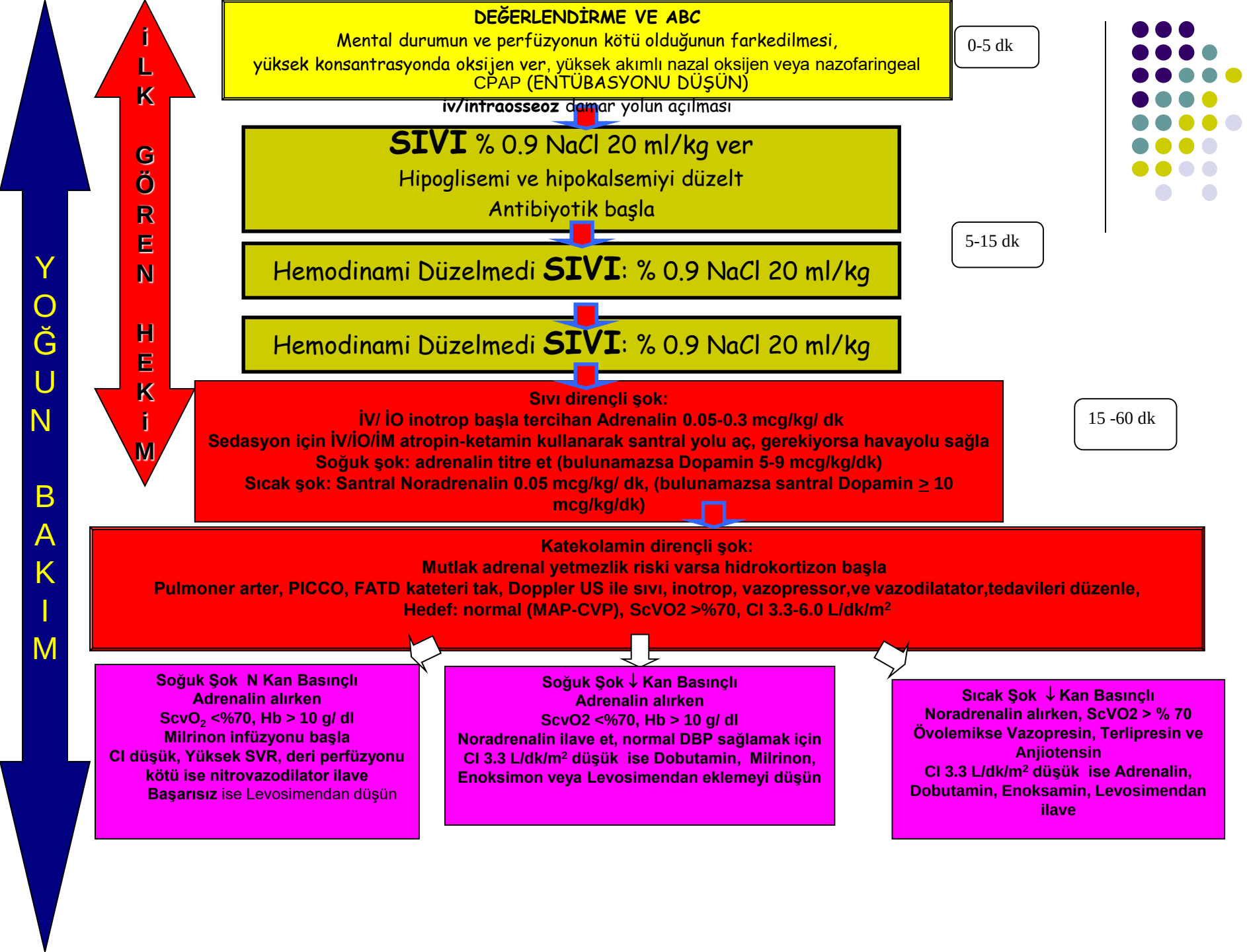
Katekolamin dirençli şok:

