



T.C.
KAHRAMANMARAŞ
SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT SENDROMLU HASTALARDA
SOLUBLE CD14 DÜZEYİ

Dr. Derya CEVİZLİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU

KAHRAMANMARAŞ
2016

T.C.
KAHRAMANMARAŞ
SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT SENDROMLU HASTALARDA
SOLUBLE CD14 DÜZEYİ

Dr. Derya CEVİZLİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU

Bu araştırma, 2015/1-82D kodlu proje olarak
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından desteklenmiştir.

KAHRAMANMARAŞ
2016

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgilerinden tecrübelerinden faydalandığım, tezim konusunda bana yol gösteren yardımlarını esirgemeyen ve kıymetli vaktini bana ayıran değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Davutoğlu ve Prof. Dr. Şeref Olgar başta olmak üzere Prof. Dr. Cengiz Dilber, Doç. Dr. Ekrem Güler, Doç. Dr. Mesut Garipardıç, Doç. Dr. Tefvik Demir, Doç. Dr. Can Acıpayam, Doç. Dr. Fatih Temiz, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Çetinkaya, Yrd. Doç. Dr. Sadık Yurttutan, Yrd. Doç. Dr. Tahir Dalkıran'a,

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım değerli uzmanlarımız; Dr. Özlem Gül, Dr. Füheda Hüdayioğlu, Dr. Ahmet Köse, Dr. Yöntem Yaman, Dr. Ahmet Kağan Özkaya, Dr. Serkan Kırık, Dr. Yasemin Çoban'a

İhtisas eğitimimin hayatıma kazandırdığı yeni kardeşlerim Dr. Oya Kıreker Köylü, Dr. Nihal Karabel, Dr. Elif Arık, Dr. Burcu Cantay'a ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecim boyunca yardımlarını esirgemeyen Hem. Ümmügülsüm Yiğit ve Labrnt. Emine Araz'a

Tüm hayatım ve eğitim sürecim boyunca her konuda bana destek olan, sıkıntılarımı paylaşan annem Gülbeyaz Cevizli'ye teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Derya Cevizli

Nisan 2016

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Sepsis.....	2
2.1.1. Tanımlamalar	3
2.1.2. Sepsis Etiyolojisi	7
2.1.3. Sepsis Patofizyolojisi	8
2.1.4. Klinik.....	12
2.1.5. Tanı.....	15
2.1.6. Tedavi.....	16
2.2. Akut Faz Proteinleri	27
2.2.1. C-Reaktif Protein.....	28
2.2.2. Prokalsitonin.....	30
2.2.3. Presepsin.....	34
3. MATERYAL VE METOD	36
4. BULGULAR	38
5.TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	64
7. KAYNAKLAR.....	66
TABLolar.....	83
ŞEKİLLER	84

KISALTMALAR

ACCP	: Amerikan Göğüs Hekimleri Birliği
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
ATS	: American Thoracic Society
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CD	: Cluster of Differentiation / Yüzey farklılaşma antijenleri
CoNS	: Koagülaz negatif stafilokok
CRP	: C-reaktif protein
CVP	: Santral venöz basınç
CVVH	: Devamlı veno-venöz hemofiltrasyon
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
ECMO	: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
EKG	: Elektrokardiografi
ESBL	: Geniş spektrumlu beta laktamaz
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ESICM	: European Society of Intensive Care Medicine
FiO₂	: İnspire edilen oksijen fraksiyonu
GM-CSF	: Granülosit-monosit koloni stimulan faktör
<i>H. influenzae</i>	: <i>Haemophilus influenzae</i>
IL-1	: İnterleukin 1
IL-2	: İnterleukin 2
IL-4	: İnterleukin 4
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IL-10	: İnterlökin 10
IFN-γ	: İnterferon gama
INR	: International Normalized Ratio (Uluslararası Düzeltme Oranı)
<i>K.pneumoniae</i>	: <i>Klebsiella pneumoniae</i>
LPS	: Lipopolisakkarit
LT	: Lökotrien
mCD-14	: Membranöz CD-14
MD2	: Lenfosit antijen 96
MODS	: Multiorgan disfonksiyonu
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSS	: Merkezi Sinir sistemi
<i>N.meningitidis</i>	: <i>Neisseria meningitidis</i>
NA	: Not applicable/ Uygulanamaz
NK	: Natural killer
NO	: Nitrik oksit
<i>P. aeruginosa</i>	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel CO ₂ basıncı
PAF	: Platelet activating factor
PaO₂	: Parsiyel arteriyel O ₂ basıncı
PCT	: Prokalsitonin
PEEP	: Ekspiryum sonu akciğer volümü
PNL	: Polimorf nüveli lökosit
<i>S.aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>

S.epidermidis : *Staphylococcus epidermidis*
S.pneumoniae: *Streptococcus pneumoniae*
S. pyogenes : *Streptococcus pyogenes*
SaO₂ : Oksijen saturasyonu
SCCM : Society of Critical Care Medicine (Yoğun Bakım Topluluğu)VII
sCD-14 : Soluble CD-14
SD : Standart Sapma
SIRS : Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SIS : Surgical Infection Society
TLR : Toll like reseptör/Toll benzeri reseptör
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
Lökosit sayısı: Beyaz Küre
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

SIRS enfeksiyöz olaylara veya yanık, pankreatit gibi enfeksiyon dışı durumlara vücudun oluşturduğu immün yanıtların bütünüdür. Sepsis erken tanı ve tedavi gerektiren, kanıtlanmış veya olası enfeksiyona karşı gelişen bir sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur. Tanıda geç kalındığı ve tedavi edilmediği takdirde mortalitesi yüksek bir hastalıktır. SIRS ve sepsisi tanınması ve mümkünse birbirinden ayırt edilmesinde yeni, daha duyarlı biyomarkırlara ihtiyaç vardır. Presepsin (sCD14) yeni tanımlanmış bir yüzey markırıdır, bakteriyel enfeksiyonlarda kan seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda henüz rutin klinik kullanıma girmemiş presepsin düzeyini bilinen akut faz reaktanlarıyla karşılaştırarak SIRS ve sepsisli çocuk olgularda etkinliğini tespit etmek istedik.

Çalışmaya 46 hasta (21'i SIRS, 25'i sepsis) ve 40'ı sağlıklı gönüllülerden oluşmak üzere 86 olgu dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tam kan sayımı, kültür bulguları kaydedildi. Serum örneklerinden plazma PCT, CRP ve presepsin düzeyleri çalışıldı.

Lökosit sayısı, CRP, PCT ve presepsin düzeyleri hasta grubunda artış göstermişti. CRP düzeylerinde SIRS ve sepsis grubu arasında da anlamlı fark var iken; presepsin düzeyinde bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Kültür pozitifliği değerlendirildiği zaman lökosit sayısı, CRP, PCT düzeyleri kültür pozitifliği ile korelasyon gösterirken, presepsin düzeyleri ise korele değildi. SIRS ve sepsisin sağlıklı populasyondan ayırımında lökosit sayısı, CRP, PCT, ve presepsinin tanısal performansı yüksektir. Ancak, SIRS'ın sepsisten ayırımında CRP ve PCT'in tanısal performansı anlamlı düzeyde yüksek iken; lökosit sayısı ve presepsin düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç olarak prokalsitonin, CRP gibi birçok biyomarkır günümüzde sepsisin erken tanısında kullanılmaktadır. Çocukluk çağında presepsin inflamasyon ve enfeksiyonda gelecek vaat edebilecek bir biyomarkırdır. Ancak henüz yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle hasta sayılarının fazla olduğu, çok merkezli, randomize kontrollü ve prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: SIRS, Sepsis, Presepsin, Prokalsitonin ve C-reaktif protein

ABSTRACT

SIRS is the immune responses generated by the body infection event or the exception of infection such as burns and pancreatitis. Sepsis is a systemic inflammatory response syndrome which can be developed against proven or probable infections and it requires early diagnosis and treatment. Sepsis has a high mortality rate when it gets a late diagnosis or is not treated. It is needed a new and more sensitive biological marker for identifying sepsis and SIRS and to distinguish from each other if possible. Procalcitonin is a newly defined surface marker, in bacterial infections it has been shown that procalcitonin levels increase in blood. In our study we want to show the effectiveness of procalcitonin which has not entered routine clinical use yet, by comparing the already known acute phase reactant in children with sepsis and SIRS.

The study consisted of 46 patients (21 SIRS and 25 sepsis) and 40 healthy volunteers. Demographic characteristics, complete blood count and culture findings of all patients were recorded. Plasma PCT, CRP and procalcitonin were studied from serum samples.

Leukocyte counts, CRP, PCT and procalcitonin levels were found to be increased in the patients group. There was a significant difference between the sepsis group and SIRS group about CRP but not any difference about procalcitonin between these two groups. Culture positivity was correlated with leukocyte count, CRP and PCT but it did not correlate with procalcitonin. Leukocyte count, CRP, PCT and procalcitonin levels are useful to distinguish healthy population from SIRS and sepsis patients. Therefore, in distinguishing SIRS from sepsis CRP and PCT levels had significantly higher diagnostic performance but there were no significant differences about procalcitonin levels and leukocyte count.

In conclusion, there are several biomarkers including CRP and procalcitonin recently used for early diagnosis of sepsis and SIRS. Procalcitonin is a promising biomarker for childhood infection and inflammation. But there is not enough data yet. Therefore, it is needed to do multicenter, randomized and prospective studies with more number of patients.

Keywords: SIRS, sepsis, procalcitonin, procalcitonin and C-reactive protein.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) enfeksiyöz olaylara veya yanık, pankreatit gibi enfeksiyon dışı durumlara da vücudun oluşturduğu immün yanıtların bütünüdür. Klinik bulgular özgül değildir. Sepsis erken tanı ve tedavisi gereken kanıtlanmış veya olası enfeksiyona karşı gelişen bir sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur. Sepsis, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları özgül olmadığı için SIRS'a neden olan enfeksiyon dışı durumlardan ayırımı da güçtür (1,2). İnflamatuvar belirteç olarak kullanılan; ateş, lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) gibi parametrelerin çoğu değişik güvenilirlikte ve spesifik değildir. Sepsisin tanısı ve takibinde kullanılan önemli bir belirteç de prokalsitonindir. Sepsis ve ciddi invazif bakteriyel enfeksiyon olgularında serum prokalsitonin (PCT) düzeyinin anlamlı olarak yükseldiği ve viral enfeksiyonlar ve diğer inflamatuvar hastalıklarda düzeyinin değişmediği bilinmektedir. Fakat birçok yeni tedavi modellerine rağmen sepsis halen ciddi morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir.

Sepsisin tanısındaki güçlükler nedeni ile yeni belirteçlerin bulunmasına yönelik pek çok araştırma yapılmıştır. Presepsin (soluble CD-14) de bunlardan biridir. Presepsin 2005 yılında tanımlanmış ve henüz rutin kullanıma girmemiş ve daha çok erişkin çalışmalarına konu olmuş bir biomarkerdir. Bu çalışmada da SIRS ve sepsis bulguları olan belli bir enfeksiyon odağı saptanan veya saptanamayan hastaların tanı anındaki PCT, CRP, lökosit değerleri ve presepsin düzeyleri değerlendirildi. Presepsinin, lökosit sayısı, CRP ve PCT ile kıyaslanarak tanısal değeri araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Sepsis

Sepsis erken tanı ve tedavi gerektiren, kanıtlanmış veya olası enfeksiyona karşı gelişen bir sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur. Tanıda geç kalındığı ya da uygun ve zamanında tedavi edilmediği takdirde mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2006 verilerine göre çocuklarda ölüm sebeplerinin başında pnömoni, ishal ve neonatal sepsis gelmektedir.

Çocukluk çağı sepsisinde mortalite 1966 yılında % 97'lerden 1995 yılında % 9'lara düşmüş olmasına rağmen hala önemli bir ölüm nedenidir. Etkin antibiyoterapinin uygulanabilirliği, erken tanı olanakları, yoğun bakım alanındaki gelişmeler ve sepsis patogenezinin daha iyi anlaşılması ile bu oran azalmıştır. 2003 yılı Pittsburg verilerine göre önceden sağlıklı çocuklarda sepsise bağlı mortalite % 2 iken, kronik hastalıklı çocuklarda % 12 olarak bulunmuştur (3). İtalya'da yapılmış prospektif çok merkezli bir çalışmada pediatrik popülasyonda ağır sepsis ve septik şok mortalitesi sırasıyla % 17,7 ve % 50,8 olarak bildirilmiştir (4).

Yaş sepsis epidemiyolojisinde en önemli faktörlerden biridir. Yaş arttıkça sepsis görülme sıklığı azalır. Çocukluk çağı sepsisinde genel insidans 0.56/1000 iken bu oran süt çocukluğu döneminde 56/1000'de seyretmektedir (5). Altta yatan hastalık, enfeksiyon etkeni, enfeksiyonun kaynağı diğer önemli faktörlerdendir. Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 751.000 yeni sepsis olgusunun görüldüğü ve bunların 250.000'in ölümle sonuçlandığı tahmin edilmektedir (6). Gray ve arkadaşlarının (7) yapmış olduğu 3 yıllık bir gözlem sonucu pediatrik yoğun bakım ünitesinde kan akımı enfeksiyonu sıklığı 39/1000 olarak raporlanmıştır. Bu vakaların % 64'ü yoğun bakımda yatmakta iken, % 20,6'sı ise toplum kaynaklı olarak kazanılmıştır. % 62 oranında gram pozitif , % 31 oranında gram negatif mikroorganizmalar ve %5,6 oranında da mantarların etken olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde sepsis insidansı ve mortalitesi ile ilgili yeterli veriler yoktur. Hacettepe Üniversitesi'nde 1983-1989 yılları arasında yapılan bir çalışmada, hastanede yatan hastalar arasında Gram negatif bakterilere bağlı sepsis insidansı 4.2/1000 ve mortalitesi % 45 olarak tespit edilmiştir (8).

Son yıllarda düşük doğum ağırlıklı bebeklerin ve sepsise yatkın hastaların yaşam süresinin uzaması, immünsupresif ajanların, kemoterapi ve radyoterapinin

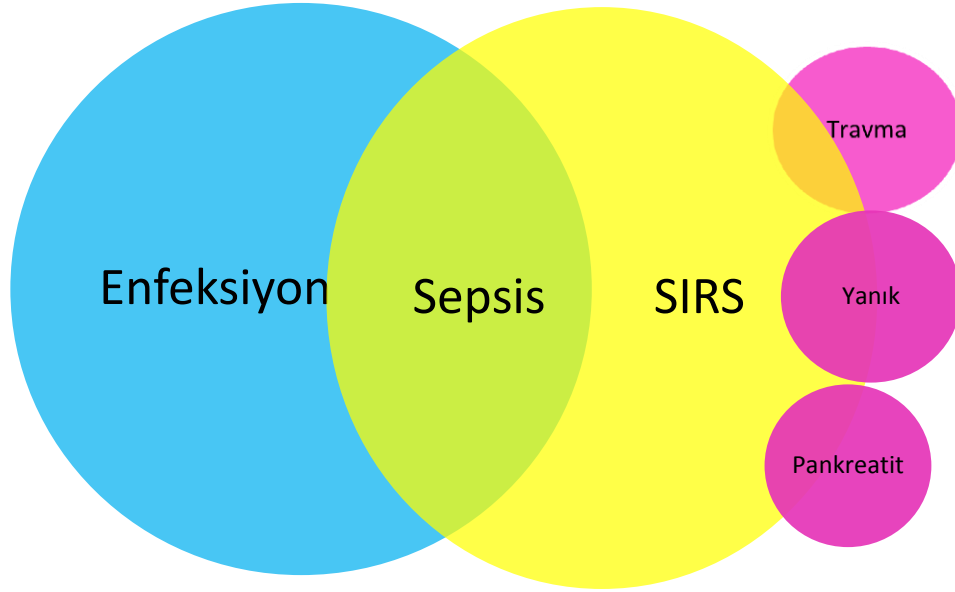
kullanımındaki artış, intravenöz ve üriner kateterler gibi invaziv materyallerin artmış kullanımı sepsis sıklığını artırmaktadır.

2.1.1. Tanımlamalar

Amerikan Göğüs Hekimleri Birliği ve Yoğun Bakım Topluluğu(American College of Chest Physicians ve Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)) 1992 yılında SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanımlarını yayınlamıştır (9). Yakın zamanda yapılmış olan sepsis çalışmaları göstermiştir ki, sepsis fizyopatolojisini daha iyi yansıtan tanımlara ihtiyaç vardır ve bu nedenle 2001 yılında uluslararası sepsis tanımları konferansı yapılmıştır. ACCP, SCCM, American Thoracic Society (ATS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), and Surgical Infection Society (SIS) katıldığı bu konferans sonucunda 1992 tanımları geçerli kalmakla birlikte hastaları daha iyi tanımlamak ve sınıflamak amacıyla bazı eklemeler yapılmıştır (10). 2005 yılında ise tanımlamalar yeniden düzenlenmiş (11) ve 2012 yılında son güncellemeler yayınlanmıştır (12).

2.1.1.1. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)

Sepsiste olduğu gibi infeksiyöz olaylara veya yanık, pankreatit, travma gibi infeksiyon dışı durumlara da vücudun oluşturduğu immün yanıtların bütünüdür. Klinik bulgular özgül değildir. Çocuklarda SIRS tanısı koyulurken erişkin yaş grubundan farklı olarak vital bulguların yaş ile değiştiği göz önünde bulundurulmalıdır. Anormal vücut ısısı veya lökosit sayısı kriterlerinden en az birisinin olması koşuluyla SIRS tanısı için aşağıdaki dört kriterden en az ikisinin hastada bulunması gerekir. Enfeksiyon, sepsis ve SIRS iç içe geçmiş sistemik inflamatuvar süreçler olup aralarındaki ilişki Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

2.1.1.2. SIRS tanı kriterleri

1.Vücut ısı; rektal olarak ölçülen vücut ısısının $>38,5$ °C ya da <36 °C olması,

2.Taşikardi; eksternal uyarı, kronik ilaç kullanımı veya ağrılı uyaran olmadan ortalama kalp hızının yaşa göre >2 Standart Sapma (SD) olması ya da 0,5 - 4 saat içinde açıklanamayan nabız artışı,

Bradikardi; bir yaş altı için vagal uyarı, beta blokör ilaç kullanımı ya da konjenital kalp hastalığı olmadan ortalama kalp hızının yaşa göre <10 persentil olması ya da 0,5 saatte kalp hızında açıklanamayan devamlı azalma,

3.Solunum Sayısı; yaşa göre $> 2SD$ olması ya da nöromüsküler hastalık veya anestezi sonrası ile ilişkisi olmayan, akut gelişen mekanik ventilasyon ihtiyacının olması,

4.Lökosit Sayısı; yaşa göre düşük ya da yüksekliği (kemoterapi ilişkili olmadan) veya immatür polimorf nüveli lökosit (PNL) sayısının % 10'un üzerinde olmasıdır (13,14).

Yaşa göre 5. ve 95. persentildeki vital bulgular ve lökosit değerleri Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1: Yaşa göre vital bulgular ve lökosit değerleri

Yaş grubu	Kalp hızı/dk		Solunum sayısı/dk	Lökosit Sayısı 10 ³ mm	Sistolik Kan Basıncı /mmHg
	Taşikardi	Bradikardi			
0 gün -1 hafta	>180	<100	>50	>34	<65
1 hafta -1 ay	>180	<100	>40	>19,5 ve <5	<75
1 ay-1 yaş	>180	<90	>34	>17,5 ve <5	<100
2-5 yaş	>140	NA	>22	>15,5 ve <6	<94
6-12 yaş	>130	NA	>18	>13,5 ve <4,5	<105
13-18 yaş	>110	NA	>14	>11 ve <4,5	<117

NA: Not applicable/ Uygulanamaz

2.1.1.3. Sepsis

Sepsis, SIRS ile birlikte kanıtlanmış ya da SIRS'a neden olabilecek şüpheli sistemik (bakteriyemi, fungemi, viremi gibi) veya lokalize (menenjit, pnömoni, pyelonefrit gibi) enfeksiyon bulunmasıdır (11). İnfeksiyon varlığı kanıtlanmamış olsa bile hastanın klinisyen tarafından septik görüntüsünün tespit edilmesi önemli bir kriterdir.

2.1.1.4. Ağır sepsis

Kardiyovasküler sistem disfonksiyonu veya akut respiratuar distres sendromu (ARDS) veya iki veya daha fazla diğer organ disfonksiyonu ile seyreden sepsis olarak tanımlanır.

2.1.1.5. Septik şok

Sepsisli bir hastada başka bir nedene bağlı olmadan yeterli sıvı tedavisine rağmen devam eden kardiyovasküler disfonksiyondur. Çocuklarda vasküler tonus daha uzun süre korunabildiği için hipotansiyon gelişmeden çok daha önce şok tablosu varolabilir. Bu nedenle taşikardi ile birlikte seyreden hipoperfüzyon durumu da çocuklarda septik şok olarak değerlendirilir (15). Çocuklarda hipotansiyon geç dönem bulgusu olduğu için son derece ağır bir tabloyu ifade eder.

2.1.1.6. Çoklu organ yetmezliği (Multiple organ yetmezliği (MODS))

2.1.1.6.1. Çocuklarda organ disfonksiyonu kriterleri

a)Kardiyovasküler sistem

Bir saat içinde ≥ 40 ml/kg bolus izotonik sıvı verilmesine rağmen;

- Yaşa göre kan basıncının < 5 . persentil ya da < 2 SD olması ya da,
- Kan basıncını normal düzeylerde tutabilmek için vazoaaktif ilaç gerekliliği (dopamin > 5 mcg/kg/dk ya da herhangi bir dozda dobutamin, epinefrin ya da norepinefrin) ya da,
- Aşağıdakilerden ikisinin olması
 - Açıklanamayan metabolik asidoz; baz eksisi > 5 mEq/L,
 - Arteriyal laktat düzeyinin üst limitinin 2 katından fazla olması,
 - Oligüri: Büyük çocuklarda idrar çıkışının < 0.5 ml/kg/saat, süt çocuğunda < 1 ml/kg/saat olması,
 - Kapiller dolum zamanı > 5 sn olması,
 - Rektal ve periferden ölçülen vücut sıcaklıkları arasında 3 °C'den fazla fark olması

b)Solunum sistemi

- Önceden varolan akciğer hastalığı ya da siyanotik kalp hastalığı olmadan $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$ ya da,
- $P_{aCO_2} > 65$ mmHg olması veya başlangıç P_{aCO_2} 'nin 20 mmHg yükselmesi ya da,
- Saturasyon (S_{aO_2}) $> \% 92$ tutmak için gerekli $F_{iO_2} > \% 50$ olması ya da,
- Elektif olmayan invaziv ya da non-invaziv mekanik ventilasyon gerekliliği

c)Nörolojik sistem

- Glasgow koma skorunun 11 ya da altında olması ya da,
- Glasgow koma skorunda başlangıca göre 3 puan ve daha fazla düşüşle birlikte mental durumda akut değişiklik olması

d)Hematolojik sistem

- Trombosit sayısı $< 80.000/mm^3$ ya da kronik hematolojik/onkolojik hastalar için geçmiş 3 gün içerisinde kaydedilen en yüksek trombosit sayısının $\% 50$ düşmesi ya da,
- INR > 2

e)Renal sistem

- Serum kreatininin yaşa göre normalin üst limitinin 2 kat ve üzerine çıkması ya da başlangıç kreatinin değerinde 2 kat artış olması

f)Hepatik sistem

- Total bilirubin ≥ 4 mg/dl (yenidoğan hariç tutulmalıdır) ya da,
- Alanin aminotransferazın yaşa göre üst sınırının 2 katı artmasıdır (11).

2.1.2. Sepsis etyolojisi

Çocuğun yaşı, enfeksiyonun toplum veya hastane kaynaklı olması, çocuğun bağışıklık yanıtı, enfeksiyonun yeri ve altta yatan hastalığın olup olmamasına göre etyoloji değişir. Yenidoğanlarda gram negatif enterik basiller (*Klebsiella*, *Escherichia coli* (*E. Coli*)), *B grubu streptokok* ve *Listeria monocytogenes* sık görülürken; yenidoğan döneminden sonra toplum kaynaklı sepsiste *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae tip b*, *Neisseria meningitidis* (*N. Meningitidis*) en sık görülen etkenlerdir. *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) gibi kapsüllü mikroorganizmalar normal flora elemanlarıdır ve henüz tam olarak aydınlatılamayan bir şekilde mukozal bariyeri aşarak kan akımına karışabilmektedir. Daha önceden gelişen viral üst solunum yolu enfeksiyonu lokal savunma mekanizmalarına zarar vererek bakteriyemiye yatkınlığı artırır (16). Gram negatif enterik organizmaların pili ve adezinleri bu mikroorganizmaların epitel yüzeylerindeki spesifik reseptörlere bağlanmasında etkindir. Pili aynı zamanda *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), grup B streptokoklar, *S. pneumoniae* gibi bazı gram pozitif enfeksiyonların patogeneğinde de önemli bir role sahiptir (17,18). *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *A grubu streptokoklar* ve *salmonella* türleri ise daha nadir görülen patojenlerdir (19,20).