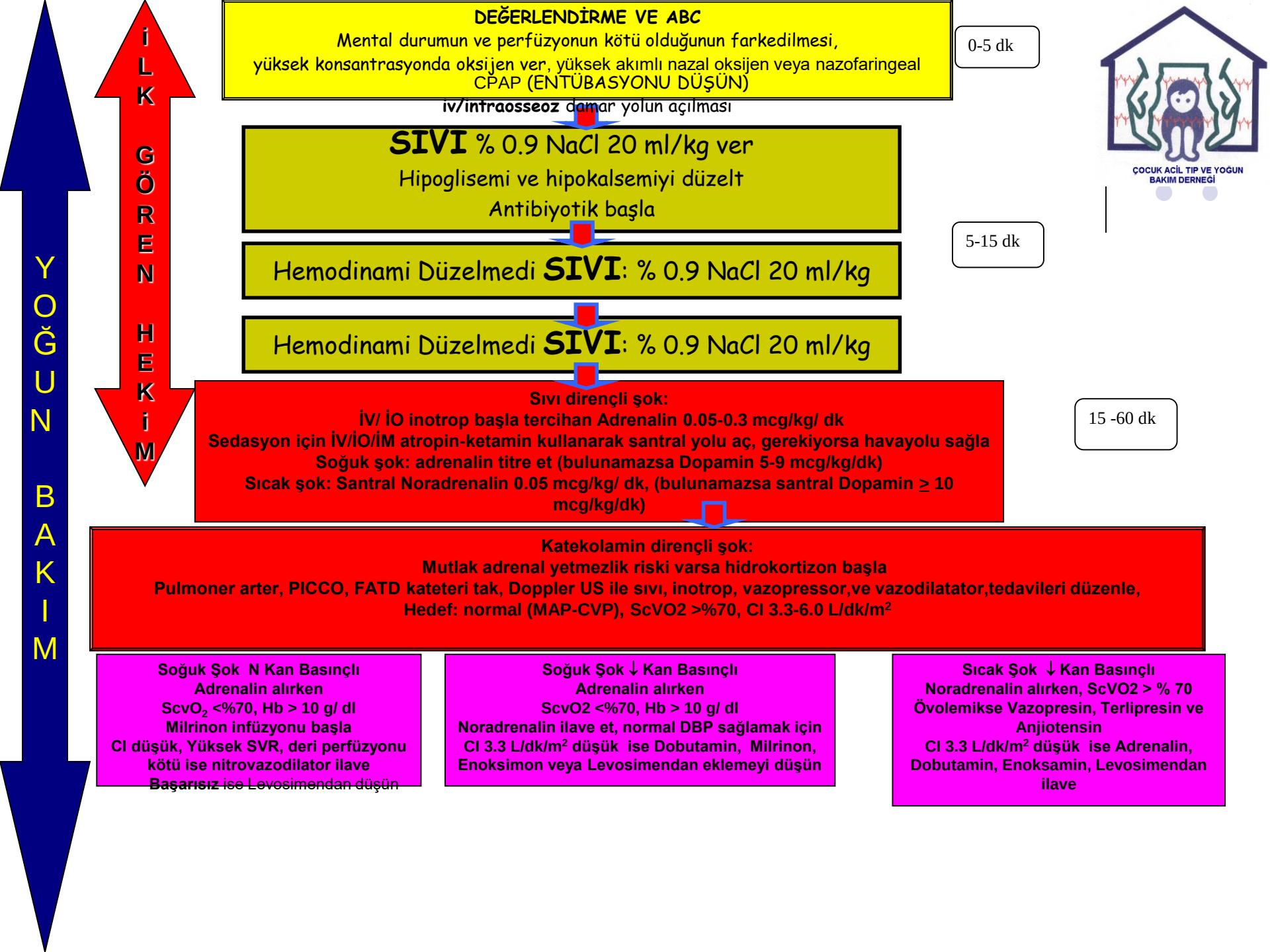
Mutlak adrenal yetmezlik riski varsa hidrokortizon başla

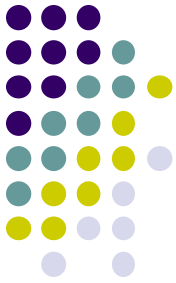
Pulmoner arter, PICCO, FATD kateteri tak, Doppler US ile sıvı, inotrop, vazopressor,ve vazodilatator,tedavileri düzenle,
Hedef: normal (MAP-CVP), ScVO2 $>70\%$, CI 3.3-6.0 L/dk/m²











Soğuk Şok N Kan Basıncılı
Adrenalin alırken
ScvO₂ <%70, Hb > 10 g/ dl
Milrinon infüzyonu başla
CI düşük, Yüksek SVR, deri perfüzyonu
kötü ise nitrovazodilator ilave
Başarısız ise Levosimendan düşün

Soğuk Şok ↓ Kan Basıncılı
Adrenalin alırken
ScvO₂ <%70, Hb > 10 g/ dl
Noradrenalin ilave et, normal DBP sağlamak için
CI 3.3 L/dk/m² düşük ise Dobutamin, Milrinon,
Enoksimon veya Levosimendan eklemeyi düşün

Sıcak Şok ↓ Kan Basıncılı
Noradrenalin alırken, ScVO₂ > % 70
Övolemikse Vazopresin, Terlipresin ve
Anjiotensin
CI 3.3 L/dk/m² düşük ise Adrenalin,
Dobutamin, Enoksamin, Levosimendan
ilave



Persistan katekolamine dirençli sok
Perikardial efüzyon, pneumotoraks, intraabdominal P>12, ekarte et, varsa tedavi et



Refrakter şok: ECMO



ILAÇ	Doz aralığı
Dopamin	6-20 $\mu\text{g/kg/dk}$ iv/intraossöz
Dobutamin	2-20 $\mu\text{g/kg/dk}$ iv/intraossöz
Milrinon	50-75 $\mu\text{g/kg}$ iv/intraossöz yükle 0.5-0.75 $\mu\text{g/kg/dk}$ infüzyon
Adrenalin	0.05-1 $\mu\text{g/kg/dk}$ iv/intraossöz
Noradrenalin	0.01-0.3 $\mu\text{g/kg/dk}$ iv/intraossöz
Nitroprussid	0.05-8 $\mu\text{g/kg/dk}$ iv/intraossöz
Vazopresin	0.0003-0.002 U/kg/dk iv/intraossöz
Hidrokortizon	2-50mg/kg/gün



Şok Tedavisi-Önemli Bilgiler

1) *Renal Replasman*

**** *Sıvı resüsitasyonu sonrası hastada***

- >%10 volüm fazlası oldu ise
- Hasta idrar çıkışı ile normal sıvı dengesini sağlayamıyor ise

DIÜRETİK

CRRT

**PERİTON
DİYALİZİ**

Şok Tedavisi-Önemli Bilgiler



2) Uç organ perfüzyonu takibi yapılarak ilaç ve sıvı yönetilmelidir.

- *NIRS izlemi, İntra abdominal basınç izlemi ile intraabdominal organ perfüzyonu değerlendirilebilir*

3) Plazma asla bolus olarak kullanılmaz .

- *INR hedeflenerek kullanımı önerilir*
 - *Septik şok ilişkili DIC, TMA, TTP durumunda önerilir*
-2013.*

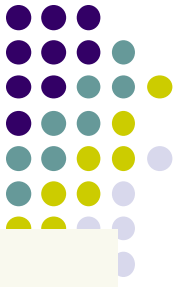
Şok Tedavisi-Önemli Bilgiler



4) Sepsiste IVIG tedavisi çocuklarda rutin olarak önerilmez.

5) Septik şoktaki hastalarda invazif işlemler için atropin ve ketamin kullanılarak hemodinamik dengesizlik olmadan sedasyon sağlanabilir.

Şok Tedavisi-Önemli Bilgiler

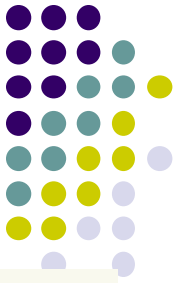


6) Hiperglisemi; arteriyel ya da plazmadan ölçülen glukoz seviyeleri $\leq 180\text{mg/dl}$ olacak şekilde insulin infüzyonu verilebilir.....2013.