Hastanede kazanılmış sepsislerde etkenler hastanın hangi hastanede ve hangi üniteye yattığına, primer hastalığına ve yapılan girişimlere göre farklılık gösterir. Hastane kaynaklı sepsislerde en sık karşımıza çıkan etkenler koagülaz negatif stafilokoklar, *S. aureus*, enterokoklar, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Acinetobacter* türleri ve kandida türleridir (21,22). Endotrakeal tüp yerleştirilmesi, sekresyonlarda artmış olan proteaz aktivitesi ve hücreye bağlı fibronektinlerin azalması yoğun bakım ünitelerinde üst solunum yollarının gram negatif organizmalarla kolonizasyonu ve buradaki reseptörlere gram negatif mikroorganizmaların tutunması için kaçınılmazdır (23). Gram negatif mikroorganizmaların ana kaynağı gastrointestinal ve genitoüriner sistemdir. Deri ve orofarinkste bulunan gram pozitif mikroorganizmalar bakteriyemiye neden olabilir. *S. aureus* ve *S. pyogenes* cildin florasında bulunur, herhangi bir cilt yarası veya cilde yabancı madde girişiyle bakteriyel invazyon tetiklenebilir. Stafilokoklar kateter gibi katı cisimlere yapışma özelliğine sahiptir ve bu da kolonizasyon sonucunda kateter ilişkili bakteriyemiye neden olabilir (24). Viridans streptokoklar kemoterapi sonrası nötropeni

ve mukozit gelişmiş olan hastalarda bakteriyemiye neden olabilir. Dalağı olmayan veya dalak fonksiyonunda bozukluk olan hastalarda *S. pneumoniae* ve *salmonella* türleri; kompleman sistem kusuru olan hastalarda meningokok; nefrotik sendromlu hastalarda *S. pneumoniae*; nötropenik hastalarda gram negatif (*P.aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*) ve gram pozitif bakteriler (koagülaz negatif stafilokoklar, hemolitik streptokoklar) ve mantarların (kandida) sıklığı artmıştır (19,21,25).

2.1.2.1. Sepsis Riski Yüksek Olan Hastalar

- 1)Preterm ve term yenidoğan bebekler,
- 2)İmmun yetmezliği olan hastalar,
- 3)Girişimsel işlem uygulanmış hastalar (ameliyat, santral venöz kateter, idrar sondası, entübasyon, mekanik ventilasyon vs.),
- 4)Yoğun bakımda yatan hastalar,
- 5)Transplantasyon yapılmış hastalar,
- 6)Kronik hastalığı olanlar,
- 7)Malnütrisyonlu hastalar,
- 8)Nötropenik ve/veya kemoterapi alan onkoloji hastaları,
- 9)Konjenital anomalisi olan hastalar (doğumsal kalp hastalıkları, genitoüriner anomali gibi),
- 10)Yanık, ciddi travmaya maruz kalmış hastalar risk grubundadır.

2.1.3. Sepsis Patofizyolojisi

Sepsis sistemik inflamasyon, koagülasyon ve bozulmuş fibrinoliz triadından oluşur. Sepsis ve septik şokta meydana gelen karmaşık patofizyolojik olaylardan vücuda giren mikroorganizmaların ve bileşenlerinin vücudun doğal bağışıklık sistemini harekete geçirmesi sorumlu tutulmaktadır (26). Organizmada görülen hemodinamik, metabolik ve immün değişiklikler hücreler arası sinyal iletiminde rol alan mediyatörler ve sitokinler aracılığı ile gerçekleşmektedir (27). Gram negatif mikroorganizmalarla gelişen septik şokta endotoksin veya bakteriyel lipopolisakkarid (LPS) etkileri pek çok çalışmaya konu olmuştur (24). Bu antijenik yapılar ve toksinler inflamasyonu başlatır. Bakteriyel LPS 3 elemandan oluşur:(24)

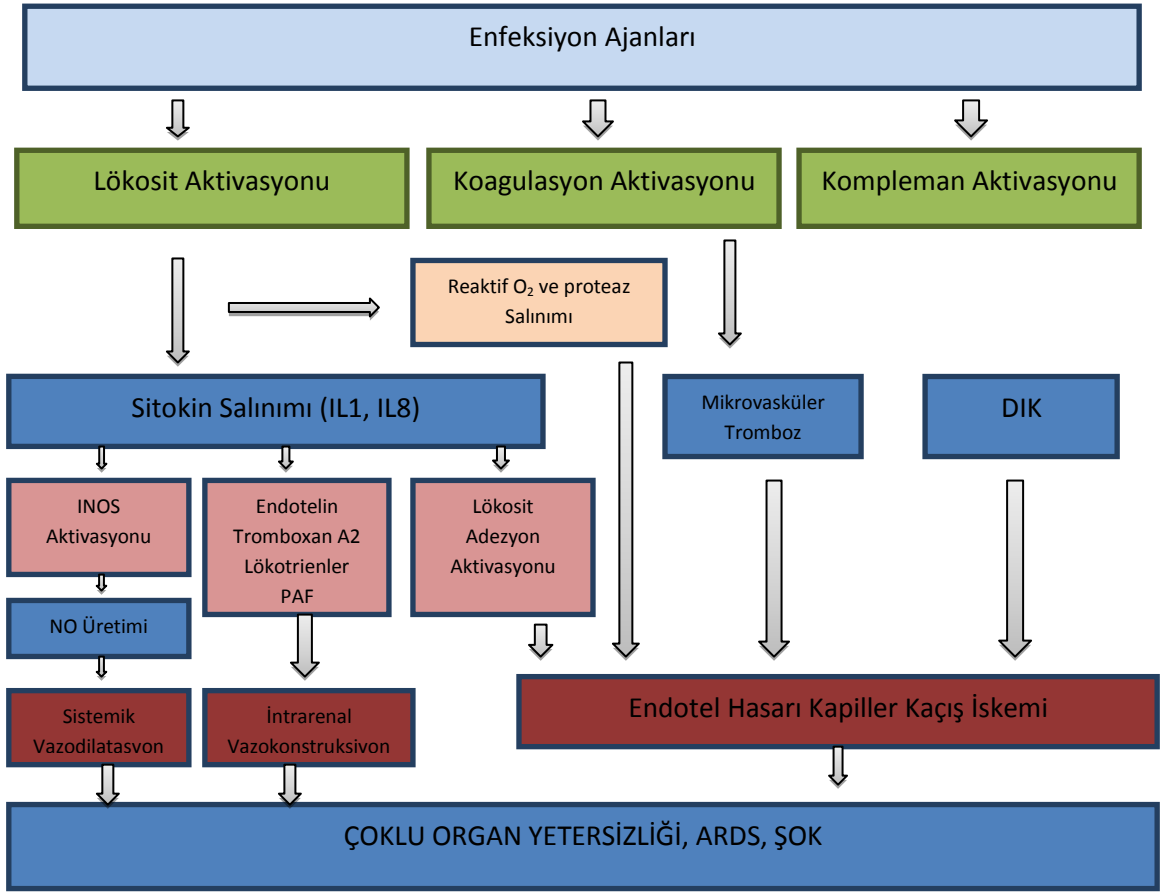
1. Tekrar eden oligosakkaridlerden oluşan, suştan suşa farklılık gösteren ve O antijenlerinin antijenik özgülüğünden sorumlu olan terminal yan zincirler

2. Oligosakkaridlerden oluşan ancak suşlar arasında terminal yan zincirler kadar farklılık göstermeyen kor antijen
3. Farklı suşlarda oldukça benzerlik gösteren ve endotoksinin biyolojik işlevlerinin çoğundan sorumlu olan Lipid A

Ayrıca gram pozitif bakterilerin yapısal hücre duvarı komponentleri, kapsül antijenleri ve ekzotoksinler, mantarların hücre duvarı antijenleri, viral veya paraziter antijenlerde inflamasyonu başlatabilir. Enfeksiyona kompleks yanıtta çalışılmış en iyi uyarı LPS'dir. Gram negatif bakterilerin rol oynadığı sepsis sürecinde ilk basamak hücre duvarında bulunan lipopolisakkaridlerin LPS-bağlayıcı protein varlığında CD14 opsonik reseptörüne bağlanmasıdır (28). CD14 makrofaj ve monositlerden salınır ve hücre yüzeyinde (mCD14) bulunur. CD14 enfeksiyöz ajanlarda ki LPS'ye cevap olarak dolaşıma salınır (sCD14) (29). Dendritik hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotelial ve epitelial hücreler gibi yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan hücreler sCD14 ile etkileşir ve LPS ile uyarılır (28,30). LPS ve LPS bağlayıcı protein CD 14 ile birleşir ve bu kompleks yapı Toll-like reseptör (TLR) grubundan TLR4 ve LPS aracılı inflamasyonda ligand hatırlanması gibi olaylarda önemli rol oynayan MD-2 (TLR4-MD-2) sinyal kompleksi ile hücre düzeyinde etkileşime girerek bir dizi hücre içi sinyal ileti sistemini başlatır (31,32,33). Ayrıca CD14, CD14+LPS+LPS bağlayıcı protein+TLR4+MD-2 kompleksinin hücre içine alınmasında rol oynar (34). Bu yapılar dolaşımdaki mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve diğer hücreleri uyararak reaktif oksijen molekülleri, sitokinler, prostaglandin ve lökotrienler gibi arasıdonik asit metabolitleri ve birçok güçlü medyatörün salınımını başlatırlar (35). Mononükleer hücreler tarafından salınan sitokinler, mikroorganizmaların bağışıklık sistemi hücreleri tarafından yok edilmesini güçlendirirken bir yandan da endotel üzerinde adezyon kuvvet moleküllerinin ekspresyonunu artırmakta, nitrik oksit (NO) üretimi ile vazodilatasyonu tetiklemekte ve pıhtılaşma sistemini aktive etmektedir (19,36,37).

En önemli sitokinler tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 1, 2, 6 ve 8 (IL 1, IL 2, IL 6 ve IL 8) ve trombosit aktive edici faktör (PAF)'dır (26,38). Proenflamatuar sitokinlerden olan TNF- α 'nın salınımı LPS tarafından kuvvetle uyarılır. TNF- α insanlarda ateş, şok, myokardiyal baskılanma, kapiller kaçak (endotel hasarı), koagülasyon bozuklukları ve metabolik değişikliklere neden olur (39,40). Lipopolisakkarid ve TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi diğer proenflamatuar sitokinlerin salınımını uyarabilir. IL-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive eder ve interferon gama (IFN- γ), IL-2, interlökin 4 (IL-4) ve granülosit-monosit koloni stimüle eden faktör (GM-

CSF) oluşur. Bu aşamada koagülasyon kaskadı ve kompleman sistemi de aktive olur (26,38). Plazmadaki yüksek IL-6 düzeylerinin mortalite oranlarında artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (41). LPS ve IL-1 infüzyonu sonrası dolaşımda IL-8 konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (42). Antienflamatuar bir sitokin olan interlökin 10 (IL-10), LPS ile temastan veya deneysel olarak LPS enjekte edildikten sonra dolaşıma salınır ve TNF- α , IL-1 ve IL-6 üretimini inhibe eder (42). Ayrıca araşidonik asit metabolizmasından prostaglandinler, tromboksan A2 ve lökotrienler (LT) açığa çıkar. Tromboksan A2 kuvvetli vazokonstrüktör, prostoglandinler ise kuvvetli vazodilatatör etkilidirler. Araşidonik asit metabolitleri ateş, taşikardi, takipne, ventilasyon perfüzyonda bozulma ve laktik asidoz oluşumundan sorumludur. Bu salınan mediatörlerce enfeksiyona sistemik cevap oluşturulur. Normal koşullarda sitokin cevabı belirli bir düzen içerisinde devam eder. Bu düzenin bozulması ile SIRS ve sepsis klinik olarak ortaya çıkar. Sepsiste hedef organ damar endotelidir ve endotoksin, TNF- α , IL-1, PAF, LT, tromboksan A2, NO endotel permeabilitesini artırır. Kompleman aktivasyonu, damar permeabilitesini direkt etki ederek ya da indirekt yolla nötrofil aktivasyonu yaparak bozar. Endotel hasarı, kapiller membranda permeabilite artışına, kanın mikrosirkülasyon da göllenmesine ve dolaşımdaki kan volümünde azalmaya neden olur. Ayrıca nötrofillerin degranülasyonu esnasında açığa çıkan toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler de endotel permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesindeki artış ve meydana gelen endotel hasarı, ekstrasvazasyona ve mikrotrombüslerin oluşumuna katkı sağlar. Bir anatomik bölgede yeterli endotel hasarı oluşunca, o bölgede doku perfüzyonu bozulur ve organ disfonksiyonu gelişir (26,37) (Şekil 2.2). Eğer endotel hasarı birçok yerde ise MODS meydana gelir. Sepsiste en sık etkilenen organlar; akciğer, böbrek, karaciğer, kalp ve barsaklardır (26,38). Organlardaki histopatolojik değişiklikler; konjesyon, ödem, fibrin trombüsleri, hemoraji ve nekrozdur. Bu değişikliklerin sonucu olarak akciğerlerde ARDS, barsaklarda akut iskemik enterekolit, karaciğerde zonal nekrozlar meydana gelir. Diğer organlarda da hemoraji ve nekrotik değişiklikler gelişir.



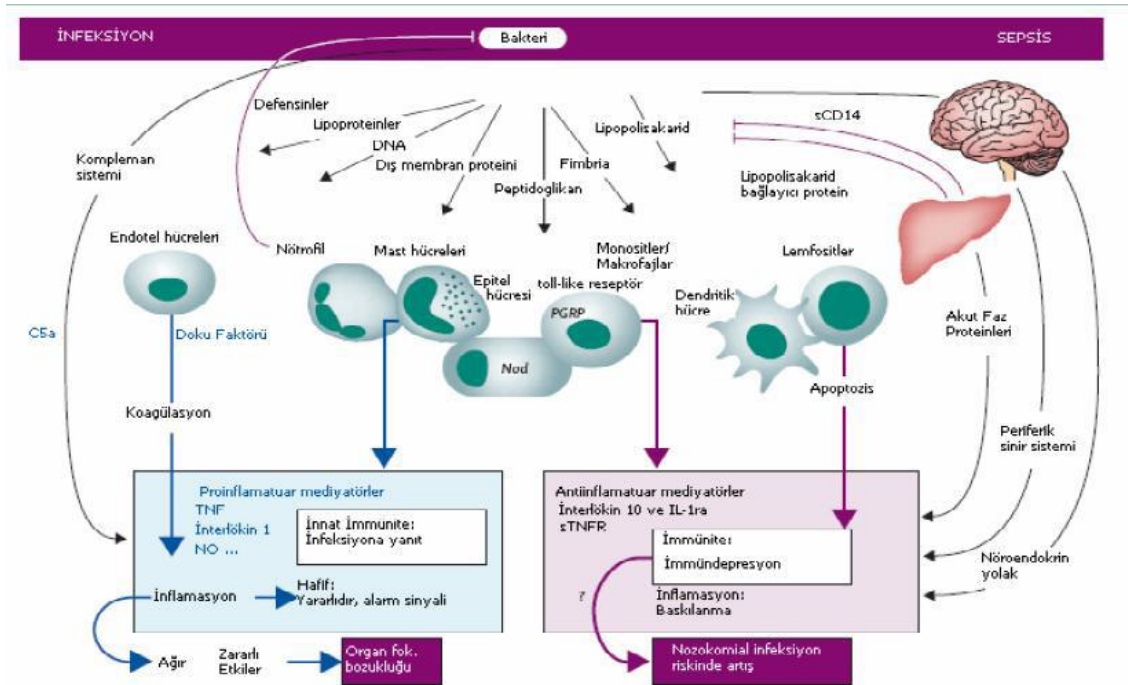
Şekil 2.2: Endotel Disfonksiyonu

Sepsis fizyopatolojisi ile meydana gelen olaylardan biri de septik şoktur. Septik şok en çok gram negatif etkenlere bağlı sepsislerde görülür. Benzer klinik durum gram pozitif, bakteriyel, viral, mantar, mikobakteriyel, riketsia ve protozoal infeksiyonlarda da görülebilir. Farklı klinik çalışmalarda, gram negatif ajanlar, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) ve *S. pneumoniae* sepsislerinde şok görülmektedir (43).

Septik şokta görülen klinik patofizyolojik değişiklikler;

- Vasküler / kapiller geçirgenlikte artış,
- Patolojik düzeyde vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon,
- İntravasküler koagülasyon ve fibrinolizis,
- Miyokardial disfonksiyon erken hiperinflamatuvar dönemde hücresel düzeydeki bu olaylara bağlı olarak meydana gelmektedir.

Sepsiste endotoksinin etkisiyle salınan TNF- α , IL-1 ve diğer endojen medyatörler, faktör 12'yi (hageman faktör) aktive eder. Faktör 12 aktivasyonu plazminojenin plazmine dönüşümünü sağlar. Sonuçta intrinsek koagulasyon yolu aktive olur, fibrinojen fibrine dönüşür. Takibinde pıhtılaşma gelişir. Fibrinolitik aktivite artar ve sonuç olarak trombojez ve trombolizis arasındaki dengenin bozulduğu kötü prognoz göstergesi olan yaygın damar içi koagülopati (DİK) gelişir. DİK, gram-pozitif sepsise göre gram-negatif sepsiste (örn. menengokok sepsisi) daha sık görülür. DİK'in en sık komplikasyonları büyük damar tıkanıklığı, karaciğer enfarktı, akut böbrek yetmezliği, beyin kanaması ve iskemik beyin hasarıdır (44). Sepsis fizyopatolojisi Şekil 2.3'te özetlenmiştir.



Şekil 2.3: Sepsis fizyopatolojisi

2.1.4. Klinik

Bakteriyeminin bulgu ve semptomları altta yatan hastalığa, hastalığın süresine, evresine ve etken mikroorganizmaya bağlı olarak değişiklik gösterir (10). Erken bulgular nonspesifiktir ve tüm organ fonksiyonları etkilenebilir. Davranış değişikliği, irritabilite, beslenme güçlüğü, bulantı, kusma, dehidratasyon bulguları görülebilir. Altta yatan hastalığı olmayan 3 ay-3 yaş arası çocuklar ateş veya üst solunum yolu enfeksiyonu

bulgularıyla başvurabilirler ve klinik olarak bakteriyemi düşünülmebilir. Bir çalışmada, vücut sıcaklığının 41°C'yi geçtiği durumlarda hastaların %25'inde bakteriyemi olduğu gösterilmiştir (45). Daha önceden sağlıklı olduğu bilinen bir çocukta uygun çevresel koşullar sağlandığı halde düzelmeyen irritabilite ve huzursuzluğun bulunması bakteriyemi ve/veya menenjit gibi ciddi bir enfeksiyon konusunda uyarıcı olmalıdır. Erken sepsis hiperdinamik fizyoloji ile karakterizedir. Sistemik vasküler rezistans azalır, kardiyak output artar. Hastalar toksik veya düşkün görünümlüdür. Takipne, taşikardi, sıçrayıcı nabız (corrigan) ve normal kapiller geri dolum zamanı vardır. Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda ateş mevcuttur. Hasta normal vücut sıcaklığında olabileceği gibi, hipotermide de olabilir. Sepsise bağlı hipotermi; daha çok yenidoğan bebeklerde, kronik altta yatan hastalıkları olan çocuklarda sık görülür. Nötropenik ve immünsupresyonu olan hastalarda ateş görülmeden sepsis gelişebilir (46). Mental durum değişikliği şokun ilk belirtisi olabileceği gibi hiperventilyasyonda klinik olarak şok ortaya çıkmadan dolaşım bozukluğu konusunda uyarıcı olabilir. Hastalar genellikle takipneiktir, kan gazı incelemesinde respiratuar alkaloz mevcuttur. Akciğerlerde kapiller kaçığın artması, hipoksinin de solunum yükünü daha da arttırmasıyla solunum yetmezliği gelişebilir. Kapiller kaçık sonucu periferik dokularda ödem gelişir.

Ortaya çıkan klinik bulgular, önceden var olan kronik hastalık etken mikroorganizma hakkında fikir verebilir. Dalak disfonksiyonu gibi altta yatan hastalıklar çocuğun kapsüllü organizmalarla enfeksiyon riskini arttırırken, lösemi ve diğer immünsupresif hastalıklarda ise gram negatif basillere veya *S. aureus*'a yatkınlık akılda tutulmalıdır. Öyküsünde ishal olması *Salmonella* türlerine, önceden bulunan cilt enfeksiyonu ya da yaralar *S. aureus* veya grup A streptokok enfeksiyonlarına, katater varlığı gram pozitif koklar ve gram negatif basillere işaret edebilir (47). Menstrüasyon dönemindeki bir kız hastada tampon kullanımı *S. aureus* ilişkili toksik şok sendromuyla ilişkili olabilir. Stafilokokkal sepsiste osteomyelit ve/veya venöz tromboz sık rastlanılan bulgulardandır (48). İntrabdominal enfeksiyon anaerobik bakteriyemi geliştirme riskininde artışa neden olur. Peteşi özellikle *N. meningitidis* başta olmak üzere pek çok mikroorganizmayla ilişkilendirilebilir. Purpura ise *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* enfeksiyonlarının bir bulgusu olabilir. Eritema gangrenozum *P. aeruginosa*'nın özellikli bir bulgusudur. Büllöz lezyonlar, selülit, fasiit, tromboflebit, DİK ile birlikte simetrik periferik gangren gram negatif sepsisin bulgularındandır (49).

Meningeal irritasyon ya da artmış intrakraniyal basınç bulguları şoktaki çocuğa verilecek sıvı miktarını belirleyeceği için önemlidir.

Soğuk şokta miyokard fonksiyonları ileri derecede baskılanmıştır, buna periferik dirençte artma ya da azalma eşlik eder. Bilinç değişikliği, kapiller geri dolum zamanında uzama (> 2 sn), periferik nabız dolgunluğunda azalma, alacalı renkte soğuk ekstremiteler, perfüzyonun bozulması sonucu idrar çıkışında azalma (<1 ml/kg/saat) görülür. Sıcak şokta hayati organ perfüzyonları azalır ve periferik direnç düşer. Bilinç değişikliği, kapiller doluş zamanında kısalma, sıçrayıcı nabızlar, sıcak periferik dokular ve idrar çıkışının <1 ml/kg/saat olması görülür. Soğuk şok ile sıcak şok arasında üç temel farklılık mevcuttur: Soğuk şokta ekstremiteler soğuk, kapiller geri dolum zamanı uzun ve dar nabız basıncı gözlenirken, sıcak şokta ise ekstremiteler sıcak, kapiller geri dolum zamanı normal ve geniş nabız basıncı vardır. Sepsiste eritrodermi, sellülit, fasiit, ektima gangrenozum, hemorajik veziküller, büllöz lezyonlar, diffüz eritematöz lezyonlar, peteşiyel deri lezyonları ve akrosiyanoz gibi değişik özellikte deri bulguları görülebilir. Ayrıca oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, letarji, ajitasyon ve bilinç bulanıklığı şeklinde mental durum değişiklikleri ortaya çıkabilir (46). Sepsis pnömoniye takiben olabileceği gibi, bakteriyemi sonucunda yaygın pnömoni de gelişebilir. Akciğer tutulumu sepsis kliniğinde ağırlaşmaya neden olur (50). Sepsisin septik şoka ilerlemesi ile şuur bulanıklığı belirginleşir. Erken dönemde canlı olan periferik nabızlar kliniğin ilerlemesi ile önce zayıflar sonra kaybolur, kapiller dolum zamanı giderek uzar (19,20). Septik şokun ileri safhasında sistemik vasküler rezistansda artış, kardiyak debide azalma, hipotansiyon ve çoklu organ yetmezliğine ait etkilenen organa göre klinik bulgular görülebilir. Akciğer etkilenmesine bağlı ARDS, karaciğer etkilenmesine bağlı hepatomegali ve sarılık, santral sinir sisteminin etkilenmesine bağlı olarak bilincin giderek kapanması ve konvülziyon görülebilir. Ayrıca DİK gelişimine bağlı olarak enjeksiyon yerler ve intraarteriyel kateter yerlerinde sızıntı tarzında kanama, büyük deri altı hematomları, derin dokularda kanamalar ve tromboz (51); böbrek etkilenirse böbrek yetmezliği sonucunda idrar çıkışında azalma görülebilir. Sepsis eğer fokal bir enfeksiyona (pnömoni, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu) ikincil olarak ortaya çıkmış ise veya sepsis seyri sırasında fokal bir enfeksiyon oluşmuş ise buna ait klinik belirtiler de tabloya eklenecektir.

2.1.5. Tanı

Pediyatrik septik şoklu olguların % 60'ında kalp debisi düşük sistemik vasküler direnç yüksek (soğuk şok), % 20'sinde kalp debisi yüksek sistemik vasküler direnç düşük (sıcak şok), % 20'sinde de kalp debisi de sistemik vasküler direnç de düşüktür (soğuk şok) (3). Sepsiste tanı klinik bulgularla konulur, bu nedenle ayrıntılı fizik muayene ve öykü önemlidir. Sepsis sistemik inflamasyonun sonucudur, bu nedenle inflamasyona neden olan her hastalık ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Laboratuvar verileri tanı koymak için yardımcıdır, fakat kesin tanıyı koydurmaz. Sepsis düşünülen hastalardan kan kültürü, idrar kültürü, ishali varsa dışkı kültürü, fokal enfeksiyon odağı varsa buralardan spesifik kültürler (periton, plevra, abse gibi), santral sinir sistemi enfeksiyon bulguları varsa beyin omurilik sıvısı (BOS) ve mevcutsa katater kültürleri alınmalıdır. Alınan örneklerde gram boyama, akridin turuncu boyası gibi özel boyamalarda etken mikroorganizma erken dönemde tespit edilebilir. Çeşitli vücut sıvılarında lateks aglütinasyon testleriyle bakteriyel polisakkarid antijenleri tespit edilebilmektedir (24). Tedaviye başlamak için kültür sonucu beklenmemelidir. En iyi koşullarda septik şoklu hastaların ancak % 40'ında etken izole edilebilmiştir (19).

Tam kan sayımında lökositoz veya lökopeni görülebilir ve periferik yaymada sola kayma mevcuttur. Hemogloblin ve hematokrit düzeyleri septik ve hemorajik şok ayırımını yapmada yardımcı olabilir. Periferik yaymanın incelenmesi Howell-Jolly cisimcikleri gibi splenik disfonksiyon bulgularına işaret edebilir veya DİK'de olduğu gibi fragmente eritrositler saptanabilir. Trombositopeni, parsiyel protrombin ve protrombin zamanının uzaması, fibrin artıklarının bulunması DİK'i destekler (52). CRP, PCT, sedimentasyon gibi akut faz reaktanlarında artma görülür. Hiponatremi sepsiste sık rastlanılan bir elektrolit bozukluğudur. Kan gazında başlangıçta respiratuvar alkaloz görülürken kliniğin ilerlemesi ile metabolik asidoz, son dönemde ise mikst tip asidoz görülür. Laktik asit konsantrasyonunun yükselmesi yetersiz doku perfüzyonuna bağlıdır ve kaybedilen hastalarda yüksek seviyelerde saptandığını gösteren çalışmalar vardır (53).

Sepsisli hastalarda glukoneogenesisde bozulma, glikojen depolarında azalma ve glukoz kullanımında artış hipoglisemiye neden olmaktadır. Bazı hastalarda ise sepsis sırasında kontrinsülin hormonlarının etkisine (büyüme hormonu, somatostatin, glukagon, katekolaminler) bağlı hiperglisemi görülebilir ve insülin tedavisi gerekebilir (54). Bir çalışmada serum glukoz düzeylerinin septik şokta 178 mg/dL'nin üzerinde

olmasının mortalite açısından yüksek risk taşıdığı saptanmıştır (55). Biyokimyasal parametreler ışığında etkilenen organa göre sonuçlar değerlendirilebilir. Artmış transaminaz düzeyleri hücre hasarını yansıtır ve kan üre ve kreatinin düzeyleri yükselebilir. İdrar tetkikinde tek tek veya küme halinde lökosit görülmesi bakteriyeminin kaynağı hakkında fikir verebilir. Hipokalsemi myokard fonksiyonunu bozabileceğinden serum kalsiyum konsantrasyonları (tercihen iyonize kalsiyum) düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Radyolojik olarak PA akciğer grafisi de tanı koymada ve tedavinin takibinde yardımcıdır, gerekirse diğer radyolojik tetkiklerden faydalanılabilir.

2.1.6. Tedavi

2003 yılında enfeksiyon hastalıkları ve yoğun bakım konularında dünyada önde gelen bilimsel kuruluş ‘Surviving Sepsis’ismi ile klinik uygulamalara yönelik bir klavuz yayınladılar. Geçtiğimiz son on yılda patofizyolojinin daha iyi anlaşılması ve etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile sepsisten sağ kalımı arttırmak için 2004 yılında bir rehber oluşturulmuştur (56). Bu tedavi rehberi 2008 yılında yeniden düzenlenmiştir (57). Rehberine uygun tedavi edildiğinde toplum kaynaklı sepsiste mortalitenin % 1-3, hastane kaynaklı sepsiste % 7-10 düzeyine geldiği klinik çalışmalarla gösterilmiştir (58).

2.1.6.1. Destek ve sıvı tedavisi

Tedavide öncelikle amaç altta yatan enfeksiyonun tedavisi, vital organların perfüzyonunun ve doku oksijenizasyonunun sağlanması ve komplikasyonlardan korunmaktır.

Tedavide ilk olarak hava yolunun açıklığı sağlanmalı ve oksijen desteği verilmelidir. Desteğe rağmen solunum sıkıntısı devam ediyorsa kan gazı normal bile olsa hasta erken dönemde entübe edilip mekanik ventilatöre bağlanabilir. Ayrıca MSS depresyonu, havayolu obstrüksiyonu, hava yolu reflekslerinin kaybı olan hastalar, kısa süre içinde klinik durumun bozulması beklenen mekanik ventilasyon ve/veya PEEP ihtiyacı olan hastalar entübe edilmelidir.

Septik şokta periferik vazodilatasyon ve endotel geçirgenliğinin artması sonucu kanın periferde göllenmesi ve damardaki sıvının doku aralığına kaçması nedeniyle dolaşan intravasküler volüm azalır. Septik şoklu bir hastada en az iki damar yolu açılmalı, damar yolu açılmıyorsa intraosseöz yol denenmelidir. İntravasküler sıvı

hacminin artırılması için öncelikle kristaloidler, daha çok da serum fizyolojik kullanılır. Kristaloidler ve kolloidlerin birbirlerine üstünlükleri ile ilgili kesin bilgiler yoktur (59,60). Taze donmuş plazmanın hızlı verilmesi yüksek miktarda sitrat içerdiği ve kinin salınımı sonucu hipotansiyona neden olduğu için sıvı tedavisinde kesinlikle kullanılmamalıdır. Septik şoklu bir hastada öncelikle 20 cc/kg'dan serum fizyolojik hızlı infüzyon ile verilir. Verilecek sıvı miktarı klinik bulguların şiddetine göre belirlenir. Kan basıncı, kalp tepe atımı, idrar çıkışı, bilinç durumu değerlendirilir. İlk bir saat içinde 3 kez 20 cc/kg'dan sıvı replasmanı yapılabilir, ilk 6 saat içinde yüklenme bulgularına dikkat ederek 200 cc/kg'a çıkılabilir. Aşırı sıvı yükü; juguler venöz basınç artışı, galo ritmi, hepatomegali, akciğerde krepitan raller duyulması, solunum sıkıntısının artması ve CVP (Santral venöz basınç) de artış ile tespit edilir. Hastanın sıvı tedavisi için hemoglobin değeri 10 mg/dL ve üzerinde ise kristaloidler, hemoglobin değeri 10 g/dL altında ise eritrosit süspansiyonu transfüzyonu tercih edilir (61-63).

2.1.6.2. Monitörizasyon

Sepsis ve septik şok tedavisinde hastanın izlemi ve tedavinin yönlendirilmesi için monitörizasyon çok önemlidir. Septik şoktaki hasta çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. Kalp tepe atımı, EKG, solunum sayısı, kan basıncı ve oksijen saturasyonu monitörize edilmelidir. Sıvı ve inotrop-vazopressor ilaç tedavisine rağmen halen şok durumu süren hastalarda intraarteriyel ve santral venöz kateter takılarak arteriyel kan basıncı ve santral venöz basınç monitörize edilmeli ve santral venöz oksijen saturasyonu izlemi yapılmalıdır. Tedavi de bu gözlemlerin sonuçlarına göre şekillendirilmelidir.

2.1.6.3. Antibiyotik Tedavisi

Sepsiste antibiyotik seçimi çoğu kez öncelikle ampirik olarak yapılır. Başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi, fokal enfeksiyon odağına, hastanın yaşına, risk faktörüne, o bölge ve hastanenin etken mikroorganizma profiline ve antibiyotik direnç durumuna göre planlanır. Daha önceden antibiyotik tedavisi almakta olan hastada gelişen sepsis ve septik şokta; çoklu dirençli mikroorganizmaların etken olduğu düşünülerek geniş spektrumlu antibiyotikler ve sıklıkla kombinasyon tedavisi seçilmelidir. Antibiyotik tedavisine başlanmadan önce hastadan gerekli tüm kültürler alınmalıdır. Etkenin tespitini kolaylaştıracağı için en az iki adet (iki ayrı koldan?) kan kültürünün alınması önerilir. Kan kültürü dışındaki diğer kültürler de (idrar, BOS, yara, solunum yolu sekresyonu, vs.) antibiyotik tedavisini geciktirmeyecek ise tedaviye başlanmadan alınmalıdır; antibiyoterapi gecikecekse tedaviye başlanıp hasta uygun olur olmaz kültürler alınmalıdır. Eğer hastada intravasküler kateter varsa kataterin her lümeninden

en az bir ve periferden en az bir kan kültürü alınmalıdır. Antibiyoterapiye erken başlanılmasının mortalite üzerine etkisi vardır (15,57).

İlk bir saat içinde antibiyotik tedavisine başlanmalı, her antibiyotiğin tam dozu uygulanmalı ve mümkünse ilaç düzeyleri monitorize edilmelidir. Yenidoğan erken sepsisinin tedavisinde ampisilin ile birlikte aminoglikozid veya 3. kuşak sefalosporin ile birlikte aminoglikozid gibi kombinasyonlar önerilmektedir (19,21). Yenidoğan döneminden sonra toplum kaynaklı sepsis tedavisinde sefotaksim veya seftriakson tek başına yeterli gelmektedir (Tablo 2.2). Kültür sonuçlarına göre tedavi yeniden düzenlenmelidir. Hastane kaynaklı sepsisin tedavisinde antibiyotik seçimi hastanın yattığı ünite de görülen mikroorganizmalar ve antibiyotik sensitiviteları, altta yatan hastalık ve hastanın taşıdığı risk faktörlerine göre belirlenmelidir (22,64).

Tablo 2.2: Yaşa göre ampirik antibiyotik seçenekleri

Dönem	Zaman	Etkenler	Antimikrobia İlaçlar
Yenidoğan Sepsisi	0-28 gün	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Ampisilin+3.kuşak sefalosporin Ampisilin+aminoglikozid 3.kuşak sefalosporin+aminoglikozid
Yenidoğandan Bebekliğe Geçiş	28-90 gün	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	Ampisilin+3.kuşak sefalosporin
Bebeklik ve erken çocukluk dönemi	3 ay-5 yaş	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae type b</i>	3.kuşak sefalosporin±Vancomycin
Çocukluk dönemi	>5 yaş	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	3.kuşak sefalosporin±Vancomycin

Bakteriyemiden şüphe edilen bir çocukta başlangıç antibiyotik tedavisine klinik duruma göre karar verilmelidir. Gizli bakteriyemisi olan hastalar başlangıçta tedavi edilmediklerinde menenjit veya pnömoni gibi ciddi komplikasyonlar geliştirme açısından risk altındadır (65). Bu nedenle özenle seçilmiş hastalarda ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması mantıklıdır (24) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3: Özel koşullarda ampirik antibiyotik tedavisi

Koşullar	Antibiyotik
Normal Çocuk	
-Meningokoksemi	-Sefotaksim veya seftriakson
-Cilt travmasını veya suçiçeğini düşündüren cilt bulguları varlığında	-Sefotaksim veya seftriakson+ vankomisin±nafsilin
-İdrar yolu kaynaklı	-Sefotaksim veya seftriakson+ aminoglikozit
-İntraabdominal kaynaklı	-Klindamisin+gentamisin+ampisilin veya piperasilin veya piperasilin-tazobaktam
İmmünkompromize Çocuk	
-Malignansi veya immün yetmezlik veya nötropeni veya santral kateter	-Vankomisin+aminoglikozit+tikarsilin-klavulonat veya piperasilin-tazobaktam veya seftazidim
-Aspleni veya splenik disfonksiyon	-Vankomisin+sefotaksim veya seftriakson

Bakteriyemi şüphesi olan 3 aylıktan büyük hastalarda nafsilin (150-200 mg/kg/gün) veya diğer bir semisentetik antistafilokokkal penisilin ile birlikte sefotaksim (150-200 mg/kg/gün) veya seftriakson (75-100 mg/kg/gün) olası pek çok mikroorganizmaya (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*) karşı etkilidir. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'un sorun oluşturduğu bölgelerde MRSA'ya etkili bir antibiyotik başlangıç protokolüne eklenmelidir (66). Antimikrobiyal etkinliği arttırmak için vankomisin (45-60 mg/kg/gün) MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde altın standarttır. Vankomisine amikasin veya rifampin eklenmesinin faydası tartışmalıdır. Toplum kaynaklı MRSA'ların çoğunda klindamisin (40 mg/kg/gün 4 dozda) de etkili bir antibiyotiktir (24). Genitoüriner veya gastrointestinal sistem kaynaklı bakteriyemilerde Gram negatif enterik bakterilere etkili bir aminoglikozitle birlikte anaerobik etkinliği olan klindamisin, metronidazol, klavulonat-tikarsilin, piperasilin-tazobaktam veya sefotaksim ya da seftriakson gibi geniş spektrumlu bir sefalosporin başlanmalıdır. Yoğun bakım ünitesinde izlenen

immüsupresyonu veya altta yatan ciddi hastalığı olan hastalarda tedavide kullanılacak antibiyotikler *P. aeruginosa*, *E. coli*, Klebsiella ve Enterobacter türlerine, *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklara (CoNS) karşı etkili olmalıdır. Tedavide antistafilokokkal penisilin veya vankomisin veya MRSA yaygın bir patojense geniş spektrumlu bir penisilin ile birlikte bir aminoglikozit tercih edilebilir (24). Sepsis düşünülen hastada mikroorganizma izole edildikten sonra en uygun tedavi planlanır. Eğer *E. coli* veya bir Klebsiella türü saptanırsa geniş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üretilen üretilmediği araştırılmalı; ESBL pozitif bulunduğu takdirde geniş spektrumlu sefalosporinler (örneğin sefotaksim, seftriakson, seftazidim) etkili olmayacağından imipenem-silastatin, meropenem gibi bir karbapenem tercih edilmelidir (24).

2.1.6.3.1. Antibiyotik Tedavi Süresi

Tedavi süresi klinik cevaba, laboratuvar sonuçlarına, fokal enfeksiyon odağının varlığına ve eşlik eden klinik sorunlarına göre belirlenir. Toplum kökenli sepsiste 7-10 günlük tedavi uygulanması yeterlidir. Klinik düzelme gözlemlendikten 5 gün sonra tedavi kesilebilir. Diğer hasta gruplarında tedavi süresi hastaya ve sahip olduğu risk faktörlerine göre ayarlanmalıdır. Tedavi başlangıcından sonraki 24-48 saat içinde alınan kan kültürlerinde üreme olmamalıdır. Eğer kültürler pozitif kalmaya devam ediyorsa enfekte kateter, endokardit, enfekte trombus, yeterli tedavi edilememiş bir fokal enfeksiyon odağı, ilaç direnci, yanlış ilaç dozu kullanımı gibi durumlar gözden geçirilip hasta yeniden değerlendirilmelidir.

2.1.6.4. Farmakolojik Tedavi

Septik şoklu hastada sıvı tedavisine rağmen intravasküler volüm doldurulamıyor, hipotansiyon düzeltilemiyorsa katekolaminler başlanabilir. İlk tercih edilecek katekolamin düşük dozda dopamin (5-9 µg/kg/ dk) dir, infüzyon şeklinde başlanır. Dopamine direnç durumunda dobutamin (5-15 µg/kg/dk), adrenalin veya noradrenalin tedaviye eklenebilir (67). Sıcak şokta noradrenalin, soğuk şokta adrenalin öncelikle tercih edilmelidir. Dobutamin kuvvetli bir inotrop aynı zamanda vazodilatasyon etkisine de sahiptir, noradrenalinin aşırı vazokonstriksiyon etkisini de engeller.

Dopamin ve epinefrin/norepinefrine cevapsız vasküler sistemik direnci aşırı düşük olan çocukta yeni bir ajan olarak anjiyotensin ve uzun etkili vazopressin analogu olan terlipressin kullanılabilir (68,69). Terlipressinin pediatrik yaş grubunda kullanımı sınırlıdır. Distal iskemi, idrar miktarında azalma, hiperpotasemi rabdomiyoliz ve hiperbilirubinemi terlipressinin bilinen yan etkileridir (70). Matok ve ark.'nın (70) çalışmasında yüksek doz dopamin, epinefrin ve milrinona yanıtızsız septik şok tanılı 14

çocuk hastada terlipressin uygulanmış ve % 50 şoku tedavi etmişlerdir. Aynı çalışmada terlipressin uygulaması ile hastalarda hemodinamik bulgular düzelmiş, idrar miktarı artmış ve serum kreatinin düzeyleri azalmıştır. Yıldızdaş ve ark.'nın (71) çalışmasında ise yüksek doz katekolamine dirençli hipotansiyonu olan 58 çocuk hastada terlipressin tedavisi ile diğer katekolamin tedavilerinin karşılaştırılması sonucu terlipressin uygulanan grupta mortalitenin azalmadığı saptanmıştır.

Septik şok tedavisinde kullanılan vazodilatör etkili ilaçlar milrinon ve amrinon gibi fosfodiesteraz inhibitörleri, nitroprussid ve nitrogliserindir. Nitroprussid ve nitrogliserinin yarılanma ömrü çok kısadır. Vazodilatör ilaçlar dopamin ve epinefrin kullanımına rağmen şok durumu devam eden kan basıncı normal olan soğuk şoktaki hastalarda kullanılırlar (72). Milrinon böbrek fonksiyonları, amrinon ise karaciğer fonksiyonları bozuk olanlarda tercih edilmez. Fosfodiesteraz inhibitörlerinin kalpte inotrop ve kronotrop etkilerinin yanı sıra periferik vazodilatasyon yapıcı etkileri de vardır. Bu ilaçlar yükleme dozunu takiben sürekli infüzyon şeklinde uygulanırlar. Yükleme dozu sonrası hipotansiyon yapıcı etkilerinden dolayı dikkatli olunmalıdır.

Levosimendan kalp kasında Ca/aktin/tropomiyozin kompleksinin bağlanma etkinliğini artırarak pozitif inotrop etki gösterir ve aynı zamanda tip III fosfodiesteraz inhibitör etkisi de vardır. Levosimendan septik şoktaki myokard kontraktilesindeki azalmaya karşı etkilidir.

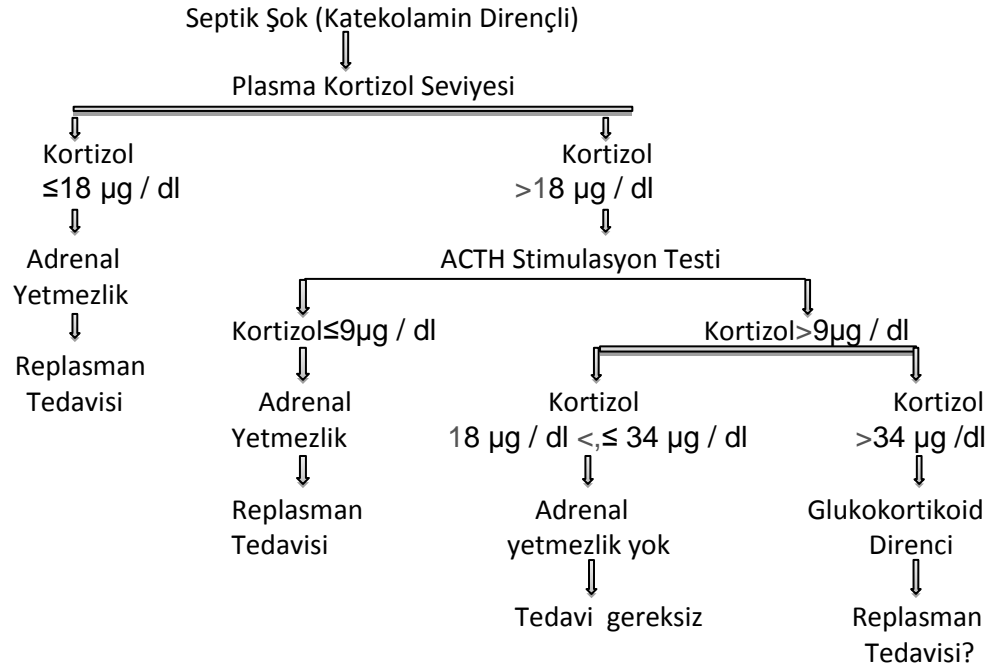
Enoximone bir tip III fosfodiesteraz inhibitörüdür ve hem β_1 cAMP hem de β_2 cAMP hidroliz inhibisyonu yapar. Ancak β_1 üzerindeki etkisi β_2 üzerindeki etkisinden 10 kat fazladır. Bu nedenle hipotansiyona neden olmadan pozitif inotrop etki gösteren bir fosfodiesteraz inhibitörüdür (58). Dolaşım destek tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4: Dolaşım destek tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Etki Yeri	Etki Mekanizması	Kullanım Dozu
Dopamin	Dopamin β , α (yüksek dozda)	Kronotrop, İnotrop, Vazokonstruksiyon	5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ (inotrop) 10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ (vazopressör)
Dobutamin	B	Kronotrop, İnotrop, Vazodilatasyon	5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$
Epinefrin	β , α (yüksek dozda)	Kronotrop, İnotrop, Vazokonstruksiyon	0,1-0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ (inotrop) 0,3-2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ (vazopressör)
Norepinefrin	α , β	Vazokonstruksiyon, Kronotrop, İnotrop,	0,05-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$
Milrinon	Fosfodiesteraz İnhibitörü	Kronotrop, İnotrop, Vazodilatasyon	Yükleme: 50-75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (10-60 dk) İnfüzyon: 0,25-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$
Vazopressin Terlipressin	V 1 Damar Reseptörü	Vazokonstruksiyon,	0,0003-0,002 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{doz}$ 1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$
Nitrogliserin	Nitrik Oksit, Düz Kas Gevşemesi	Vazodilatasyon	0,05-8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$

2.1.6.5. Steroid Tedavisi

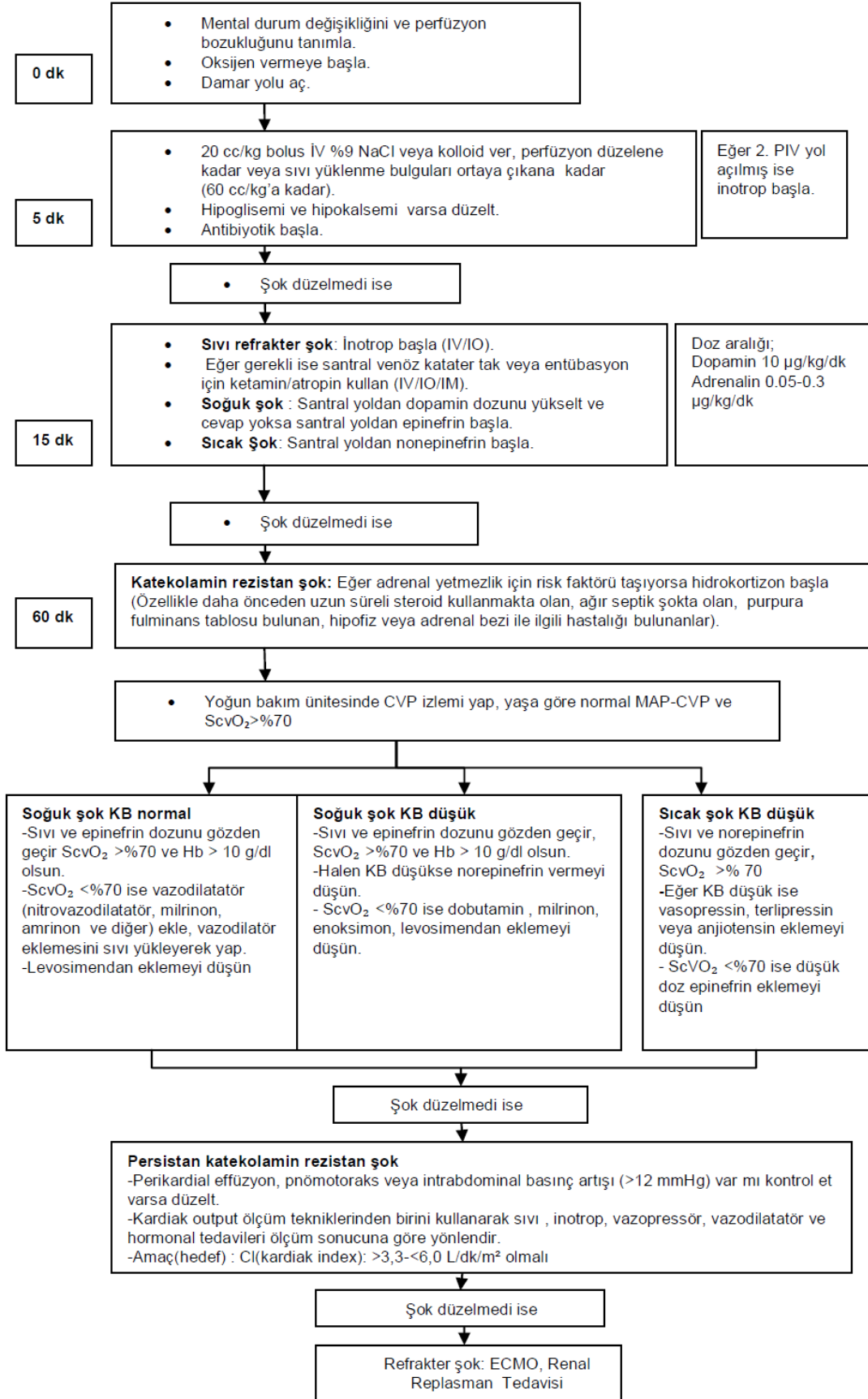
Sepsiste adrenal yetmezlik gelişebilir ve adrenal yetmezlik sıvı ve katekolamin tedavisine yanıtız şokla sonuçlanabilir (73). Tedaviye cevapsız septik şokta hidrokortizon kullanılabilir. Özellikle daha önceden uzun süreli steroid kullanmakta olan, purpura fulminans gelişen, santral sinir sistemi anomalisi olan, hipofiz veya adrenal bezi ile ilgili hastalığı bulunan, sıvı ve katekolamin tedavisine yanıtız hipotansif, hipodinamik soğuk şok durumunda stres dozunda (1-2 mg/kg intravenöz puşe ardından 2 mg/kg/gün infüzyon) veya şok dozunda (50 mg/kg intravenöz puşe ardından 50 mg/kg/gün infüzyon) hidrokortizon verilmelidir (58). Hidrokortizon doz aralığı 2-50 mg/kg arasında değişmektedir. Adrenal yetmezlik, septik şok varlığında serum kortizol düzeyindeki artışın <9 mcg/dl veya ACTH uyarı testi sonrası 30 ve 60. dakikadaki kortizol düzeylerinin <18 mcg/dl olmasıdır (Şekil 2.4) (59,60,73).