7) Nabız basıncı izlemi önemlidir.

- *Diastolik basınç ile birlikte düşük ve yüksek sistemik vasküler rezistans ayırımı için kullanılmalıdır*

Şok Tedavisi-Önemli Bilgiler



8) Sıcaklıklar sadece santral ölçülmelidir

9) Tansiyon ölçümü invazif yapılmalıdır.

- *Sadece nabızların iyi palpe edildiği durumda noninvazif ölçüm dikkate alınır*

Şok Tedavisi Önemli Bilgiler



Kan Transfüzyonu

- Gereksiz transfüzyondan kaçınılmalıdır.
- Hemoglobin: 10gr/dl'nin üzerinde tutulmalı
- ***Stabilizasyondan sonra; ARDS, myokard iskemisi, akut kanama, vb gibi ek riskler yoksa 7 gr/dl üzerinde tutulabilir.....2013)***
- Trombosit transfüzyonu;
 - $<10.000/\text{mm}^3$ ise profilaktik verilebilir.
 - $<20000/\text{mm}^3$ ve yüksek kanama riski varsa verilir
 - $<50.000/\text{mm}^3$ ise aktif kanama ya da invaziv girişim durumunda

Extracorporeal Therapies in the Treatment of Sepsis: Experience and Promise

James D. Fortenberry, MD, FCCM, FAAP,^{*,†} and Matthew L. Paden, MD^{*,†}



Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO)

Refrakter septik şoklu hastalarda, sepsis kontrol altına alınıncaya kadar kardiyovasküler kollapsa yönelik geçici respiratuar ve kardiyak destek ile organ perfüzyonu ve oksijenizasyonu

Sepsis tanısı ile izlenen pediatrik hastaların tedavisinde ECMO kullanılabilir



ECMO

Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu

- Olası geri dönüşlü septik şok
- ECMO uygulanan hastalarda beklenen yaşam: %50
- Kan akım hızı: >110mL/kg/dk
- Hemoliz riski var
- Hb>10g/dL

Brierly J, et al. Crit Care Med 2009;37:666-88.



01/04/2008

01/04/2008

Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock

Graeme MacLaren, MBBS, FCICM, FRACP; Warwick Butt, MBBS, FRACP, FCICM; Derek Best, RN, RSCN, BN; Susan Donath, BSc, MA



- Avustralya, Melbourne
- 2000-2009 yıllarında ve retrospektif çalışma
- Toplam 246 hasta
- 23 hastaya refrakter septik şok ile ECMO tedavisi
- ECMO tedavisi altında ex olan 5 hasta;
 - 1 hastada Stafilokokal şok (ECMO 37. gününde)

✓ **18 hasta (%78) ECMO'dan dekanüle edilebilmiş**

✓ **17 hasta (%74) ECMO sonrası eve taburcu**



ECMO

Çocuklarda Refrakter septik şok veya Sepsis ilişkili refrakter solunum yetmezliğinde önerilir

(Grade 2C)

Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013

American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock

Alan L. Davis, MD, MPH, FAAP, FCCM¹; Joseph A. Carcillo, MD²; Rajesh K. Aneja, MD²;
Andreas J. Deymann, MD³; John C. Lin, MD⁴; Trung C. Nguyen, MD⁵;
Regina S. Okhuysen-Cawley, MD, FAAP⁶; Monica S. Relvas, MD, FAAP, MSHA, FCCM⁶;
Ranna A. Rozenfeld, MD, FCCM⁷; Peter W. Skippen, MD, MBBS, FRCPC⁸;
Bonnie I. Stejadinovic, DNP, CPNP⁹; Eric A. Williams, MD, MS, MMM¹⁰; Tim S. Yeh, MD, MCCM¹¹;
Fran Balanuth, MD¹²; Joe Brierley, MD, MA¹³; Allan R. de Caen, MD¹⁴; Ira M. Cheifetz, MD, FCCM¹⁵;
Karen Choong, MSc, MB, Bch¹⁶; Edward Conway Jr, MD, MS, FCCM¹⁷; Timothy Cornell, MD¹⁸;
Allan Doctor, MD¹⁹; Marc-Andre Dugas, MD, MSc²⁰; Jonathan D. Feldman, MD²¹;
Julie C. Fitzgerald, MD, PhD²²; Heidi R. Flori, MD²³; James D. Fortenberry, MD, MCCM²⁴;
Ana Lia Graciano, MD, FAAP, FCCM²⁵; Bruce M. Greenwald, MD, FAAP, FCCM²⁶;
Mark W. Hall, MD, FCCM²⁷; Yong Yun Han, MD²⁸; Lynn J. Herman, MD²⁹; Jose E. Irazusta, MD, FCCM³⁰;
Elizabeth Iselin, MD³¹; Elise W. van der Jagt, MD, MPH, FAAP, SFHM³²; Howard E. Jeffries, MD, MBA³³;
Saraswati Kache, MD³⁴; Chhavi Katyal, MD³⁵; Niranjan (Tex) Kissoon, MD, MCCM, FCCM³⁶;
Alexander A. Kon, MD, FCCM³⁷; Martha C. Kutko, MD, FCCM³⁸; Graeme MacLaren, MD, FCCM³⁹⁻⁴¹;
Timothy Naul, PhD⁴²; Renuka Mehta, MD, MBBS, FAAP⁴³; Pola Odetola, MD, MPH⁴⁴;
Kristine Parbuoni, BCPS, PharmD⁴⁵; Raina Paul, MD⁴⁶; Mark J. Peters, MD, PhD⁴⁷;
Suchitra Ranjit, MD, FCCM⁴⁸; Karin E. Reuter-Rice, PhD, CPNP-AC, FCCM⁴⁹;
Eduardo J. Schnitzler, MD⁵⁰; Halden E. Scott, MD⁵¹; Adalberto Torres Jr, MD, MS, FCCM⁵²;
Jacki Weingarten-Abrams, MD⁵³; Scott L. Weiss, MD⁵⁴; Jerry J. Zimmerman, MD, PhD, FCCM⁵⁵;
Aaron L. Zuckerberg, MD^{55,56}

Sepsiste Yeni Tedavi Arayışları



- ◆ **İmmunoterapi (aşı)**
- ◆ **Antiendotoksin tedaviler, J5, E5, HA-1A**
- ◆ **EndoCAb antikorlar**
- ◆ **LPS bağlayıcı proteinler (LBP)**
- ◆ **Bacterisidal/permeability-increasing protein**
- ◆ **Pentoksifilin**
- ◆ **Polimiksin B**

Sepsiste Yeni Tedavi Arayışları

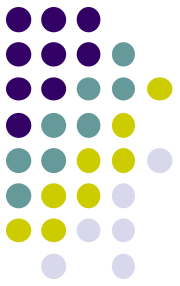


- ◆ Anti TNF antikorlar
- ◆ TNF antikor parçacıkları
- ◆ TNF- α 'nın p-55 ve p-75 reseptörleri
- ◆ IL-1 antagonistleri
- ◆ IL- 6'a karşı poliklonal ve monoklonal antikor
- ◆ Anti-Platelet Activating Factor (PAF)
- ◆ Anti-inflamatuvar sitokinler
- ◆ Th-1 ve Th-2 hücreleri



Sepsiste Yeni Tedavi Arayışları

- ◆ Bradikinin antagonistleri (deltibant)
- ◆ Lökosit adezyon molekül antikorları
- ◆ Oksijen radikal çöpçüleri
- ◆ Koagülasyon sistemine etkili ilaçlar
- ◆ Nitrik oksit düzenleyici tedaviler
- ◆ Gen tedavisi



◆ **To know sepsis is to know critical care medicine**

Jerry Zimmerman

TEŞEKKÜRLER