Şekil 2.4: Septik şokta adrenal yetmezlik tanı ve tedavi yaklaşımı

Pediyatrik yaş grubunda yapılan birçok çalışmada kortizol ve ACTH seviyeleri incelendiğinde sepsis ve septik şok sonrası yaşayanlarda random plazma kortizol seviyeleri yaşamayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. ACTH düzeyleri ise yaşamayanlarda daha yüksektir. Buna karşın 6693 ağır sepsis hastasının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, steroid alanlarda mortalite % 30 iken almayanlarda % 18 olarak belirlenmiştir (73).

Septik şoklu hastalarda randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda, düşük doz hidrokortizon tedavisinin şokun geri dönüşümünde fayda sağladığı ve vazopressör tedavi ihtiyacında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (74). Pizzaro ve ark.'ları (75) ilk 5 gün içinde katekolamine yanıt alınamayan septik şoklu tüm çocuklara düşük doz hidrokortizon verilmesini önermiştir. Sepsiste tedavi yaklaşımı özetle şekil 2.5'de verilmiştir (12).



Şekil 2.5: Sepsiste tedavi yaklaşımı

2.1.6.6. Metabolik bozuklukların tedavisi

2.1.6.6.1.Hipoglisemi

Hipoglisemi sepsis ve septik şokta özellikle yenidoğanlar ve küçük bebeklerde sık karşılaşılan bir sorundur. Hipoglisemi kalıcı santral sinir sistemi hasarına neden olabileceği için septik şokta olan hastalarda kan glukoz düzeyine hemen bakılıp hipoglisemi saptanırsa hızla düzeltilmelidir. Glukoz infüzyon hızı yaşla değişir; yenidoğanlarda 8 mg/kg/dk, çocuklarda 5 mg/kg/dk, adolesanlarda 2 mg/kg/dk'dır. İdame sıvısının %10 glukoz içermesi bu değerleri karşılayabilir. Karaciğer yetmezliği durumunda glukoz ihtiyacı artacağından glukoz infüzyon miktarında çok artabilir.

2.1.6.6.2. Hiperglisemi

Pediyatrik yoğun bakımda yapılan retrospektif bir çalışmada hiperglisemi, hipoglisemi ve glikoz değişkenliği ile hastanede kalış süresi ve mortalite oranı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (76). Hiperglisemi sepsiste mortalite için bir risk faktörüdür (77). Hastanın glukoz gereksinimi karşılanmalı ve hipergliseminin ortaya çıkması halinde insülin verilerek düzeltilmelidir (55). Önerilen en yüksek kan şekeri düzeyi 150 mg/dl'dir. Ancak bu değer çocuklarda çok net değildir. Bazı uzmanlar hiperglisemi ortaya çıktığında glukoz infüzyonunun azaltılmasını önerirken, bazı uzmanlar ise insülin ve glukozun birlikte verilmesinin pozitif inotrop etki sağlaması nedeni ile hastaya fizyolojik glukoz infüzyon hızında glukoz vermeye devam edilmesini, hipergliseminin insülin verilerek kontrol edilmesini önermektedirler (5).

2.1.6.6.3. Hipokalsemi

Bakteriyel sepsis sırasında sıklıkla hipokalsemi ve iyonize kalsiyum konsantrasyonlarında düşüş gerçekleşir. Hipokalsemi kalp fonksiyonları üzerine negatif etkili olduğu için düzeltilmelidir Yoğun bakıma yatırılan 145 çocuk hastanın ele alındığı bir çalışmada 8 tane kültür ile kanıtlanmış sepsis ve/veya menenjitli hastanın 7'sinde hipokalsemi, bu yedi çocuğun 6'sında iyonize hipokalsemi, iyonize hipokalsemisi olan 6 çocuğun 5'inde de uygunsuz şekilde normal paratiroid hormon düzeyleri saptanmıştır (78). Bu bulgu da sepsisli çocuklarda geçici hipoparatiroidiye işaret etmektedir. Meningokoksemisi olan çocuklarda hipokalsemi ve kalsitonin konsantrasyonlarında artış olduğu gösterilmiştir (52). Kalsiyum replasmanı iyonize kalsiyumu düzeltmeyi hedefleyerek yapılmalıdır.

2.1.6.6.4. Metabolik asidoz

Metabolik asidoz laktik asit artışına bağlı olarak gelişir. Etkin bir dolaşım ile düzeltilen asidozda bikarbonat kullanımı ile ilgili fikir birliği yoktur. Bikarbonat verilmesi yararlı olabileceği gibi laktik asit düzeyini dahada artırabilir (79). Dolaşım bozukluğu ile birlikte ciddi metabolik asidoz varlığında ($\text{pH}:7.2$) bikarbonat kullanılacak ise 1-2 meq/kg/doz 0.5-1 saat içinde bir kez veya birkaç saat arayla iki kez infüzyonla verilmeli, infüzyon bitiminde alınan kan gazında asidozun düzelmediği veya daha da kötüleştiği gözlenirse bikarbonat tedavisine devam edilmemelidir. Sodyum bikarbonat uygulaması ile asidozun düzeltilmesinin hemodinami üzerinde olumlu bir etkisi gösterilememiştir (80).

2.1.6.7. Stres ülser profilaksisi

Araştırmalarda çocuklarda ciddi gastrointestinal sistem kanama oranlarının erişkinlere benzer olduğunu gösterilmiştir (81). Genellikle H_2 reseptör blokörler kullanılmaktadır.

2.1.6.8. Organ yetmezliklerinin tedavisi

Respiratuar disfonksiyon, koagülasyon bozuklukları, trombositopeni, mental durum değişikliği, renal, hepatik veya kardiyovasküler disfonksiyon ve endokrin değişiklikler septik şokta karşılaşılan komplikasyonlardır. Bu durumda her bir komplikasyon için uygun tedavi gerekir.

Respiratuar disfonksiyonda erken entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı değerlendirilmelidir. Hepatobiliyer destek tedavisi için kan glukozunun takibi ve glukoz infüzyon hızının düzenlenmesi, koagülasyon faktörlerinin replasmanı, amonyağın kandan uzaklaştırılması, enteral veya parenteral beslenmenin düzenlenmesi, karaciğer fonksiyonlarının takibi, hepatik itrahi olan ilaçlarda doz ayarlaması gerekir. Renal replasman tedavisinde devamlı veno-venöz hemofiltrasyon (CVVH) anüri / ciddi oligoürisi olan ve aşırı sıvı yükü olan çocuklarda klinik olarak yararlı olabilir (57). Renal destek tedavisi ile bozulmuş renal fonksiyonun düzeltilmesi, total vücut sıvı dengesinin sağlanması, malnütrisyonun düzeltilmesi, solüt yükün ve sitokinlerin uzaklaştırılması, metabolik asidozun düzeltilmesi hedeflenir (3). Son zamanlarda çocuklarda sepsisteki akut böbrek hasarında % 10'un üstünde volüm yükü varsa hemofiltrasyon endikasyonu doğar.

2.1.6.9. Beslenme

Yeterli nutrisyonel destek, optimum immun fonksiyon, sepsis tedavisinde ve sepsis gelişimini önlemede yararlıdır. Sepsiste metabolizma hızı, doku yıkımı, insüline dirençli hiperglisemi ve yağ mobilizmasında artış görülür. Kronik hastalığı, malnütrisyonu olan,

albümin değeri 2.5 mg/dl'nin altında 1 yaş üstü için ise 3 mg/dl'nin altında olanlar, uzun süredir beslenemeyen hastalar nutrisyonel açıdan risk grubundadırlar. Hastanın kliniğine göre enteral ya da parenteral beslenme tercih edilir. Enteral beslenmenin avantajları: Daha fizyolojiktir, gastrointestinal sistem mukoza yapısını korur, daha ekonomiktir, pankreatik ve biliyer enzimlerin salgılanmasını sağlar, intestinal immün sistemin fonksiyonunu korur.

2.1.6.10. Ekstrakorporeal tedaviler

Standart tedavilerle desteklenemeyen refrakter pediatrik septik şokta ve/veya solunum yetmezliğinde ekstrakorporeal membran oksijenizasyonunun (ECMO) kullanımı yenidoğanlarda %80, pediatrik hastalarda %50'ye varan yaşam oranları sağlamıştır. Plazmaferez, değişim transfüzyonları, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu gibi tedavilerin standart tedaviye yanıt vermeyen hastalarda hayat kurtarıcı olabildiğine dair yayınlar bulunmaktadır (82,83).

2.2. Akut Faz Proteinleri

Enfeksiyonlar, immünolojik süreçler, doku hasarları ve inflamatuvar olaylar organizmada saatler ya da günler içinde gelişen sistemik bir yanıtı neden olur. Bu tablo akut faz yanıtı, ortaya çıkan maddelerde akut faz reaktanları olarak adlandırılır (84-86). Akut faz yanıtının görevi; patojenleri izole etmek ve etkisizleştirmek, doku hasarını en aza indirerek başka patojenlerin girişini engellemek, onarımı başlatmak ve böylece konak hemostatik mekanizmalarının hızlı bir şekilde normal fizyolojik fonksiyonunu kazanmasını sağlamaktır. Akut faz yanıtı metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik pek çok olayı içerir (87). Bu süreçte serum veya plazma düzeyinde artış ya da azalışı saptanan proteinlere de akut faz proteinleri ya da akut faz reaktanları adı verilmektedir ve günümüze kadar 30'un üzerinde akut faz proteini gösterilmiştir (88). Plazma düzeyi en az % 25 artanlar "pozitif akut faz proteini", en az % 25 azalanlara ise "negatif akut faz proteini" olarak adlandırılır (87) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5: Akut Faz Proteinleri

Pozitif Akut Faz Proteinleri	Negatif Akut Faz Proteinleri
C-Reaktif Protein	Albumin
Serum Amyloid A	Pre-albumin
Serum Amyloid P	Transferrin
Alfa 1 Antitripsin	Apo A1
Alfa 1 Antikimotripsin	Apo A2
Alfa 2 Antiplasmin	
HeparinKofaktör 2	
Haptoglobulin	
Seruloplasmin	
Fibrinojen	
Von-Willebrand Faktör	
Kompleman Proteinleri (C2, C3, C4, C5, C9)	
Alfa 1 Asit Glikoprotein	

Akut faz yanıtı enfeksiyonun yanı sıra immünolojik ve alerjik reaksiyon, termal hasar, travma, cerrahi girişim, malignite gibi doku hasarına yol açan birçok sebep sonrasında gelişebilir (89,90). Akut faz yanıtı sonucu oluşan akut faz proteinleri enfeksiyonun tanısında yardımcı olarak kullanılırlar. Fakat akut faz yanıtı birçok faktörden etkilendiği için, akut faz proteinleri enfeksiyon tanısı için spesifik değildir (89-92). Fakat klinikte hastalığın aktivitesine bağlı olarak inflamasyonun derecesini ve tedaviye verdiği yanıtı akut faz proteinlerinin değerlerindeki değişimleri gözlemleyerek takip edebiliriz.

2.2.1. C-reaktif protein (CRP)

C-reaktif protein kalsiyum iyonlarının varlığında *S. pneumoniae*'nin somatik C-polisakkaridi ile presipitasyon veren hepatositler tarafından sentezlenen bir akut faz serum proteindir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis (93,94) tarafından pnömokokun C polisakkaridi ile karşılaştığında, presipitasyon yapma özelliğinden dolayı C-reaktif protein adı verilmiştir.

CRP sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlere değil; kalsiyum iyonları varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidil kolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlar ile de bağlanır (90). Her biri 187 aminoasit içeren 5 alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir (89). Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid yapıda, oldukça stabil proteinlerdir. Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır ve proteolize oldukça dirençlidirler (95).

CRP sağlıklı bireylerin serumunda <1mg/dl gibi çok az bir miktarda bulunur ve değeri gün içerisinde değişiklik göstermez (96). Akut faz proteini olan CRP en başta bakteriyel infeksiyonlar olmak üzere yaralanma, cerrahi sonrası, travma, otoimmün hastalıklar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artış göstermektedir. CRP üretimi için en önemli uyarıcı IL-6'dır. Bunun yanı sıra IL-1 ve TNF- α da, CRP üretimini uyarabilir. CRP dolaşıma girdikten sonra immün yanıtı artırır ve zedelenmiş hücre duvarı ile CRP-ligand komplekslerini oluşturur. Bu kompleks yapı kompleman aktivasyonu yapar ve fagositik hücrelere bağlanır, böylece immün cevap kuvvetlendirilir (97).

Akut enfeksiyonlar, CRP inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra kanda yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır (98). Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar çıkabilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği müddetçe yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden inflamasyon sonlandıktan ancak 3-7 gün içerisinde normale döner (90,99). CRP metabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile paralellik gösterir (90). Serum CRP düzeyi laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle hızlı, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre üstünlüğü vardır (89,90). Aynı zamanda literatürde de belirtildiği gibi, CRP diğer akut faz reaktanlarına özellikle de eritrosit sedimentasyon hızına (ESH) göre çok daha az faktörden etkilenmektedir (89).

CRP bakteri, mantar ve parazitlerin yapısında bulunan fosforilkolin, galaktoz parçaları, diğer polisakkaridler ve peptidosakkaridlere bağlanır. CRP polivalan bir ligandla kompleksleştiği zaman kompleman sistemini C1q ile başlayan klasik yoldan aktive eder ve bir opsonin gibi davranır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nin CRP'ye bağlandığını ve bu sayede alternatif yolu ve C5

konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir. CRP, antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu ve inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir. CRP ve kompleman komponentleri, mikroorganizmanın eliminasyonunda direkt olarak rol oynayan akut faz proteinleridir (100-104). İnvitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini, trombositlerin degranülasyonunu başlattığını, natural killer (NK) hücrelerinin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörosidal aktivitesini arttırdığını ve enfekte hücrelere karşı gelişen sitotoksik yanıtı potansiyel olarak kolaylaştırdığını göstermektedir (104).

2.2.1.1. CRP'nin enfeksiyon hastalıklarında kullanımı

CRP klinikte genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımının yapılmasında, ağır bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarının değerlendirilmesinde ve komplikasyonların belirlenmesinde fayda sağlar. Tek bir değer değil, klinik bulgularla birlikte seri ölçümler hastalığın gidişi hakkında daha çok bilgi verir (89,90).

Genel olarak invaziv akut bakteriyel enfeksiyonlarda CRP düzeyi yüksek saptanırken, viral enfeksiyonlarda kesin bir kural olmamakla birlikte daha düşük bulunmaktadır (84,90,98). Adenovirus, sitomegalovirus, influenza, kabakulak, kızamık gibi bazı viral enfeksiyonlarda da yüksek olarak saptanabilir (90). Ayrıca CRP düzeyinin düşük olması bakteriyel enfeksiyon ihtimalini de ortadan kaldırmaz. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde CRP değeri negatif bulunabilir. Bu yüzden klinik olarak bakteriyel enfeksiyon şüpheleniliyorsa seri CRP ölçümleri yapılmalıdır (105). Genel olarak bakteriyel enfeksiyonlarda CRP yüksekliği doku hasarı ile paralellik gösterir, fakat enfeksiyonun etiyolojisi hakkında yol göstermez (90). CRP bakteriyel enfeksiyonun tespitinde ESH ve kan beyaz küre sayısından daha kıymetlidir (89,106,107).

Sonuç olarak, CRP inflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşı özgüllüğü düşüktür.

2.2.2. Prokalsitonin

PCT, ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından kalsitoninin prekürsörü olarak tanımlanmıştır (108,109). PCT ile ilgili 1993'te yayınlanan ilk raporda bakteriyel enfeksiyonlarda inflamasyonu gösteren bir belirtec olduğu belirtilmiştir (110).

PCT moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kilodalton olan, 116 aminoasid içeren polipeptid yapıda bir proteindir (108,111). Prokalsitoninden tiroid bezinin C hücrelerinde spesifik proteolitik enzimler aracılığı ile aktif kalsitonin üretilir. PCT ve kalsitonin sentezi Calc-I geninin transkripsiyonu sonrası preprokalsitonin adı verilen 141 aminoasid içeren peptidin translasyonu ile başlatılmaktadır. Bu protein bir sinyal dizisi (1- 25. aminoasidler), prokalsitoninin N terminal bölgesi (57aa), kalsitonin dizisi (32aa); ve katakalsin (21aa); adı verilen PCT'nin C terminal bölgesini içermektedir (108,111,112). Proteinin yapısındaki sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikuluma alınmasını sağlar. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptidi degrade olur ve geriye kalsitoninin 60-91. pozisyonlardaki aminoasid dizisini içeren PCT kalır. Daha ileri proteoliz ile prokalsitoninden kalsitonin ayrışır.

Enfeksiyonlar sırasında endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında PCT'deki artış tesadüfen keşfedilmiştir ve bu keşif PCT'nin bakteriyel enfeksiyonların bir belirtici olarak kullanılmasına neden olmuştur (113). PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlarda artıp viral enfeksiyonlarda artmayışının araştırıldığı bir çalışmada hücreler bir tarafta IL-1 beta ile diğer tarafta IL-1 beta ve interferon gama ile inkübe edilmiş ve sonuçta her iki sitokinle birlikte inkübe edilen hücrelerin PCT sentezleyemediği görülmüştür. Bunun sebebi virüsler tarafından enfekte edilen hücrelerden IFN-gama salgılanması ve IFN-gamanın PCT sentezi üzerine direkt etkisinin olmasıdır. Bu bulgular PCT'nin bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırmada çok iyi bir belirteç olabileceğini göstermektedir (112). Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında artmış olan PCT'nin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomi uygulanan hastalarda yüksek PCT seviyelerinin saptanması da bu görüşün doğruluğunu kanıtlar niteliktedir (111,113,114). İnflamasyonun sonucu olarak ortaya çıkan PCT'nin akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı düşünülmektedir (111,115,116). PCT'nin dolaşımdaki kan hücreleri tarafından da sentezlenebileceği düşünülmüş ancak sağlıklı gönüllülerin kanlarına in vitro koşullarda endotoksin uygulanması sonrası kan hücrelerinde PCT artışı gösterilememiştir (117). Ancak PCT nereden ve nasıl salınırsa salınsın, enfeksiyonlar sırasında artmış olan PCT düzeyi ile birlikte kalsitonin düzeyinde ve/veya aktivitesinde herhangi bir artış görülmemekte, ayrıca kalsiyum düzeyleri ile PCT artışı arasında da herhangi bir ilişki bulunmamaktadır (118).

PCT'nin sepsisteki patofizyolojik rolü net değildir. Deneysel bir çalışmada PCT uygulanmasının sağkalım azalttığı, PCT'nin nötralizasyonunun ise sağkalımı artırdığı

gözlemlenmiştir (108,119). Polimeraz zincir reaksiyonu ile mononükleer lökositlerdeki PCT mRNA'sının üretimi değerlendirildiğinde endotoksin ve sepsis ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin belirgin uyarıcı etkisi olduğu ortaya çıkmıştır. PCT üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bir takım sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. PCT üretimini indükleyici en potent etken endotoksin iken, ikinci en güçlü uyarıcı ise TNF- α 'dır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan deneylerde az miktarda intravenöz bakteri endotoksini enjeksiyonu ile PCT indüklendiği gösterilmiştir. Endotoksin enjeksiyonunu takiben 2-4 saat sonra plazmada PCT saptanabilir ve hızla yükselerek 6-12 saat içinde plato değerine ulaşır. PCT konsantrasyonu 24-48 saat sonrasına kadar yüksek düzeyde kalır ve iki gün sonra tekrar bazal seviyesine iner (111,120). PCT, in vivo koşullarda oldukça stabil bir protein olup, yarılanma süresi 25-30 saat kadardır (111).

Yeni yapılan araştırmalar, PCT'nin lenfositlerde in vitro koşullarda prostaglandin ve tromboksan sentezinde belirgin inhibisyona yol açtığını göstermiştir. Buradaki sorumlu mekanizmanın siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonu olduğu düşünülmektedir. Eikosanoid sentezinin in vivo inhibisyonu, ciddi bakteriyel enfeksiyon ve sepsiste PCT'nin ulaştığı serum konsantrasyonunda meydana gelmektedir (108,121). PCT değerleri, septik şoktaki ve kardiyojenik şoktaki hastalarla septik şoktaki oldukça yüksek PCT değerlerine karşın kardiyojenik şokta çok az bir artış göstermektedir (122). Bu bulgular göstermiştir ki, septik şoktaki PCT artışının nedeni kötü organ perfüzyonu değil, enfeksiyona olan inflamatuvar reaksiyondur (108).

Sağlıklı bireylerdeki plazma PCT konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeydedir ve mevcut PCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin de altındadır (<0,05 ng/ml). PCT'nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerler patolojik kabul edilmektedir (111,123). Viral enfeksiyonlar, lokal bakteriyel enfeksiyonlar, küçük cerrahi girişimler, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda serum PCT düzeyi 1 ng/ml'yi geçmez iken sepsis sırasında 2ng/ml'nin üzerinde seyreden bu değer 1000 ng/ml'ye yükselebildiği görülmüştür (111). PCT'nin eliminasyonu konusunda özgül bir yol tanımlanmamıştır. Diğer plazma proteinleri gibi proteoliz ile parçalandığı düşünülmektedir. PCT'nin küçük bir kısmı böbrekten atılarak elimine edilmektedir. Klinik araştırmalar ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda PCT'nin birikmediğini göstermiştir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda plazma PCT konsantrasyonundaki azalma, böbrek işlevi normal olan hastalar ile aynıdır (108,124).

PCT'nin bir belirteç olarak tanımlanmasında; oda ısısında stabil olması, sıcağa, donmaya ve erimeye dayanıklı olması ve saptanmasında basit laboratuvar tekniklerinin mevcut olması rol oynamıştır (111,112).

2.2.2.1. Prokalsitonin kullanım alanları

PCT, bakteriyel enfeksiyonların tanı ve izleminde kullanımı önerilen bir mediatördür. Bakteriyel enfeksiyonlar dışında; malaryal ve fungal enfeksiyonlarda da yüksek plazma konsantrasyonlarında bulunmuştur. PCT viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maliniteler, cerrahi travmalarda ya çok az artar ya da hiç artmaz. Bu nedenle PCT bakteriyel ve nonbakteriyel inflamasyonun ayırıcı tanısı için kullanılır (125). Buna karşın viral enfeksiyonlar, allerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maliniteler, hafif cerrahi işlemler gibi bakteriyel olmayan sistemik inflamasyonlarda ve lokal bakteriyel enfeksiyonlarda PCT artışının anlamlı olmadığı bulunmuştur. Ayrıca bakteriyel endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinlerle ve travma veya kardiyojenik şok gibi olaylar sonucunda da PCT üretiminin uyarıldığı araştırmalarla kanıtlanmıştır (111). Bir üstünlüğü de, immüsuprese hastalarda yeterli uyarı mevcut ise artış gösterebilmesidir (111,112, 120). PCT'nin klinik yararının kanıtlandığı disiplinler şunlardır (111).

- Sepsisin erken ve güvenilir teşhisinde ve sepsis ciddiyetinin saptanmasında
- Nedeni bilinmeyen ateşin enfeksiyöz orjininin belirlenmesinde
- Otoimmün hastalıklarda; viral enfeksiyon veya akut atağın, akut bakteriyel enfeksiyondan ayırtedilmesinde
- Akut respiratuvar distres sendromunda enfeksiyöz, nonenfeksiyöz nedenlerin ayırt edilmesinde
- İmmüsuprese ve kemoterapi sonrasında nötropenik hastaların izleminde
- Onkoloji hastalarında tümör lizisi veya kemoterapinin indüklediği ateş ile enfeksiyöz nedenlerin ayırıcı tanısında
- Transplantasyon öncesi akut bakteriyel enfeksiyonu dışlamada
- Akut menenjitte bakteriyel ve viral etkenlerin ayrımında
- Yenidoğan ve süt çocuklarında akut ateş durumunda, sistemik bakteriyel enfeksiyon veya sepsisi diğer ateş nedenlerinden ayırt etmede
- Postoperatif enfeksiyöz komplikasyonların erken göstergesi olarak
- Enfeksiyon odağının cerrahi eksizyonu sonrası tedavi başarısının değerlendirilmesinde
- Peritonitte, anastomoz kaçağında ve nonspesifik abdominal semptomların varlığında hastalık seyrinin değerlendirilmesinde

- Sistemik inflamasyon veya sepsis tanısı alan hastalarda, hastalık seyri ve tedavisinin izleminde

2.2.3. Presepsin

sCD14'ün bir alt tipi olan presepsin 2004 yılında yeni bir belirteç olarak bulunmuş ve sepsis tanı ve değerlendirilmesindeki önemi gösterilmiştir (126). CD14 lipopolisakkarit-lipopolisakkarit bağlayıcı proteinin (LPS-LPS-BP) reseptörüdür. Daha sonra, sekonder enflamatuar kaskadın aktivasyonu ve kazanılmış bağışıklık sisteminin stimülasyonu gerçekleşir. Mononükleer makrofajlar, nötrofiller ve endotelial hücreler sitokinleri ve hücre adezyon moleküllerini salgırlar. Bu yoğun ve aşırı sistemik inflamatuvar yanıt sonucu koagülasyon ve fibrinolitik sistem aktive olur ve bu süreç SIRS, septik şok, DIC ve MODS ile sonuçlanır (127). CD14 ün membrana bağlı (mCD14) ve çözünebilir (sCD14) olmak üzere iki formu vardır. LPS'e yüksek afinite gösteren mCD14 esas olarak monosit/makrofaj hücre yüzeyinden, bir miktarda nötrofil hücre yüzeyinden açığa çıkar. sCD14 plazmada görülür ve mCD14 ün düşüşü ya da hücresekresyon ile üretilir (128,129). sCD14 sağlıklı insanların plazmasında 49KD ve 55KD ağırlığında olmak üzere 2 türlü bulunur. sCD14, endotel hücreleri ve epitel hücreleri gibi CD14-negatif hücrelerin LPS'e karşı immün yanıtta aracılık etmelerinde önemli rol oynar. sCD14 plazmada, katepsin D ve diğer proteazlar tarafından parçalanır (130) ve 13KD luk N-terminal fragmanları son zamanlarda presepsin olarak adlandırılan sCD14'ün bir alt türünü (sCD14-ST) oluştur (131).

CD14 LPS-LBP kompleksinin bir reseptörü olarak bir dizi sinyal iletim yollarını ve inflamatuvar kaskadı aktive eder ve sistemik inflamatuvar yanıtı yol açar (132). Bazı klinik çalışmalarda sCD14 düzeyinde sepsisli ve septik şoklu hastalarda sağlıklı populasyon ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde artış saptanmış ve bu artışın hastalığın ciddiyeti ve prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (133,134). sCD14 düzeyinin koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, karaciğer sirozu, yüksek kan şekeri gibi durumlarda da arttığı için özgüllüğü zayıftır. Presepsin bakteriyel enfeksiyona bir yanıt olarak üretilir ve vücutta nasıl üretildiği çok net olmasa da bakterilerin fagositozuna karşı basit bir inflamatuvar cevap vermek dışında önemli bir rol oynayabilir (130,135). Araştırmacılar presepsinin yüksek sensitivite ve özgüllüğe sahip bir biomarker olma ihtimali üzerinde durmaktadırlar. Bazı çalışmalarda da cesaret verici sonuçlar elde etmişlerdir.

CRP, PCT, IL-6 özgüllüğü ve duyarlılığının iyi olması nedeniyle (136,137) enfeksiyonun şiddetini değerlendirmek ve antibiyotik kullanımında yol göstermesi açısından sepsis tanısında yaygın olarak kullanılan biomarkerlardır. Fakat meta-analizlere göre sepsis tanısında PCT ve CRP nin özgüllüğü ve duyarlılığı farklı bulunmuştur (138-140). IL-6 duyarlılığı yüksek değildir ve enfeksiyonun süresi boyunca yavaş yavaş azaldığı gözlenmiştir (141). Bu bulgularla SIRS dan sepsisin ayrımı sorgulanmış. Diğer markerlar ile karşılaştırıldığında presepsinin sensitivitesi ve sensitivitesinin daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmalarda enfeksiyonu olan hastalardaki plazma presepsin konsantrasyonu enfeksiyonu olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (142,143). Shozushima ve ark. presepsin konsantrasyonunu SIRS'lı hastalarda 333.5 ± 130.6 pg / mL, lokal enfeksiyonu olan hastalarda $721,0 \pm 611.3$ pg / ml, sepsisli hastalarda $817,9 \pm 572,7$ pg / ml ve ağır sepsisli hastalarda $1992,9 \pm 1509,2$ pg / ml olarak bulmuşlardır (135). Presepsinin 399 pg/ml cut off değeri ile sepsis tanısında sensitivitesi % 80.3 ve spesifite % 78.5 di. Cut off değer 600 pg/ml olarak alındığında ise sepsis tanısı için sensitivitesi % 87.8, spesifitesi % 81.4, pozitif prediktif değeri % 88.6 ve negatif prediktif değer% 80.3 idi (135). Spanuth ve ark. (136) hastaların acile başvuru anındaki presepsin konsantrasyonunu değerlendirmişler ve sağlıklı insanlara oranla sepsisli olgularda anlamlı derecede yüksek, ağır sepsisli olgularda da sepsisli olgulara göre yine anlamlı derecede yüksek tespit etmişlerdir. Sepsis teşhisi için presepsin sensitivitesi % 91.9, PCT % 89.9, IL-6 % 88.9 ve kan kültürü % 35.4 idi (142). Sonuçlar presepsin sepsis tanısında faydalı olabileceğini göstermektedir. Presepsin sepsiste 2 saat gibi bir sürede erken ve hızlı bir şekilde artar, 3 saatte pik yapar 4-8 saatte azalmaya başlar (57,132,144). Bu ELISA yöntemi kullanılarak enfeksiyonun erken aşamasında tespit edilebilir. Kurtarma ilkelerine göre sepsisin erken tanısı (6 saat içinde enfeksiyon odağının belirlenmesi) ve erken tedavisi (sepsis tanısı koyulduktan 1 saat içinde antibiyotik tedavisine başlanması) gerekmektedir (57). Bakteriyemi ve sepsis durumunda presepsin düzeylerinin erken dönemde arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur ve presepsin rutin kullanıma girmeye aday bir biomarker olarak gösterilmektedir (130,145).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine 01 Ocak – 15 Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran yada bu tarihlerde yatmakta olan SIRS/sepsis tanı kriterlerini karşılayan hastalar dahil edildi ve çalışma prospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya 21'i SIRS, 25'i sepsis, 40'ı kontrol grubu olmak üzere 86 olgu dahil edildi. SIRS, sepsis tanısı 2001 yılında düzenlenen uluslar arası sepsis tanımları konferansındaki tanımlamalara göre koyuldu (10). Çalışmaya ebeveynlerinden gönüllü olur formu imzalatılarak, onayları alınmış olgular alındı. Formu imzalamayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgileri, hastaneye başvuru ve/veya yatış tarihleri, daha önceden geçirdiği hastalıklar ve fizik muayene bulguları, yaşı, cinsiyeti, boy ve kilosu kaydedildi. Hastalardan tanı anında tam kan sayımı, CRP, PCT çalıştırıldı ve kültür için örnek alındı. Presepsin düzeyi için alınan kan örneği 3 bin devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri çalışılincaya kadar -45 derecede saklandı. Kontrol grubu da kültür alınması hariç aynı işlemlere tabi tutuldu. Serumda Presepsin düzeyleri Human Presepsin ELİSA Kit (Abbexa Ltd) ile (Chemwell 2910 EİA, ABD), CRP nefelometrik yöntemle (Siemens BN II, Almanya), tam kan sayımı Lazer Optik Flowcell lamba yöntemiyle (Advia 2120/2120i, Siemens, Almanya) ve PCT kemilüminesans yöntemi ile (Advia Ceptaur CP, Siemens, Almanya) ölçüldü.

Çalışmamız 09.03.2015 tarihinde Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan 2015/04–07 karar no ile onay almış olup, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2015/1-82D nolu proje ile desteklenmiştir.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları aşağıdaki gibi belirlendi;

- SIRS (21 olgu)
- Sepsis (25 olgu)
- Kontrol grubu (40 olgu)

SIRS / Sepsis grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1 ay–18 yaş aralığında olmak
- Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterlerini karşılamak
- Yanık, travma, romatizmal hastalık gibi SIRS nedenleri dışlanmış olmak

- İmmün yetmezliği olmamak
- Kronik hastalığı olmamak
- Daha önceden antibiyotik kullanmış olmamak
- Gönüllü bilgilendirilmiş olur formunu imzalamak

Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri

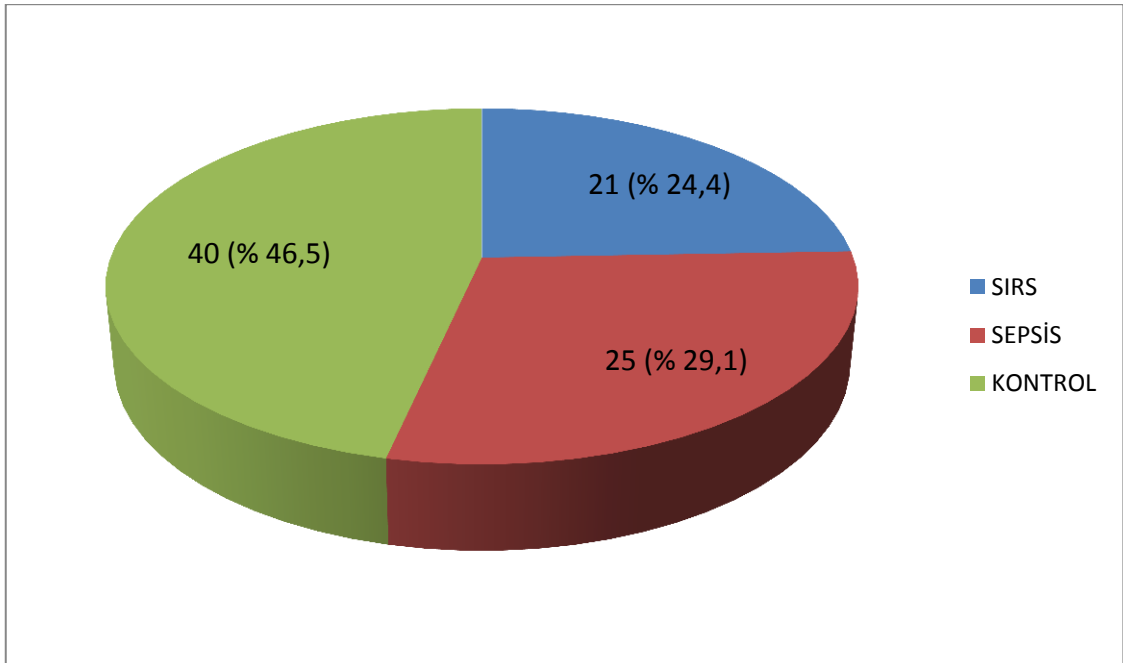
- 1 ay-18 yaş aralığında olmak
- Sistemik inflamatuvar yanıt kriterlerini karşılamamış olmak
- Kronik hastalığı olmamak
- Gönüllü bilgilendirilmiş olur formunu imzalamak

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows 20.0 programı kullanılmıştır. Tüm veriler ortalama (\pm) standart sapmalar (SD) olarak sunuldu. Ölçümle elde edilen sayısal veriler aritmetik ortalama ve standart sapma; sayımla elde edilen kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi. Parametrik testler ile veri analizi yapıldı. Araştırma gruplarının demografik verilerinin karşılaştırmasında sürekli değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post-hoc Tukey HSD testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ise X^2 (chi-square) testi kullanılmıştır. Ölçüm metodları arasındaki korelasyon Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Markerların sepsis tanısını tahmin edebilmedeki etkinlikleri “Receiver Operating Characteristic (ROC)” analizi ile incelendi, eğri altında kalan alanlar hesaplanarak etkinlikler karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Ocak 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında KSÜ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran ya da bu tarihler arasında yatmakta olan dahil edilme kriterlerini karşılayan 46 çocuk hasta grubu olarak kabul edildi. Kontrol grubuna ise Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran dahil edilme kriterlerini taşıyan farklı tanılar için kan örneği alınacak 40 sağlıklı gönüllü alındı. Toplamda 86 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu SIRS ve sepsis olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Sepsisli olgular ağırlıklı olarak lokalize bakteriyel enfeksiyonlu olgulardan oluşmaktaydı. Sadece 4 olgu sistemik bulgular mevcuttu. Toplamda SIRS, sepsis ve kontrol olmak üzere 3 grup oluşturuldu (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Hasta ve kontrol gruplarının dağılımı

SIRS grubu 13'ü (% 15,1) erkek, 8'i (% 9,3) kız olmak üzere 21 (% 24,4), sepsis grubu 9'u (% 10,5) erkek, 16'sı (% 18,6) kız olmak üzere 25 (% 29,1) hastadan oluşmaktaydı. Kontrol grubu ise 21'i (%24,4) erkek, 19'u (%22,1) kız olmak üzere 40 (% 46,5) kişiden oluşturuldu. Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($P = 0,20$). Yaş ortalaması SIRS grubunda 69,1 ay (min-max: 6-177 ay), sepsis grubunda 49,7 ay (min-max: 2-172 ay), kontrol grubunda 82 ay (min-max: 1-192 ay) idi. Gruplar arasında yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P = 0,07$). Grupların ortalama boyları SIRS grubunda 109,3 cm (min-max: 67-164 cm),

sepsis grubunda 93,3 (min-max: 53-168 cm), kontrol grubunda 113,5 cm (min-max: 50-165 cm) idi. Gruplar arasında ortalama boy istatistiksel olarak anlamlı kabul idi (P=0,03). Grupların ortalama vücut ağırlıkları, SIRS grubunda 21,8 kg (min-max: 7,5-60 kg), sepsis grubunda 15,7 kg (min-max: 3,4-53 kg), kontrol grubunda 23,24 kg (min-max: 2,9-89 kg) idi. Gruplar arasında ortalama vücut ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,14). (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Yaş(ay)	Cinsiyet		Boy (cm)	Ağırlık (kg)
	Ort. (min-max)	Erkek n (%)	Kız n (%)	Ort. (min-max)	Ort.(min- max)
SIRS (n:21)	69,1 (6-177)	13 (%15,1)	8 (% 9,3)	109,3 (67-164)	21,8 (7,5-60)
Sepsis (n:25)	49,7 (2-172)	9(%10,5)	16 (%18,6)	93,3 (53-168)	15,7 (3,4-53)
Kontrol (n:40)	82,05 (1-192)	21 (%24,4)	19 (%22,1)	113,5 (50-165)	23,2 (2,9-89)
Toplam (n:86)	69,5 (1-192)	43 (%50)	43 (%50)	106,6 (50-168)	20,7 (2,9-89)
P	0,071	0,202		0,038	0,142

Biyomarkerların tanısız yararını değerlendirmek için hastalardan tanı anında lökosit sayısı, CRP, PCT ve presepsin düzeyleri serumda ölçüldü.

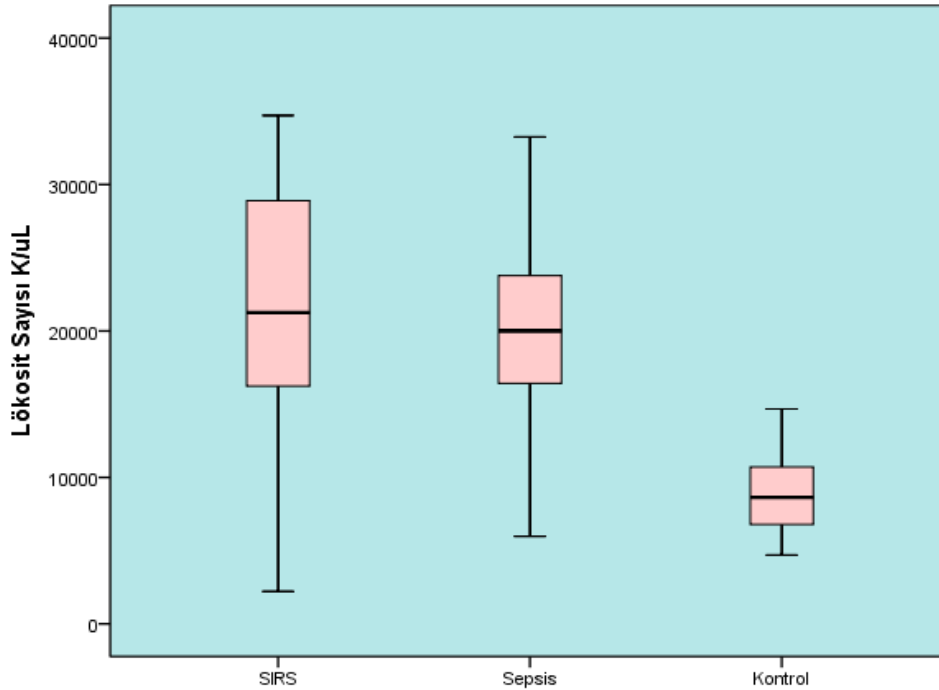
SIRS, sepsis ve kontrol grupları arasında lökosit sayısı karşılaştırıldığında; SIRS grubunda 20971 ± 9051 mg/L, sepsis grubunda 20193 ± 6394 mg/L kontrol grubunda 8719 ± 2337 mg/L idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0,001$) (Tablo 4.2, Şekil 4.2). Grupların kendi içinde yapılan karşılaştırmada da kontrol ile SIRS ve kontrol ile sepsis grupları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (her ikisi için $p < 0,001$). SIRS ile sepsis grubu arasındaki karşılaştırmada $p = 0,894$ idi ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.2: Hasta ve kontrol gruplarında lökosit düzeyleri

	Lökosit Sayısı (K/uL)		P
	Ortalama±SD	Min-Max	
SIRS (n=21)	20971±9051	2220-34720	<0,001
Sepsis (n=25)	20193±6394	5980-33250	
Kontrol (n=40)	8719±2337	4700-14670	

Tablo 4.3: Lökosit sayısının gruplar arası karşılaştırması

	Lökosit Sayısı (K/uL)		P
	Ortalama±SD		
SIRS	20971±9051	<0,001	
Kontrol	8719±2337		
Sepsis	20193±6394	<0,001	
Kontrol	8719±2337		
SIRS	20971±9051	= 0,894	
Sepsis	20193±6394		



Şekil 4.2: Hasta ve kontrol gruplarında lökosit düzeyleri

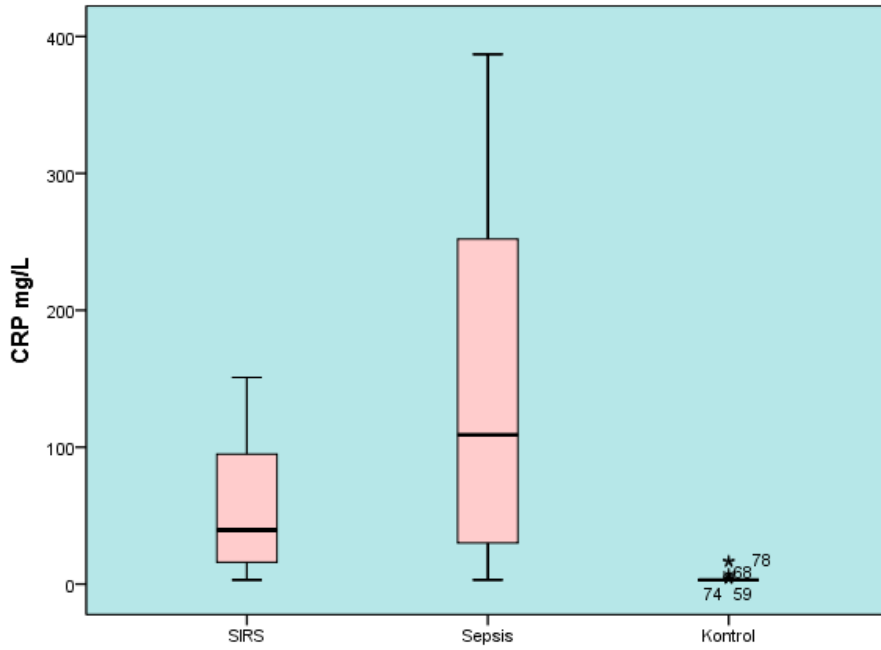
SIRS, sepsis ve kontrol grupları arasında CRP düzeyleri karşılaştırıldığında; SIRS grubunda 60 ± 51 mg/L, sepsis grubunda 130 ± 113 mg/L, kontrol grubunda CRP düzeyi 4 ± 3 mg/L idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0,001$) (Tablo 4.4, Şekil 4.3). Grupların kendi içinde yapılan karşılaştırmada da tüm gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmış olup P değerleri sırasıyla SIRS ile kontrol, sepsis ile kontrol, SIRS ile sepsis; $p = 0,007$, $p < 0,001$, $p = 0,002$ idi (Tablo 4.5).

Tablo 4.4: Hasta ve kontrol gruplarında CRP düzeyleri

	CRP (mg/L)		P
	Ortalama \pm SD	Min-Max	
SIRS (n=21)	60 ± 51	3-151	<0,001
Sepsis (n=25)	130 ± 113	3-387	
Kontrol (n=40)	4 ± 3	3-17	

Tablo 4.5: CRP düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması

	CRP (mg/L)		P
	Ortalama \pm SD		
SIRS	60 ± 51		$= 0,007$
Kontrol	4 ± 3		
Sepsis	130 ± 113		<0,001
Kontrol	4 ± 3		
SIRS	60 ± 51		$= 0,002$
Sepsis	130 ± 113		



Şekil 4.3: Hasta ve kontrol gruplarında CRP düzeyleri

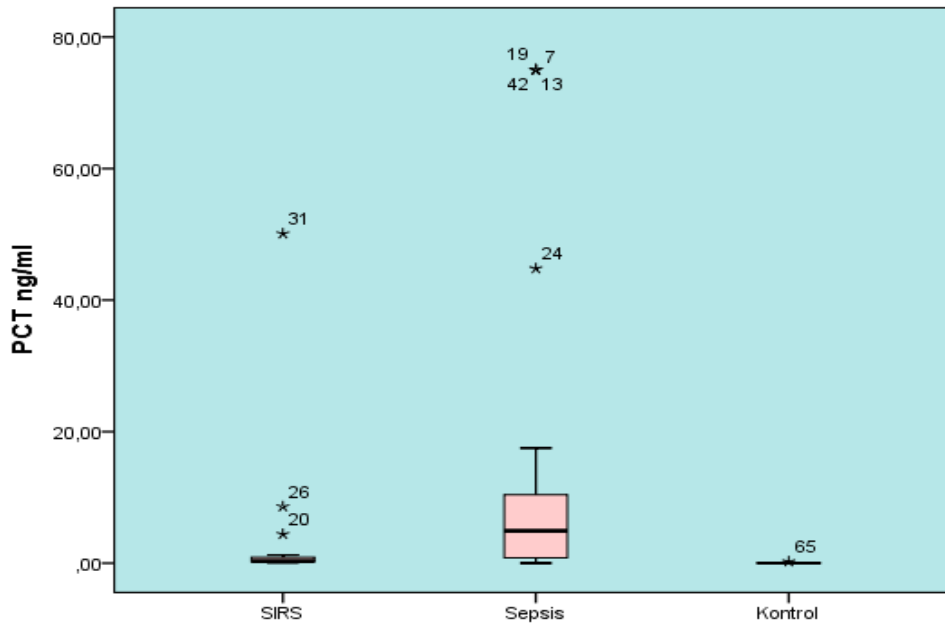
SIRS, sepsis ve kontrol grupları arasında PCT düzeyleri karşılaştırıldığında; SIRS grubunda $3,36 \pm 10,88$ ng/ml, sepsis grubunda $17,09 \pm 27,37$ ng/ml, kontrol grubunda $0,03 \pm 0,04$ ng/ml idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0,001$) (Tablo 4.6, Şekil 4.4). Grupların kendi içinde yapılan karşılaştırmada kontrol ile SIRS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,71$). Ancak hem kontrol ile sepsis grubu hem de SIRS ile sepsis grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (kontrol ile sepsis; SIRS ile sepsis p değerleri sırasıyla, $p < 0,001$, $p = 0,011$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.6: Hasta ve kontrol gruplarında PCT düzeyleri

	PCT (ng/ml)		P
	Ortalama±SD	Min-Max	
SIRS (n=21)	3,36±10,88	0,06–50,1	<0,001
Sepsis (n=25)	17,09±27,37	0,01–75	
Kontrol (n=40)	0,03±0,04	0,01–0,24	

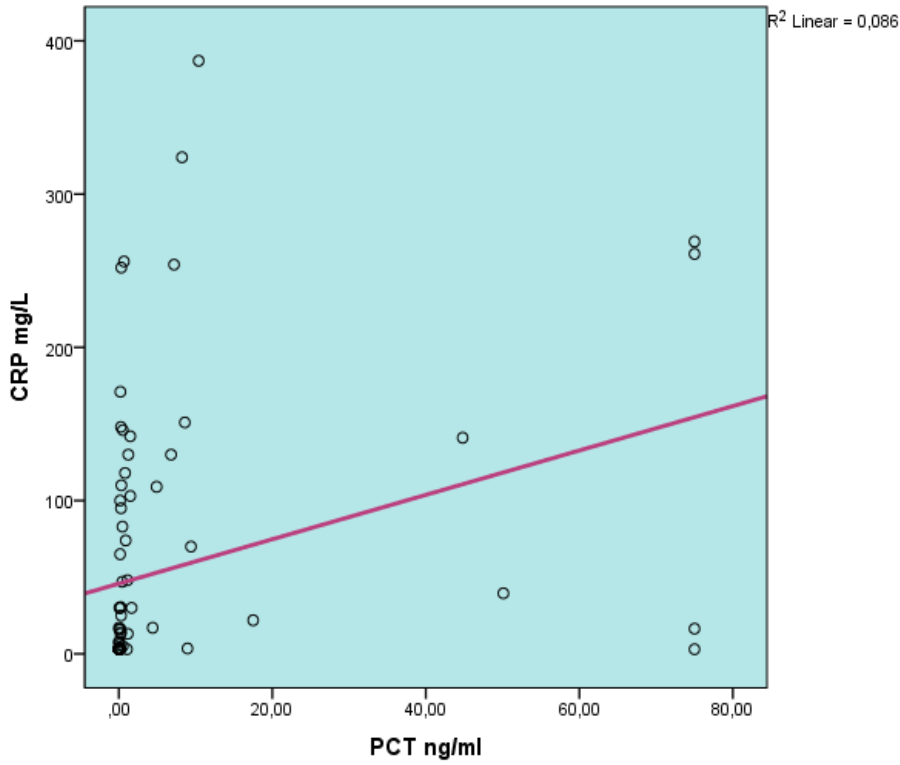
Tablo 4.7: PCT düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması

PCT (ng/ml)		P
	Ortalama±SD	
SIRS	3,36±10,88	= 0,71
Kontrol	0,03±0,04	
Sepsis	17,09±27,37	<0,001
Kontrol	0,03±0,04	
SIRS	3,36±10,88	= 0,011
Sepsis	17,09±27,37	



Şekil 4.4: Hasta ve kontrol gruplarında PCT düzeyleri

PCT ve CRP arasında Pearson korelasyon skalası değerlendirilmesinde pozitif korelasyon saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (P= 0,006) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: PCT ve CRP düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği

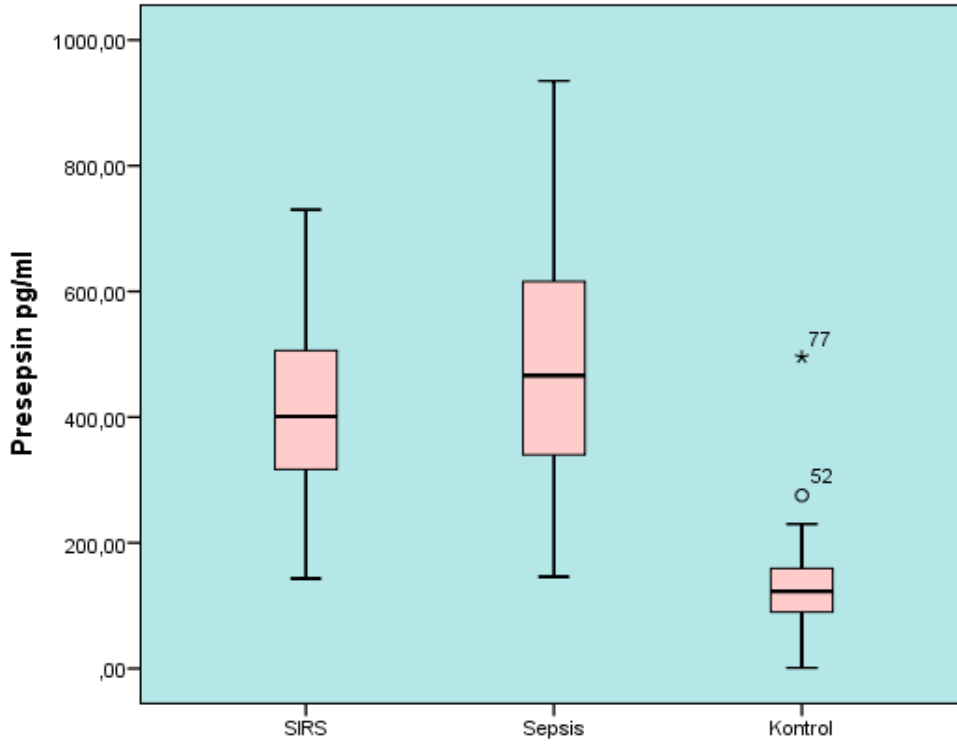
SIRS, sepsis ve kontrol grupları arasında Presepsin düzeyleri karşılaştırıldığında; SIRS grubunda $411,3 \pm 149,9$ pg/ml, sepsis grubunda $488,7 \pm 216,3$ pg/ml, kontrol grubunda $133,5 \pm 79$ pg/ml idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0,001$) (Tablo 4.8, Şekil 4.6). Grupların kendi içinde yapılan karşılaştırmada SIRS ve sepsis grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P = 0,187$). Kontrol ile SIRS grubu ve kontrol ile sepsis grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p < 0,001$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.8: Hasta ve kontrol gruplarında Presepsin düzeyleri

	Presepsin (pg/ml)		P
	Ortalama \pm SD	Min-Max	
SIRS (n=21)	411,3 \pm 149,9	143-730	<0,001
Sepsis (n=25)	488,7 \pm 216,3	146-935	
Kontrol (n=40)	133,5 \pm 79	1-495	

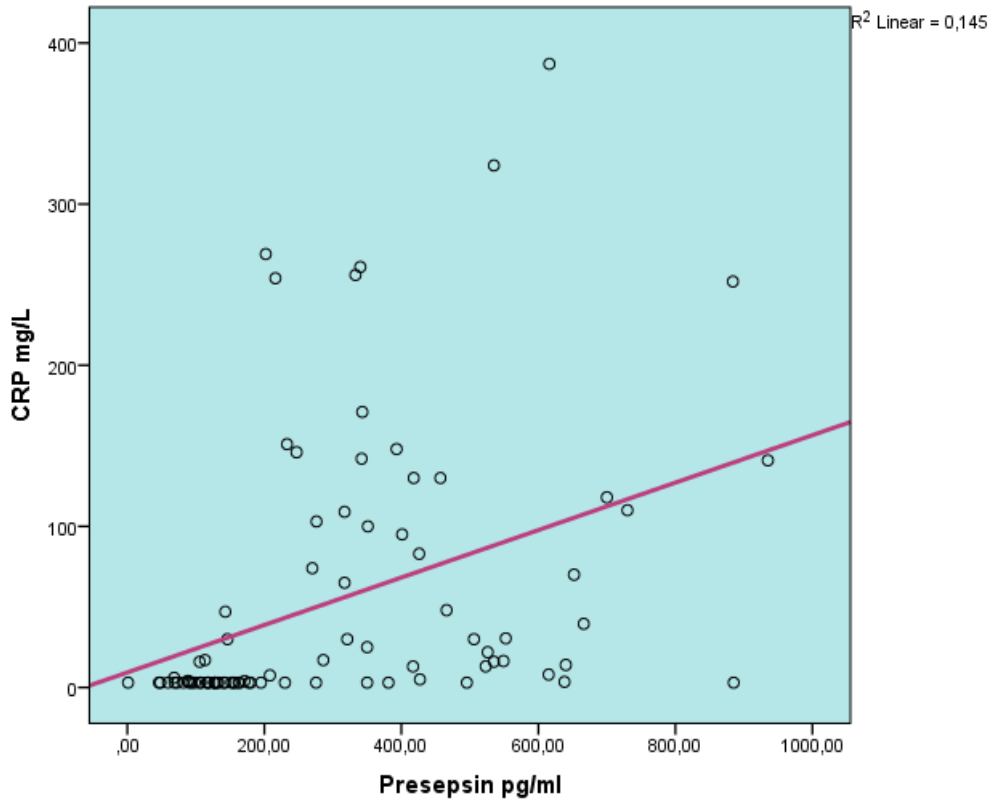
Tablo 4.9: Presepsin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması

Presepsin (pg/ml) Ortalama±SD		P
SIRS	411,3±149,9	<0,001
Kontrol	133,5±79	
Sepsis	488,7±216,3	<0,001
Kontrol	133,5±79	
SIRS	411,3±149,9	= 0,187
Sepsis	488,7±216,3	

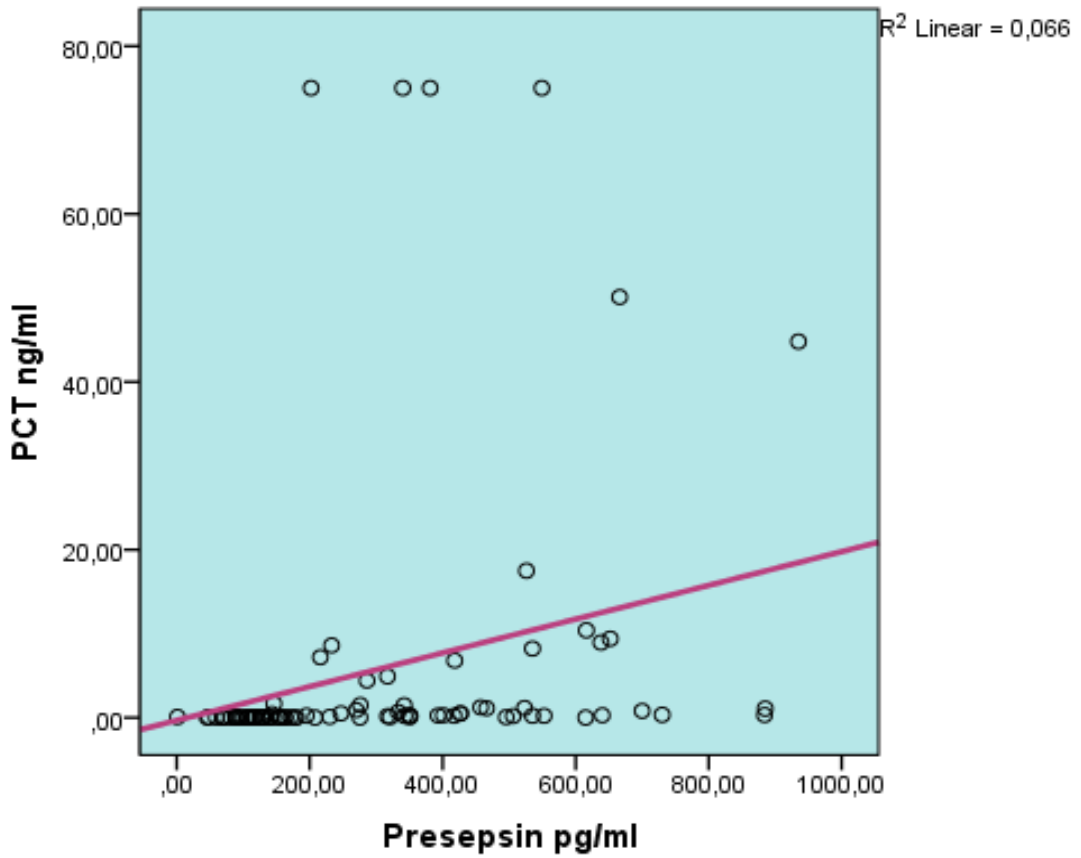


Şekil 4.6: Hasta ve kontrol gruplarında Presepsin düzeyleri

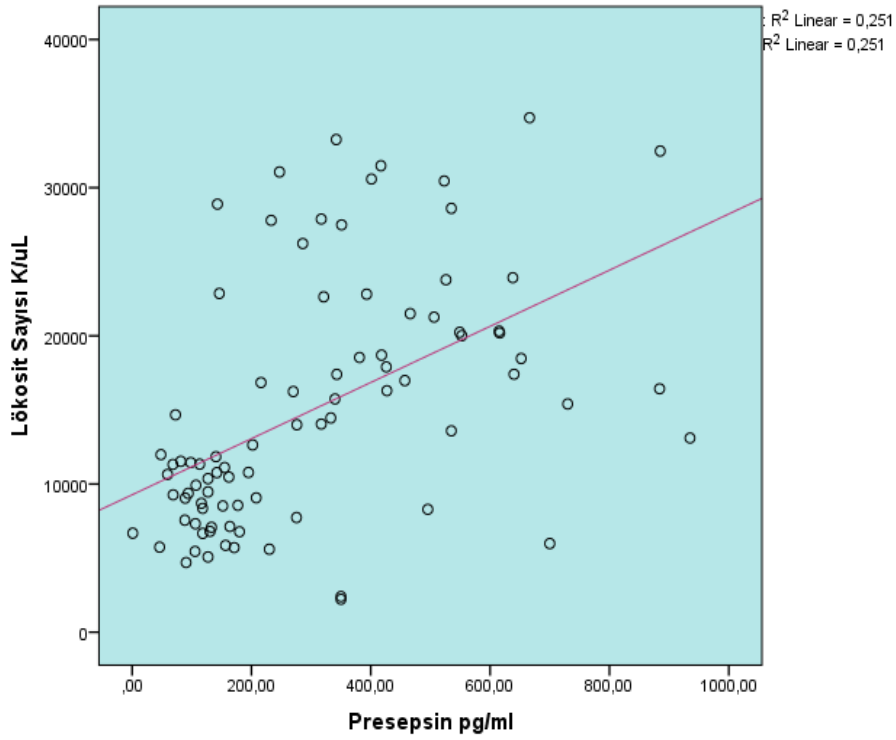
Gruplar arasında Presepsin düzeyinin lökosit sayısı, PCT ve CRP düzeyleri ile korelasyonu pearson korelasyon skalasına göre değerlendirilmiştir. Presepsin düzeyi ile CRP düzeyi (Şekil 4.7), PCT düzeyi (Şekil 4.8) ve lökosit sayısı (Şekil 4.9) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla; $P < 0,001$, $P = 0,017$, $p < 0,001$).



Şekil 4.7: Presepsin ve CRP düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği ($P < 0,001$)



Şekil 4.8: Presepsin ve PCT düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği ($P = 0,017$)



Şekil 4.9: Presepsin düzeyi ile lökosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği (P<0,001)

Kültürde üreme sepsis grubundaki 25 hastanın 11'inde (% 44) gerçekleşmiştir. Kültür (+) liği olan hastaların 5'inde (% 45,5) idrar kültüründe, 1'inde (% 9) kan kültüründe, 1'inde (% 9) balgam kültüründe, 1'inde (% 9) BOS kültüründe, 2'sinde (% 18,5) hem kan hem idrar kültüründe, 1'inde (% 9) hem BOS hem kan kültüründe üreme olmuştur. Üremelerin 7'sinde (% 63,6) *E. Coli*, 1'inde (% 9,1) *S. aureus*, 1'inde (% 9,1) *K. pneumoniae* ve 2'sinde (% 18,2) *S. pneumonia* üredi (Tablo 4.10, Tablo 4.11). Kültürde üreme olanların 3'ünde (% 27,3) gram pozitif bakteri, 8'inde (% 72,7) gram negatif bakteri üremesi mevcuttur.

Tablo 4.10: Tanı ve kültür arasındaki ilişkisi

		Kültür					Total
		Kültür(-)	Staf.aureus	K.pneumonia	E.coli	Strep. pneumonia	
Tanı	SIRS	21	0	0	0	0	21
	Sepsis	14	1	1	7	2	25
Total		35	1	1	7	2	46

Tablo 4.11: Kültürde üreme oranları

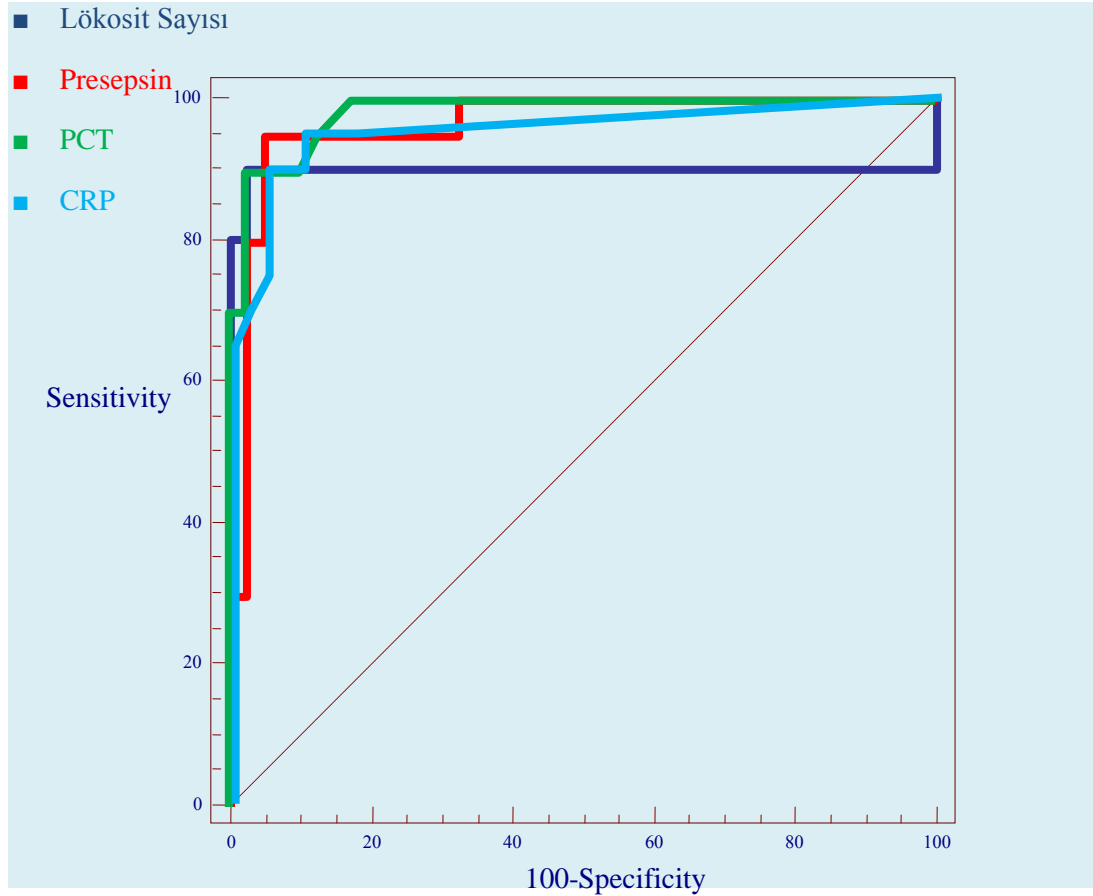
	N	E. coli	K. pneumonia	S. aureus	S. pneumonia
Kültür (+)	11	7 (% 63,6)	1 (% 9,1)	1 (% 9,1)	2 (% 18,2)

Lökosit sayısı, serum CRP, PCT ve presepsin düzeylerinin SIRS ve sepsis tanısındaki performansı için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi kullanıldı. Gruplar SIRS ile sepsis, kontrol ile SIRS ve kontrol ile sepsis şeklinde eşleştirilerek lökosit sayısı, serum CRP, PCT ve presepsin düzeyleri için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) hesaplandı ve karşılaştırıldı.

SIRS'in tesbitinde lökosit sayısı, CRP, PCT ve presepsin düzeyleri anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Cut off değer, AUC, sensitivite ve spesifite sırasıyla lökosit sayısında 11980 K/uL, 0,898 (0,792–0,961), %90, %97; CRP'de 4 mg/L, 0,956 (0,868–0,991), %95, %90; PCT'de 0,11 ng/ml, 0,982 (0,908–0,997), %90, %97; presepsinde 230pg/ml, 0,964 (0,880–0,994), %95, %95 olarak tespit edildi. Lökosit sayısı, CRP, PCT ve presepsin düzeyleri için ROC eğrisi Şekil 4.10'da gösterilirken, parametrelere ait eğri altında kalan alanlar ve cut off değerler Tablo 4.12'de gösterildi.

Tablo 4.12: SIRS'in tespitinde lökosit sayısı, CRP, PCT, Presepsin'e ait eğri altında kalan alanlar ve cut off değerler

	Cut off	AUC(%95)	Sensitivite	Spesifite	+LR	-LR	P
Lökosit Sayısı (K/uL)	>11980	0,898 (0,792-0,961)	90,00	97,50	36,00	0,10	0,0001
CRP (mg/L)	>4	0,956 (0,868-0,991)	95,00	90,00	9,50	0,056	0,0001
PCT (ng/ml)	>0,11	0,982 (0,908-0,997)	90,00	97,50	36,00	0,10	0,0001
Presepsin (pg/ml)	>230	0,964 (0,880-0,994)	95,00	95,00	19,00	0,053	0,0001

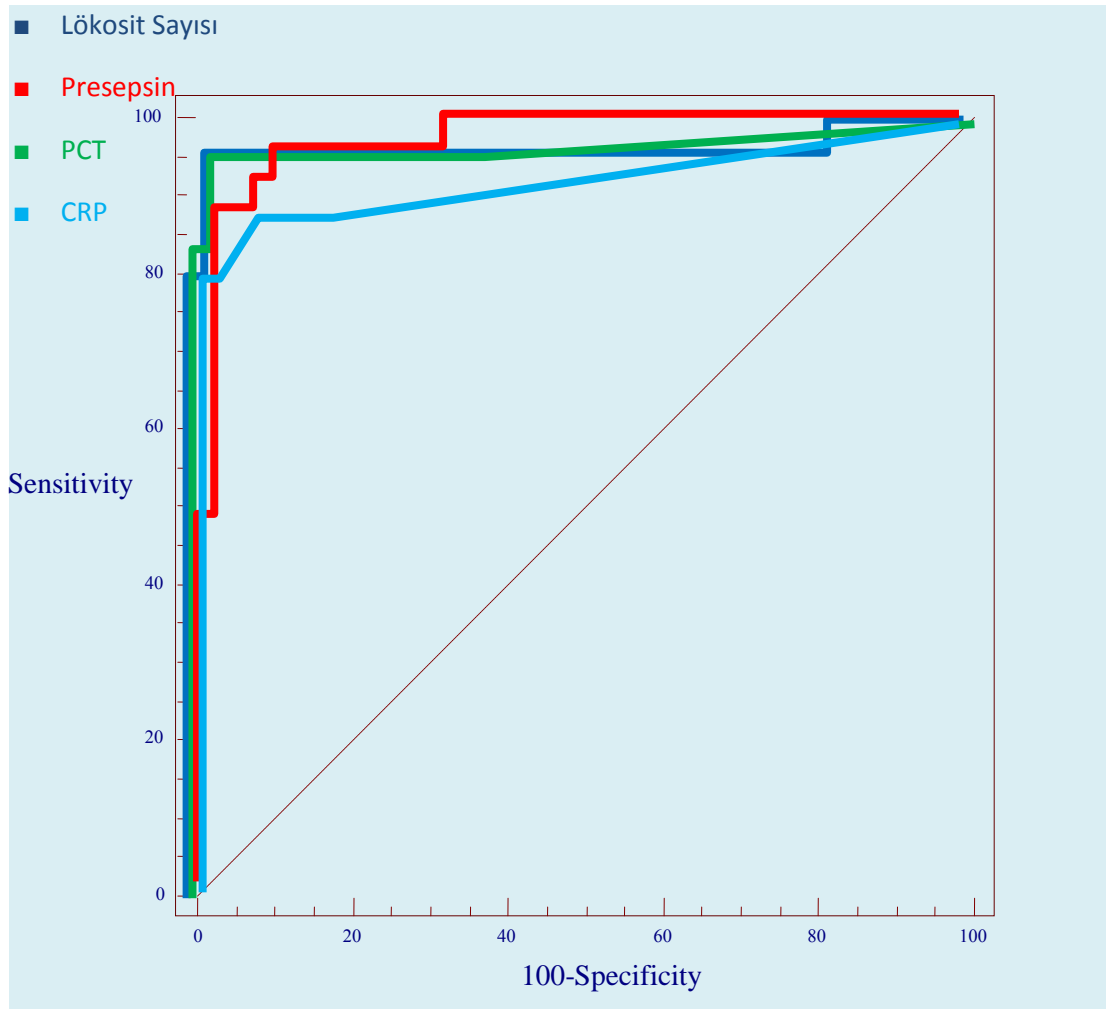


Şekil 4.10: SIRS'in tespitinde lökosit sayısı, CRP, PCT, Presepsin için ROC eğrisi

Sepsis'in tesbitinde lökosit sayısı, CRP, PCT ve presepsin düzeyleri anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Cut off değer, AUC, sensitivite ve sensitivite sırasıyla lökosit sayısında 11980 K/uL, 0,963 (0,884–0,993), % 96, % 97; CRP'de 6 mg/L, 0,925 (0,833–0,976), % 88, % 92; PCT'de 0,11 ng/ml, 0,969 (0,893–0,995), % 96, % 97; presepsinde 195 pg/ml, 0,970 (0,894–0,996) % 96, % 90 olarak tespit edildi. Lökosit sayısı, CRP, PCT ve presepsin düzeyleri için ROC eğrisi Şekil 4.11'da gösterilirken, parametrelere ait eğri altında kalan alanlar ve cut off değerler Tablo 4.13'de gösterildi.

Tablo 4.13: Sepsis'in tespitinde lökosit sayısı, CRP, PCT, Presepsin'e ait eğri altında kalan alanlar ve cut off değerler

	Cut off	AUC(%95)	Sensitivite	Spesifite	+LR	-LR	P
Lökosit Sayısı (K/uL)	>11980	0,963 (0,884-0,993)	96,00	97,50	38,40	0,041	0,0001
CRP (mg/L)	>6	0,925 (0,833-0,976)	88,00	92,50	11,73	0,13	0,0001
PCT (ng/ml)	>0,11	0,969 (0,893-0,995)	96,00	97,50	38,40	0,041	0,0001
Presepsin (pg/ml)	>195	0,970 (0,894-0,996)	96,00	90,00	9,60	0,044	0,0001



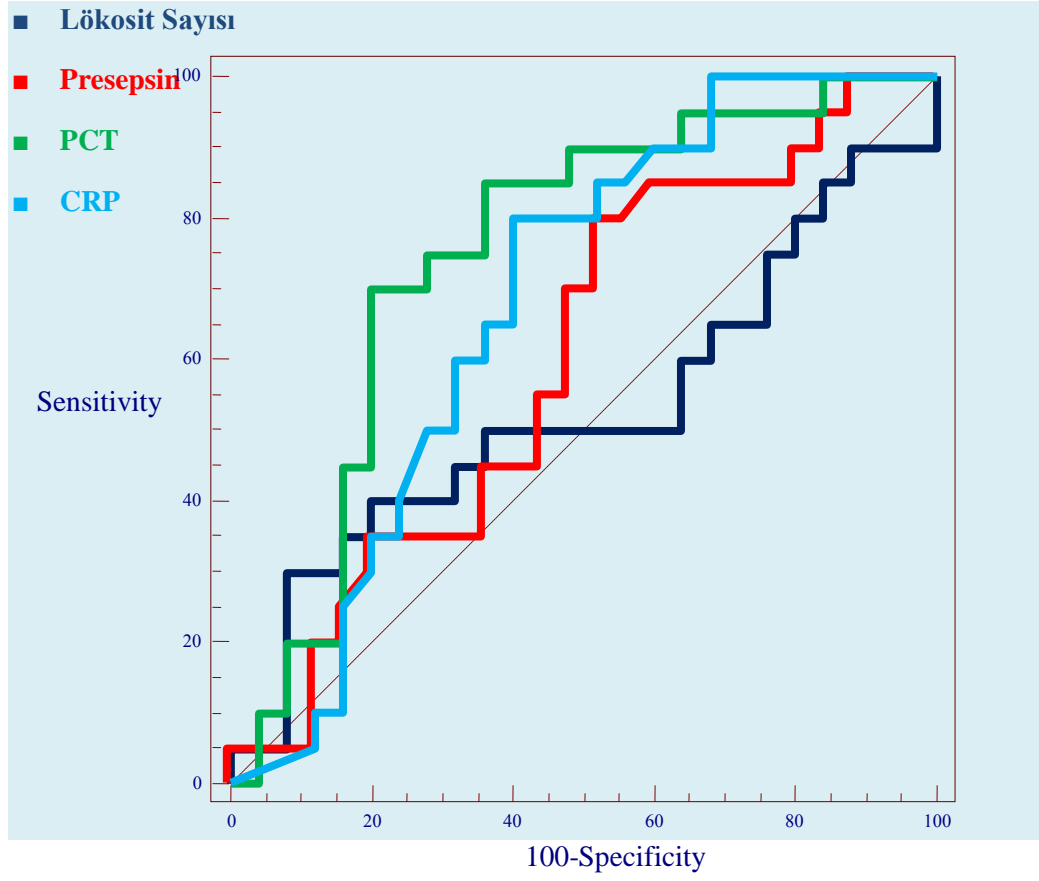
Şekil 4.11: Sepsis'in tespitinde lökosit sayısı, CRP, PCT, Presepsin için ROC eğrisi

SIRS'dan sepsis'in ayırt edilmesinde CRP ve PCT nin tanısal performansı istatistiksel olarak anlamlı iken (sırasıyla $p=0,026$, $p<0,001$); lökosit sayısı ve

presepsinin tanısal performansı ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.749$, $p=0,258$). Cut off değeri, AUC, sensitivite ve spesifite sırasıyla lökosit sayısında 28600 K/uL, 0,528 (0,374–0,678) % 30, % 92; CRP’de 95 mg/L, 0,677 (0,521–0,808), % 80, % 60; PCT’de 0,52 ng/ml, 0,750 (0,599–0,867), % 70, % 80; presepsinde 523 pg/ml, 0,596 (0,439–0,739), % 80, % 48 olarak tespit edildi. Lökosit sayısı, CRP, PCT ve presepsin düzeyleri için ROC eğrisi Şekil 4.12’de gösterilirken, parametrelere ait eğri altında kalan alanlar ve cut off değerler Tablo 4.14’de gösterildi.

Tablo 4.14: SIRS ile sepsis ayırımında lökosit sayısı, CRP, PCT, Presepsin’e ait eğri altında kalan alanlar ve cut off değerler

	Cut off	AUC(%95)	Sensitivite	Spesifite	+LR	-LR	P
Lökosit Sayısı (K/uL)	>28600	0,528 (0,374-0,678)	30,00	92,00	3,75	0,76	0,7492
CRP (mg/L)	<=95	0,677 (0,521-0,808)	80,00	60,00	2,00	0,33	0,0264
PCT (ng/ml)	<=0,52	0,750 (0,599-0,867)	70,00	80,00	3,50	0,38	0,0005
Presepsin (pg/ml)	<=523	0,596 (0,439-0,739)	80,00	48,00	1,54	0,42	0,2587



Şekil 4.12: SIRS ile sepsis ayırımında lökosit sayısı, CRP, PCT, Presepsin için ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Sepsis erken tanı konulması ve erken tedavisi gereken kanıtlanmış veya olası enfeksiyona karşı gelişen bir sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur. Erken tanı konulmadığı ve tedavide gecikildiği zaman mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Tüm dünyada çocuk yoğun bakım ünitelerine yatışın ve hastane ilişkili infeksiyonların büyük bir çoğunluğunu sepsisli olgular oluşturmaktadır. Martin ve ark. (146) ABD’de 1979-2000 yılları arasında 10.319.418 sepsis vakası izlendiğini ve bunun hastanede yatan hastaların % 1.3’ünü oluşturduğunu bildirmiştir. Yakın zamanda yapılmış olan sepsis çalışmaları göstermiştir ki, sepsis fizyopatolojisini daha iyi yansıtan tanımlara ihtiyaç vardır ve bu nedenle 2001 yılında uluslararası sepsis tanımları konferansı yapılmıştır. ACCP, SCCM, American Thoracic Society (ATS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), and Surgical Infection Society (SIS) katıldığı bu konferans sonucunda 1992 tanımları geçerli kalmakla birlikte hastaları daha iyi tanımlamak ve sınıflamak amacıyla bazı eklemeler yapılmıştır (10). 2005 yılında ise tanımlamalar yeniden düzenlenmiş (11) ve 2012 yılında son güncellemeler yayınlanmıştır (12). Bu tanımlamalara göre çalışmamıza alınan 86 hastadan 46’sı (% 53,5) hasta grubunu oluşturmuş ve 21 (% 24,4) hasta SIRS, 25 (% 29,1) hasta sepsis olarak tanımlanmıştır.

Günümüzde sepsisin erken tanı ve tedavisi ile mortalite oranı azalmış olmasına rağmen çocuklarda halen ölüm nedenlerinin ilk sıralarında yer alır. Sepsis erken tanınip tedavi edilmez ise ağır sepsis, septik şok, çoklu organ disfonksiyon sendromu ve sonunda ölüm ile sonuçlanabilir. Antibiyotik tedavisinde, erken tanı olanaklarında ve yoğun bakım alanındaki gelişmeler ve sepsis patogenezinin daha iyi anlaşılması ile mortalite oranı azalmıştır. Pittsburg’dan 2003 yılında bildirilen rakamlar doğrultusunda önceden sağlıklı çocuklarda sepsise bağlı mortalite % 2 iken, kronik hastalıklı çocuklarda % 12 olarak bulunmuştur (3). İtalya’da yapılmış prospektif çok merkezli bir çalışmada pediatrik popülasyonda ağır sepsis ve septik şok mortalitesi sırasıyla % 17.7 ve % 50.8 olarak belirlenmiştir (4). Farklı çalışmalarda kritik hasta çocuklarda % 11-56 oranında çoklu organ yetmezliği geliştiği gösterilmiştir. Tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen Çocuk Yoğun Bakım Üniteleri’ndeki ölümlerden % 97-100 oranında çoklu organ yetmezliği sorumlu tutulmaktadır (147).

Mangia ve ark. (148) 1992-2006 yılları arasında yaptığı bir çalışmada bakteriyel sepsis nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda mortalite oranını ortalama % 19.9 olarak

saptamışlardır (Mortalite oranı 1992-1996 yılları arasında % 20.5; 2002-2006 yılları arasında % 19.7). Khan ve ark. (149) yaptıkları bir çalışmada ise iki yıl boyunca sepsis nedeniyle pediatrik yoğun bakım ünitesinde yatan 133 hastayı incelemişler, yaş ortalaması 18 ay olan hastaların % 20 sinde bakteriyemi mevcut olup mortalite oranları % 24 olarak tespit edilmiştir. Jaramillo ve ark. (150) Pediatrik Yoğun Bakıma yatan sepsis tanılı 1051 hastayı inceledikleri başka bir çalışmada mortalite oranını % 18 saptamış ve bunların % 50'ye yakınının Gr(-) bakteri ile enfekte olduğunu göstermişlerdir. Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan 448 bakteriyemili hastanın ele alındığı bir çalışmada Gram negatif bakterilerle sepsis insidansı 4.2/1000 ve mortalitesi % 45 olarak bulunmuştur (8). Bizim çalışmamızda ise hiçbir olgu kaybedilmemiştir. Çalışmalarla uyumlu olmayan bu oran ağır sepsis-septik şoklu hastanın olmaması ve toplum kaynaklı sepsisli olguların alınmasına bağlanmıştır. Ayrıca seçilen olgularda enfeksiyonun tek sistemde sınırlanıp, çoklu organ yetmezliğine gitmemesi, kronik hastalık ve immün yetmezlik öykülerinin bulunmamasının da etkili olduğunu düşünüyoruz.

Sepsiste çocuğun yaşı, enfeksiyonun toplum veya hastane kaynaklı olması, çocuğun immun durumu, enfeksiyonun yeri ve altta yatan hastalığa göre etyoloji değişir. Lee ve ark. (151) yaptıkları bir çalışmada Gram negatif bakteri üreme oranını % 56.2, Gram pozitif bakteri üreme oranını %30.4 bulmuştur. Yogoraj J. ve ark.'nın (152) yaptığı çalışmada kan akımı enfeksiyonlarında % 21.3 oranında *koagülaz negative Staphylococcus*, % 17.3 *Candida spp.* % 13.3 *Enterococcus*, % 12 *Staphylococcus aureus* ve % 10.7 oranında *Pseudomonas aeruginosa* görülmüştür. Bizim çalışmamızda Kültürde üreme sepsis grubundaki 25 hastanın 11'inde (% 44) gerçekleşmiştir. Kültür (+) liği olan hastaların 5'inde (% 45,5) idrar kültüründe, 1'inde (% 9) kan kültüründe, 1'inde (% 9) balgam kültüründe, 1'inde (% 9) BOS kültüründe, 2'sinde (% 18,5) hem kan hem idrar kültüründe, 1'inde (% 9) hem BOS hem kan kültüründe üreme olmuştur. Üremelerin 7'sinde (% 63.6) *E. Coli*, 1'inde (% 9,1) *S. aureus*, 1'inde (% 9,1) *K. pneumoniae* ve 2'sinde (% 18,2) *S. pneumonia* üremiştir. Kültürde üreme olanların 3'ünde (% 27,3) gram pozitif bakteri, 8'inde (% 72,7) gram negatif bakteri üremesi mevcuttur. Çalışmamızda Gr (-) bakteri üreme oranı yüksek olup üremelerde Gr(+)'lerden ilk sırada *S. pneumonia*, Gr(-)'lerden *E. Coli* yer almaktadır. Fırsatçı patojenlere rastlanmaması toplum kaynaklı enfeksiyonu olan ve kronik hastalığı olmayan olguların çalışmaya dahil edilmesine bağlanmıştır. Çalışmamızdaki üreme oranları ve dağılımı literatürdeki çalışmalara benzerdir.

SIRS/sepsis gibi uygun antibiyotik tedavisi verilmediği takdirde hayatı tehdit edebilecek ciddi enfeksiyon hastalıklarında kültür halen altın standart tanı yöntemidir. Enfeksiyonun mikrobiyolojik olarak doğrulanması pahalı ve öncesinde antibiyotik kullanmış olan hastalarda güç olabilmektedir. Bununla birlikte, kültür sonuçlarının 5-7 günde elde edilmesi ve etkenin her zaman kültürde üretilmemesi uygun antibiyotik seçimini klinik tecrübeye bırakmakta ve bu nedenle gerek hekim gerek hasta için ciddi risk oluşturmaktadır (153). Örneklerin alınması sırasında yapılan hatalar ve yetersiz materyal yanlış sonuçlara neden olabilir. Ayrıca pozitif kültür sonuçları, klinikle uyumlu olmaksızın kolonizasyon veya kontaminasyon sonucu olabilir.

Yapılan çalışmalarda klinik olarak sepsis tanısı alan hastaların %30'undan fazlasında kan kültüründe üreme saptanamadığı bildirilmektedir (2). Lebel ve ark. (19) tarafından yapılan bir çalışmada septik şoklu hastaların sadece %40'ında etken izole edilebilmiştir. Yine yapılan başka bir çalışmada da sepsisli hastalarda kan kültüründe üreme oranı % 31.9 saptanmıştır (154). Bizim çalışmamızda ise sepsis tanılı hastalarımızın % 44'ünde kültürde üreme tespit edilmiş ve bunların sadece % 16'sında kan kültüründe üreme olmuştur.

Bu bilgiler ışığında sepsis erken ve doğru tanısında yol gösterecek başka parametrelere ihtiyaç vardır. Enfeksiyonlara karşı, immun mekanizmaların devreye girmesiyle çeşitli inflamatuvar moleküller dolaşıma salınır. Bu moleküllerin, enfeksiyonun tanı ve takibinde yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Enfeksiyon tanısı, bakteriyemi varlığı, hastalığın seyri ve mortalitesi açısından kullanılan bu parametreler arasında lökosit sayısı, tümör nekroz faktör alfa, interlökinler başta olmak üzere sitokinler, CRP, PCT gibi akut faz proteinleri bulunmaktadır. Tüm bu gelişmelere rağmen sepsis halen tüm dünyada ciddi mortalite ve morbidite oranına sahiptir. Bu nedenle hızlı ve doğru tanıda yol gösterici olabilecek yeni markırlara ihtiyaç vardır ve akut faz proteinleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bizde çalışmamızda yeni bir molekül olan presepsinin (sCD-14) SIRS/sepsisli olgularda kontrol grubuna göre yükselişini klinikte sıkça kullandığımız CRP, PCT gibi biomarkırlarla da kıyaslayıp, literatürde benzerine rastlamadığımız bu çalışma ile çocukluk çağı sepsisindeki yerini değerlendirmek istedik.

Beyaz küre vücudun enfeksiyona karşı savunma elemanlarındanır. Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz durumları ayırt etmede lökosit sayısının anlamlı olup olmadığı bazı çalışmalara konu olmuştur. Du ve ark.'nın (155) 51 yoğun bakım hastasını dahil ettikleri çalışmalarında, SIRS'ın nedenini belirlemede lökosit sayısının yol gösterici

olmadığını bulmuşlardır. Aynı şekilde Oberhoffer ve ark. (114) da yoğun bakımda izlenen 175 hastayı kapsayan çalışmalarında, lökosit sayısının sepsis tanısında duyarlılığının düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Çetinkaya ve ark.'nın (156) prematüre bebeklerde sepsis tanı ve takibinde CRP, PCT ve Serum amiloid A'yı karşılaştırdıkları çalışmalarında lökosit sayısı bakımından sepsis grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu lökosit sayısı değerleri arasındaki fark anlamlı idi. Fakat hasta grubu kendi içinde değerlendirildiği zaman SIRS ile sepsis grubu arasında farkın anlamlı olmadığı görüldü. Burdan lökosit sayısının SIRS ve sepsis ayırımında prediktif değerinin yüksek olmadığı sonucuna ulaştık.

CRP serum konsantrasyonu enfeksiyon, antibiyotik yanıtı ve özellikle enflamasyon durumları gibi çok çeşitli sebeplerle artmaktadır. CRP düzeyi inflamasyonun başlangıcından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra pik değerine ulaşır (98). Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği müddetçe yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden inflamasyon sonlandıktan ancak 3-7 gün sonra normale döner (90,99). Özellikle ilk 3 günde düzenli olarak yapılan CRP ölçümleri, toplum kaynaklı sepsis olgularında, antibiyotik yanıtının değerlendirilmesi açısından yararlı bulunmuştur (157). Pamaby ve ark. (158) yaptığı çalışmada CRP serum konsantrasyonunun enfeksiyon şüphesi olan yoğun bakım ünitesi hastalarında artış gösterdiği, fakat odağın saptanmasında veya bakteriyemi tanısında ne tek başına, ne de diğer markırlarla birlikte kullanıldığında herhangi bir anlamlı tanısal değerinin olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise CRP düzeyinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark mevcut olup SIRS ve sepsis grubu arasındaki fark da anlamlı kabul edilmiştir. Ayrıca CRP düzeyleri ile kültür pozitifliği arasında da pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

PCT enfeksiyöz uyarandan 2-4 saat sonra plazmada saptanabilir ve hızla yükselerek 6-12 saatte pik değerine ulaşır. PCT konsantrasyonu 24-48 saat sonrasına kadar serumda yüksek olarak kalır ve iki gün sonunda tekrar bazal seviyesine iner (111,120). Assicot ve ark. (110) yaptıkları bir çalışmada bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklarda PCT'in (6-53 ng/ml) hasta grubunda kontrol grubuna (<0.1 ng/ml) göre yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca hastaları sepsis ve lokalize bakteriyel enfeksiyon şeklinde 2 grup olarak sınıfladıkları zaman, PCT seviyesinin sepsis grubunda, lokalize bakteriyel enfeksiyon grubuna göre daha yüksek olduğunu

saptamışlardır. Sonuç olarak PCT düzeyinin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Son zamanlarda yaygın sepsis şiddetini değerlendirmek için yararlı bir biyomarker olduğu rapor edilmiştir (159,160). Hatzistilianou ve ark. (161) yaptıkları çalışmada PCT'nin bakteriyel enfeksiyonların erken tanısında kullanılabilir uygun bir biyomarker olduğunu göstermişlerdir. Gunal ve ark. (162) PCT'nin sepsisli hastalarda sadece hastalığın tanısında değil, prognozunu belirlemede de kullanılabilir olduğunu bildirmişlerdir. Mokart ve ark. (163) PCT'in septik hastalarda CRP'den daha güvenilir bir belirteç olabileceğini öne sürmüştür. Ancak başka bir çalışmada PCT seviyelerinin erken evrede düşük ve belirsiz olabildiği için SIRS ve sepsis tanı belirteci olarak bazı kısıtlamalarının olduğunu bildirilmiştir (164). Bizim çalışmamızda da PCT düzeylerinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştı. Fakat hasta grubu kendi içinde SIRS, sepsis olarak ikiye ayrıldığı zaman kontrol ile SIRS grubu arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle literatürle uyumlu olarak enfeksiyonun ciddiyetiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca PCT düzeyi ile kültür pozitifliği arasında da pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Bu da enfeksiyonun şiddetiyle de ilişkili olabileceği düşündürdüren başka bir bulgudur.

Şu anda non enfeksiyöz SIRS'ı sepsisten ayırt edecek farklı bir biomarker yoktur (165). Birçok biyolojik belirteçler, özellikle PCT ve CRP mevcut klinik uygulamada sepsisi tanımlamak için kullanılmaktadır (140, 166). Yayımlanan iki meta analizde SIRS'dan sepsisin ayırt edilmesinde PCT'nin sensitivitesi ve spesitivitesi değişken olduğu kanısına varılmıştır (138, 167). Gendrel ve ark. (168) yaptıkları bir çalışmada, çocukları invaziv bakteriyel enfeksiyonlar, lokalize bakteriyel enfeksiyonlar ve viral enfeksiyonlar olarak 3 gruba ayırmışlar. PCT'nin bakteriyel ve viral enfeksiyonları ayırt etmede CRP ve diğer bazı parametrelere göre daha iyi olduğunu, ayrıca PCT'nin bakteriyel enfeksiyonların şiddetini belirlemede iyi bir gösterge olduğunu vurgulamışlardır. Luzzani ve ark.'nın (169) 800 hastayı inceledikleri çalışmalarında PCT nin CRP'ye kıyasla sepsiste daha iyi bir belirteç olduğunu ve yine PCT'nin CRP'ye kıyasla organ disfonksiyonu ve enfeksiyonun şiddetiyle daha fazla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayata ve ark. (170) çalışmalarında olası ya da kanıtlanmış bakteriyel enfeksiyonların tanısında PCT ile CRP arasında anlamlı farklılık olmadığı, ancak PCT'nin prognozunu belirlemede daha değerli bir parametre olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak kültür pozitif grup ile negatif grubun karşılaştırıldığı bir başka çalışmaya göre PCT düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulunduğu, CRP için ise her iki grup arasında fark olmadığı tespit edilmiştir (171). Rothenburger ve ark. (172) kardiyak

cerrahi sonrası enfeksiyonlarda CRP ve PCT düzeylerini kıyasladıkları çalışmalarında hastaları sistemik enfeksiyon, lokalize enfeksiyon ve kontrol grubu olmak üzere 3'e ayırmışlardır. CRP değerleri tüm gruplarda post operatif 1. günden itibaren yüksek saptanmış, PCT ise 1. günde sistemik enfeksiyon gelişen grupta lokalize enfeksiyon gelişen ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır. Tüm bunlara göre CRP'nin enfeksiyondan bağımsız olarak da yükselebileceğini, PCT'in ise hem enfeksiyonun saptanmasında hem de ciddiyetinin belirlenmesinde önemli olduğunu belirtmişlerdir. Kim ve ark. (173) ateş nedeni ile başvuran hastalarda yaptıkları bir çalışmada bakteriyemili hastalar ile lokalize enfeksiyonu olan hastalar arasında CRP düzeyindeki farklılığın anlamlı olmadığı, PCT'in ise bakteriyemili hastalarda anlamlı oranda yükseldiğini saptamışlardır. Ateş ile başvuran hastalarda PCT yüksekliğinin bakteriyemi ayırımında güvenilir olduğuna dikkat çekmişlerdir. Akut faz proteinleri bakteriyel enfeksiyonların tanısında kullanıldığı gibi hastalığın ciddiyetinin tahmininde de kullanılmaktadır. Hatherill ve ark. (174) çocuk yoğun bakım ünitesine başvuran 175 çocuk hastayı kapsayan çalışmalarında, hastaları enfeksiyonu olmayan kontrol grubu, viral enfeksiyon, şok tablosu olmayan lokalize bakteriyel enfeksiyon (pnömoni, trakeit, üriner sistem enfeksiyonu gibi), bakteriyel menenjit ve septik şok olmak üzere 5 gruba ayırmışlar ve gruplar arasında lökosit sayısı, CRP ve PCT seviyelerini kıyaslamışlardır. Gruplar arasında lökosit sayısı bakımından anlamlı fark yok iken, CRP ve PCT açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. CRP ve PCT değerlerini, septik şok ve bakteriyel menenjit grubunda lokalize bakteriyel enfeksiyon, viral enfeksiyon ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır. PCT değerlerinin septik şok ve bakteriyel menenjit grubunda birbiri ile korele olduğunu, bu nedenle ciddi bakteriyel enfeksiyonların ayırımında PCT'nin önemli bir parametre olduğunu vurgulamışlardır. Aslan ve ark.'nın (175) yaptığı bir çalışmada CRP ile PCT arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda; CRP düzeylerinde tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanırken PCT de kontrol ve SIRS grubu arasında fark saptanmamıştır. Bu da PCT nin enfeksiyonun ciddiyetinin tahmininde CRP'ye göre daha yol gösterici olacağını göstermektedir. Lökosit sayısında ise SIRS ve sepsis grubunda fark saptanmamıştır ve bu nedenle enfeksiyonun ciddiyetinde yol gösterici olamayacağı düşünülmüştür. CRP ile PCT ve CRP ile lökosit sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmış olup, lökosit sayısı ile PCT'nin korele olmadığı görülmüştür. Aynı zamanda kültür pozitifliği ile CRP, PCT ve lökosit sayısı düzeylerinin korele olduğu görülmüştür.

Presepsin, monositler ve makrofajların membran yüzeyinden eksprese edilen bir glikoproteindir. Sağlıklı bireylerin serumlarında çok düşük konsantrasyonlarda normal olarak mevcuttur ve bakteriyel enfeksiyonlara tepki olarak arttığı gösterilmiştir (176). Presepsin (sCD14-ST) sepsis tanısında faydalı olabileceği düşünülen yeni tanımlanmış bir biyomarkırdır (135). Şu an klinikte kullanımı yok denilebilecek kadar az oranda olsa da özellikle erişkin yaş grubunda çeşitli çalışmalarda diagnostik değeri araştırılmış ve anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. İlk kez Okamura ve ark. (144) presepsinin sepsis hastalarında kullanımı ve tanı değeri üzerine bir çalışma yaparak, dikkatleri bu yeni markıra çekmiştir. Çalışmalarında presepsin düzeyinin üst ve alt limitlerini, hemoglobin, lipid ve bilirubin gibi metabolizma ürünlerinin presepsin ölçümleri üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. İlk kez otomatize bir sistemle presepsin ölçümlerinin güvenilirliği ve sepsis ile korelasyonunun değerlendirilmesi çalışmalarını yürütmüşlerdir. Presepsinin SIRS ile ilişkili bir molekül olduğu ve yüksek sensitivite ve sensitiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (126). Romualdo ve ark. (177) sağlıklı kontrollere göre SIRS'lı olgularda presepsin serum düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Shozushima ve ark.'nın (135) yaptığı çalışmada presepsinin septik hastalarda kullanılabilir bir biyomarkır olduğunu, tanıda prediktif değerinin yüksek olduğunu söylemişlerdir. Novelli ve ark. (178) cerrahi hastalarında yaptıkları çalışmada, septik olgularda plazma presepsin konsantrasyonlarında yükseklik tespit etmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, sepsis şüphesi ile tedavi edilen yanıklı hastaların plazma presepsin konsantrasyonları, non septik vakalar ile karşılaştırılmış, bakteriyemi ile artış gösterdiği rapor edilmiştir (145). Sepsis sonucu eksitus gelişen vakalarda yapılan post-mortem bir çalışmada da, ölüm sonrasında presepsin plazma konsantrasyonu yüksek bulunmuş ve presepsinin sepsiste anlamlı bir biyomarkır olabileceği sonucuna varılmıştır (179). Presepsinin septisemide ve bakteriyemide biyomarkır olarak kullanılabilirliğini araştırın ve anlamlı sonuçlara ulaşan birçok çalışmada gösterildiği gibi (180-182), biz de çalışmamızda sepsisli çocuk olgularda, presepsinin ön tanıda uygun bir biyomarkır olabileceğini literatür ile paralel doğrultuda savunmaktayız. Ancak ingilizce literatür taramasında çocuk yaş grubu SIRS ve sepsisli vakalarda presepsin düzeyi ile ilgili çalışmaya rastlanılmamıştır.

Endo ve ark.'nın (142) 207 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında sistemik ve lokalize bakteriyel enfeksiyonu olanlarda presepsin düzeyini non bakteriyel enfeksiyonu olanlara göre yüksek bulmuşlardır. Yapılmış bir meta-analizde presepsinin SIRS'ı sepsisten ayırt etmede güvenilir bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (183). Naitoh ve

ark.'nın (184) tavşanlarda sepsis oluşturdukları deneysel çalışmalarında presepsin düzeyleri LPS ile indüklenen sepsis modelinde artmamış ama çekum ligasyonu ve delinme ile oluşturulan sepsis modelinde artış göstermiştir. Daha önce açıklanan bir raporda hayvan modellerinde enfeksiyonun erken dönemlerinde pik presepsin düzeyinin görüldüğü rapor edilmiştir (185). İ.Hakkı çiftçi ve ark.'nın (186) erken neonatal sepsis ön tanısıyla yatırdığı 27 bebeği değerlendirdikleri çalışmalarında presepsin düzeyini klinikle ilişkili bulmuşlar, fakat, kan kültüründe etken izole ettikleri vakalarının sayıca yetersizliğinden dolayı anlamlı ölçüde değerlendirememişlerdir. Presepsinin literatürde sepsisle ilişkili olmadığını gösteren çalışmalarda vardır. Urbanos ve ark.'nın (187) febril nötropenili 37 kemoterapi alan çocuk hastada yaptığı bir çalışmada sCD14-ST düzeyini bakteriyel enfeksiyon tanısında uygun bulmamışlardır. Fakat bunu da presepsinin ana kaynağı olarak belirtilen bağışıklık sistemi hücrelerinin kemoterapi süresince önemli ölçüde azalması nedeniyle presepsin düzeylerinin yükselmediği şeklinde açıklamışlardır. Endo ve ark.'nın (180) yaptığı başka bir çalışmada da, presepsin acil serviste ya da yoğun bakım ünitesinde sepsisli hastalarda sepsis şiddetini değerlendirmek amacıyla yardımcı olabileceğini göstermişlerdir. Liu ve ark. (188) acil servise başvuran SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok hastalarında presepsinin plazma konsantrasyonlarının sepsis ağırlığına göre artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada 28. günde bakılan mortalite oranları, presepsin değerlerinin yüksek saptandığı olgularda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde, presepsin düzeyleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde fark mevcuttu. Çalışmamızda grupların kendi arasındaki kıyaslamada SIRS ile sepsis arasında presepsin düzeyi açısından farklılık yoktu. Bu nedenle enfeksiyonun ciddiyeti açısından presepsin düzeylerinin anlamlı olmadığı düşünüldü. Ancak olgu sayısının kısıtlı olması bu verimizi savunmamızı engelleyen önemli bir unsurdu.

Hou ve ark.'nın (189) 64 nefrolitiazisli olguyu inceledikleri çalışmalarında presepsin düzeyini SIRS ve non SIRS grubunda karşılaştırmışlar, SIRS grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlar ve nefrolitiazisli olgularda SIRS'ın erken aşamasında yararlı bir belirteç olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca PCT ve CRP düzeyleriyle karşılaştırıldığında daha hızlı pik değere ulaştığını göstermişler, buda presepsinin tanısız önemini artırmıştır. Endo ve ark.'nın (142) çok merkezli çalışmalarında presepsin düzeylerini PCT düzeyleriyle karşılaştırmışlar, özellikle bakteriyemik hastalarda presepsin düzeyini anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır.

Shozushima ve ark.'nın (135) yaptığı çalışmada, bakteriyel enfeksiyonların teşhisinde presepsinin özgüllüğünün PCT'e göre daha yüksek olduğunu ve PCT'in travmaya sekonder yalancı pozitiflik oranı yüksek iken presepsinin PCT e göre travmadan daha az etkilendiğini göstermişlerdir. Çakır Madenci ve ark. (145) sepsisli yanık hastalarında presepsin düzeylerini değerlendirmiş ve presepsin ile PCT tanısal performansını benzer bulmuşlardır. Kweon ve ark.'nın (190) yaptığı çalışmada hastaların yatış esnasında PCT, presepsin, IL-6, CRP düzeyleri değerlendirilmiş. Presepsin düzeylerinde normal, SIRS, sepsis ve ciddi septik şok grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. PCT düzeylerinde enfeksiyöz grupta, non enfeksiyöz gruba kıyasla anlamlı derecede artış mevcut olup, sepsis ve ciddi sepsis grupları arasında farklılık saptanmamıştır. CRP düzeyleride SIRS grubunda normale göre artmış, fakat SIRS, sepsis, ciddi sepsis ve septik şok grupları arasında fark saptanmamıştır. Bu nedenle CRP'nin presepsin ve PCT ye göre düşük sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiş olup, PCT sensitivitesi ise presepsine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda presepsin düzeylerinin CRP, PCT ve lökosit sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Aynı zamanda; kültür pozitif ile kültür negatif olguların verilerini karşılaştırdığımızda CRP ve PCT için anlamlı fark saptanırken, presepsin düzeyindeki artışın kültür pozitifliği ile korele olmadığını tespit ettik. Literatürde de farklı vaka gruplarında farklı sonuçlar elde edildiği görüldü.

Birçok çalışmada sepsis tanısında biomarkerların tanısal performansı da değerlendirilmiştir. Çakır madenci ve ark.'nın (145) yanık merkezinde 37 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında sensitivite ve spesifite sırasıyla presepsinde % 77 ve % 76, PCT'de % 75 ve %73, CRP'de % 91, % 58, lökosit sayısında da % 49 ve % 61olarak değerlendirmişler ve presepsinin tanısal performansını yüksek bulmuşlardır. Endo ve ark.'nın (142) sepsis tanısında presepsini değerlendirdikleri çalışmalarında bakteriyel enfeksiyonu ve nonbakteriyel enfeksiyonu kıyaslamışlar ve cut off değer, sensitivite, spesifite sırasıyla presepsin için 600 pg/ml, % 88, % 81; PCT için 0,5 ng/ml, % 86, %79 olarak değerlendirmişler. Presepsini PCT ve kıyasladıkları diğer markerlara göre daha özgül bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada sistemik bakteriyel enfeksiyon ve lokalize bakteriyel enfeksiyon ayırımında presepsin sensitivite ve özgüllüğünü 600pg/ml cutoff değeri ile sırasıyla % 94, %90; PCT sensitivite ve özgüllüğünü ise 0,5 ng/ml cutoff değeriyle sırasıyla % 94, %85 bulmuşlardır. Kweon ve ark.'nın (190) 118 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında presepsin, PCT ve diğer markırları değerlendirmişler presepsini diğer markırlara göre daha değerli bulmuşlardır. Cutoff

değerleri, sensitivite, spesifiteleri sırasıyla presepsin için 430 pg/ml, % 88, % 82; PCT için 1,00 ng/ml, % 86, %86 olarak bildirmişlerdir. Liu ve ark. (188) hastalarını SIRS, sepsis, ciddi sepsis, septik şok ve kontrol grubu olarak 5 gruba ayırmışlar ve sepsis tanısında presepsin ve PCT değerlerini kıyaslamışlardır. Presepsin AUC değerini (0,820) PCT'den (AUC:0,724) anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlar ve sensitivite ve spesifitelerini sırasıyla presepsinde % 71, % 86; PCT'de 0,25 ng/ml cut off değeriyle % 60, %78 olarak rapor etmişlerdir. Romualdo ve ark. (177) bakteriyemik SIRS tanısında CRP, PCT ve presepsin düzeylerini değerlendirmişler. AUC değerlerini CRP için 0,602, PCT için 0,783, presepsin için 0,750 bulmuşlar ve presepsin ve PCT arasında anlamlı fark saptamayıp, her ikisinde CRP'den anlamlı ölçüde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Sensitivite ve spesifitelerini sırasıyla ise CRP'de 105 mg/L cut off değeri ile % 62, %60; PCT'de 0,45 ng/ml cut off değeri ile %76, %64; presepsinde 729 pg/ml cut off değeri ile % 81, % 63 olarak rapor etmişlerdir. Ulla ve ark. (176) AUC değerlerini sırasıyla presepsin ve PCT için sırasıyla 0,701 ve 0,875 olarak rapor etmişler ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Presepsin tanıda en iyi cut off değer 600 pg/ml, sensitivite ve özgüllüğü % 79, % 62; PCT tanıda en iyi cut off değer 0,18 ng/ml, sensitivite ve özgüllüğü %89, %76 olarak raporlamışlardır. Presepsin düzeylerini PCT e göre mortalite ile ilişkilendirmişlerdir. Bizde çalışmamızda markırların tanısal performansını değerlendirmek için gruplarımızı SIRS-kontrol, sepsis-kontrol, SIRS-sepsis olarak sınıflayıp ROC analizi yaptık. SIRS'ı kontrol grubundan ayırmak için lökosit sayısı, CRP, PCT ve presepsin düzeyleri anlamlı bulundu ($p<0,001$). AUC değer, sensitivite ve spesifiteleri sırasıyla lökosit sayısında 11980 K/uL cut off değeri ile 0,898 (0,792-0,961), %90, %97; CRP'de 4 mg/L cut off değeri ile 0,956 (0,868-0,991), %95, %90; PCT'de 0,11 ng/ml cut off değeri ile 0,982 (0,908-0,997), %90, %97; presepsinde 230 pg/ml cut off değeri ile 0,964 (0,880-0,994), %95, %95 olarak tespit edildi. Presepsinin diğer markırlar ile benzer şekilde sensitivite ve sensitivitesi yüksekti. Sepsisi kontrol grubundan ayırmak için lökosit sayısı, CRP, PCT ve presepsin düzeyleri anlamlı bulundu ($p<0,001$). Cut off değer, AUC, sensitivite ve spesifiteleri sırasıyla lökosit sayısında 11980 K/uL, 0,963 (0,884-0,993), % 96, % 97; CRP'de 6 mg/L, 0,925 (0,833-0,976), % 88, % 92; PCT'de 0,11 ng/ml, 0,969 (0,893-0,995), % 96, % 97; presepsinde 195 pg/ml, 0,970 (0,894-0,996) % 96, % 90 olarak tespit edildi. Sonuçlar benzer olmakla birlikte CRP'nin tanısal performansı diğerlerine göre daha düşüktü. SIRS'dan sepsis'in ayırt edilmesinde ise CRP ve PCT nin tanısal performansı istatistiksel olarak anlamlı iken (sırasıyla $p=0,026$, $p<0,001$); lökosit sayısı ve

presepsinin tanısal performansı ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.749$, $p=0,258$). Cut off değeri, AUC, sensitivite ve sensitivite sırasıyla lökosit sayısında 28600 K / uL, 0,528 (0,374-0,678) % 30, % 92; CRP'de 95 mg/L, 0,677 (0,521-0,808), % 80, % 60; PCT'de 0,52 ng/ml, 0,750 (0,599-0,867), % 70, % 80; presepsinde 523 pg/ml, 0,596 (0,439-0,739), % 80, % 48 olarak tespit edildi. Bu durum çalışmamızda septik şok/ağır sepsisli olgularımızın olmayışına bağlanmıştır. Aynı zamanda vaka sayısının az oluşuda önemli bir kısıtlamayı oluşturmaktadır.

Tüm bu sonuçlar her dört parametrenin de inflamasyon durumunda artan akut faz proteini olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle prediktif rolü olan biyomarkırlar ile ilgili araştırmalar artmakta, her geçen gün yeni bir biyomarkırlar kullanılmaya başlanmaktadır. Klinikte de biyomarkırların rolü anlaşılmakta ve önemi gün geçtikçe artmaktadır. Presepsinin tanısal prediktif değerinin araştırıldığı çalışmaların, klinikte sıklıkla kullanılan CRP ve PCT ile yapılan çalışmalara kıyasla çok az olmasına rağmen, yapılan çalışmaların özellikleri, çalışmaların vardığı anlamlı sonuçların net olması göz önünde bulundurulduğunda, presepsinin önümüzdeki yıllarda klinik kullanımının artacağı düşünülmektedir. Çalışmamızın güçlü yanları prospektif çalışma dizaynı, ulaşılabilen ingilizce literatür taramasında çocukluk çağında benzer çalışmaya rastlanmaması, toplum kaynaklı sepsisli olgularda gerçekleştirilmesi ve üç farklı biyomarkırın karşılaştırılması olarak sayılabilir. Güçlü yanları olduğu kadar bir takım kısıtlamalarda söz konusudur, bunlar arasında çalışılan hasta sayısının az olması ve hasta grubunun kendi içinde homojen dağılmaması en önemli kısıtlamayı oluşturmaktadır. Çocukluk çağında presepsin inflamasyon ve infeksiyonda gelecek vaat edebilecek bir biyomarkırdır. Ancak henüz çocukluk çağında yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle hasta sayılarının fazla olduğu, çok merkezli, randomize kontrollü ve prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

- 1- Bu çalışmaya Ocak 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında KSÜ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran ya da bu tarihler arasında yatmakta olan 46'sı hasta (21'i SIRS, 25'i sepsis) ve 40'ı sağlıklı gönüllülerden oluşmak üzere 86 olgu dahil edildi. Sepsis morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalık olmasına rağmen çalışmamızda hiçbir olgu kaybedilmemiştir. Bu durum ağır sepsis-septik şoklu olguların olmaması ve toplum kaynaklı sepsisli olguların çalışmaya alınmasına bağlanmıştır.
- 2- Presepsin düzeyleri enfeksiyon kaynaklı SIRS ve sepsis olgularında anlamlı derecede artış göstermiştir. Fakat SIRS ile sepsis gruplarının ayrımında anlamlı fark tespit edilememiştir. Bu nedenle enfeksiyonun ciddiyeti açısından anlamlı olmadığı düşünülmüştür. Ancak olgu sayısının az olması verimizi savunmamızı engelleyen önemli bir unsurdur.
- 3- Lökosit sayısı enfeksiyon durumlarında presepsin düzeyleri ile korele şekilde artış göstermektedir. Fakat SIRS ile sepsisi ayırd etmede yeterli bir parametre değildir. Bu nedenle enfeksiyonun ciddiyetinde yol gösterici olamayacağı düşünülmüştür.
- 4- Enfeksiyöz durumlarda PCT düzeyleri presepsin ile korele şekilde artış göstermektedir. Ayrıca PCT düzeyleri kültür pozitifliği ile pozitif korelasyon göstererek enfeksiyonun şiddetiyle ilişkili olarak artış göstermiştir.
- 5- Tüm gruplar arasında CRP düzeylerinde anlamlı fark saptanmıştır. SIRS ile sepsis ayrımında yol gösterici olabilir. Ayrıca kültür pozitif olgularda pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.
- 6- Bulgularımız PCT'in enfeksiyonun tahmininde CRP'ye göre daha yol gösterici olabileceğini düşündürmüştür.
- 7- Kültür pozitifliği sepsisli olguların % 44 ünde gerçekleşmiş ve bunların sadece % 16'sında kan kültüründe üreme olmuştur. Bunlarında % 27,3'ü gram pozitif bakteriler % 72,7'si gram negatif bakteriler tarafından gerçekleşmiştir. Toplum kaynaklı enfeksiyonu olan, immün yetmezlik ve kronik hastalığı olmayan hastalar çalışmaya alındığı için fırsatçı patojenlere rastlanmamıştır.
- 8- Presepsin düzeyleri CRP, PCT ve lökosit sayısı ile pozitif korelasyon göstermektedir. Presepsin düzeyindeki artışın kültür pozitifliği ile korele olmadığı görüldü. Vaka sayısının az olması ve ağır sepsisli olguların olmayışının bunda etkin olduğu düşünülmüştür.

- 9-** SIRS'in sağlıklı populyasyondan ayırımında presepsinin sensitivite ve spesifitesi diğer parametrelerle benzer bulunmuştur.
- 10-** Sepsis'in sağlıklı populyasyondan ayırımında lökosit sayısı, CRP, PCT ve presepsin düzeyleri anlamlı bulunmuştur. Ancak CRP'nin tanısal performansı diğerlerine göre daha düşük bulunmuştur.
- 11-** SIRS'dan sepsis'in ayırt edilmesinde ise CRP ve PCT değerli iken; lökosit sayısı ve presepsinin tanısal performansının yetersiz olduğu görüldü. Bu durum çalışmamızda septik şok/ağır sepsisli olgularımızın olmayışına bağlanmıştır. Aynı zamanda vaka sayısının az oluşuda çalışmamızdaki önemli bir kısıtlamadır.
- 12-** Çalışmamızın prospektif olması, ulaşılabilen ingilizce literatür taramasında çocukluk çağında benzer çalışmanın bulunmayışı, toplum kaynaklı sepsisli olgularda gerçekleştirilmesi ve yeni bir biyomarkırın etkinliğinin araştırılması çalışmamızı güçlü kılmaktadır.
- 13-** Çalışılan hasta sayısının az olması ve hasta grubunun kendi içinde homojen dağılmaması çalışmamız için önemli bir kısıtlamadır. Ayrıca sistemik bakteriyel enfeksiyon (ağır sepsis) ve septik şoklu olguların bulunmayışı da inflamasyonun daha yoğun olduğu bu grubu değerlendirmemize imkan vermemiştir.

Sonuç olarak çocukluk çağında presepsin inflamasyon ve infeksiyonda gelecek vaat edebilecek bir biyomarkırdır. Ancak henüz yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle hasta sayılarının fazla olduğu, çok merkezli, randomize kontrollü ve prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*, 1992; 101: 1481-3.
- 2- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of systemic inflammatory response syndrome(SIRS). A prospective study. *JAMA*, 1995; 273: 117-23.
- 3- Karaböcüoğlu M. Yenidoğan sonrası çocuklarda sepsis tanı ve yönetimi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 2007; özel sayı: 86-90.
- 4- Wolfler A, Silvani P, Musicco M, Antonelli M, Salvo I; Italian Pediatric Sepsis Study (SISPe) group. Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian Pediatric Intensive Care Units: a prospective national survey. *Intensive Care Med*, 2008; 34: 1690-7.
- 5- Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 167: 695-701.
- 6- Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin*, 2000; 16: 179-92.
- 7- Gray J, Gossain S, Morris K. Three-year survey of bacteremia and fungemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*, 2001; 20: 416-21.
- 8- Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram negative organisms: Evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis*, 1992; 15: 866-73.
- 9- Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis THE ACCP/SCCM consensus conference committee. *Chest*, 1992; 101: 1644-55.
- 10- Levy MM, Fink MP, Marshal JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS international Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 2003; 29: 530-8.
- 11- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*, 2005; 6: 2-8.

- 12-** Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*, 2013; 41: 580-637.
- 13-** Khilnani P, Deopujari S, Carcillo J. Recent Advances in Sepsis and Septic Shock. *Indian J Pediatr*, 2008; 8: 821-30.
- 14-** Skippen P, Kisson N, Waller D, Northway T, Krahn G. Sepsis and Septic Shock: Progress and Future Considerations. *Indian J Pediatr*, 2008; 6: 599-607.
- 15-** Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters of hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*, 2002; 30: 1-13.
- 16-** Kaplan SL, Taber LH, Frank AL, Feigin RD. Nasopharyngeal viral isolates in children with *Haemophilus influenzae* type B meningitis. *J Pediatr*, 1981; 99: 591-3.
- 17-** Barocchi MA, Ries J, Zogaj X, Hemsley C, Albiger B, Kanth A, et al. A pneumococcal pilus influences virulence and host inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006; 103: 2857-62.
- 18-** Mora M, Bensi G, Capo S, Falugi F, Zingaretti C, Manetti AG, et al. Group A *Streptococcus* produce pilus-like structures containing protective antigens and Lancefield T antigens. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005; 102: 15641-6.
- 19-** Lebel M, Tapiero B. Bacteremia, Sepsis and Septic Shock. Ed: Jenson HB, Baltimore RS. *Pediatric Infectious Diseases*, 2nd edition, pp. 279-295, WB Saunders, Philadelphia, USA, 2002.
- 20-** Butt W. Septic shock. *Pediatr Clin North Am*, 2001; 48: 601-25.
- 21-** Kaplan S. Bacteremia and septic shock. Ed: Long SL, Pickering LK, Prober GC, *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease*. 2nd Edition, pp. 810-25, Churchill Livingstone, New York, USA, 2003.
- 22-** Sparrow A, Willis F. Management of septic shock in childhood. *Emerg Med Austr*, 2004; 16: 125-34.
- 23-** Woods DE, Straus DC, Johanson WG Jr, Bass JA. Role of salivary protease activity in adherence of Gram-negative bacilli to mammalian buccal epithelial cells in vivo. *J Clin Invest*, 1981; 68: 1435-40.
- 24-** Kaplan SL, Vallejo JG. Bacteremia and septic shock. Ed: Feigin RD, Cherry JD, Demmler- Harrison GJ, Kaplan SL, *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 6th Edition, pp. 837-51, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 2009.

- 25-** Stormorken A, Powell KR. Sepsis and septic shock. Ed: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson Text Book of Pediatrics. 17th Edition, pp. 846-50, Saunders, Philadelphia, USA, 2004.
- 26-** Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med*, 1991; 115: 457-69.
- 27-** Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*, 1990; 249: 1431-3.
- 28-** Pugin J, Schürer-Maly CC, Leturcg D, Moriarty A, Ulevitch RJ, Tobias PS. Lipopolysaccharide activation of human endothelial and epithelial cells is mediated by lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; 90: 2744-8.
- 29-** Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care*, 2014; 18: R6.
- 30-** Yorgancı K. Sepsis patofizyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2005; 2: 80-1.
- 31-** Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 2002; 420: 885-91.
- 32-** Opal SM, Scannon PJ, Vincent JL, White M, Carroll SF, Palardy JE, et al. Relationship between Plasma Levels of Lipopolysaccharide (LPS) and LPS-Binding Protein in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *J Infect Dis*, 1999; 180: 1584-9.
- 33-** Silva Correia J, Soldau K, Christen U, Tobias PS, Ulevitch RJ. Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex transfer from CD14 to TLR4 and MD-2. *J Biol Chem*, 2001; 276: 21129-35.
- 34-** Zanoni I, Ostuni R, Marek LR, Barresi S, Barbalat R, Barton GM, et al. CD14 Controls the LPS-Induced Endocytosis of Toll-like Receptor 4. *Cell*, 2011; 147: 868-80.
- 35-** Froom AH, Dentener MA, Greve JW, Ramsay G, Buurman WA. Lipopolysaccharide toxicity-regulating proteins in bacteremia. *J Infect Dis*, 1995; 171: 1250-7.
- 36-** Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, 2003; 348: 138-50.
- 37-** Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis. *Crit Care Med*, 2009; 37: 291-304.
- 38-** Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med*, 1994; 154: 26.

- 39-** Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon-alpha, and interferongamma in the serum of patients with septic shock. Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *J Infect Dis*, 1990; 161: 982-7.
- 40-** Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Michie HR, Stanford GG, van der Meer JW, et al. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis*, 1990; 161: 79-84.
- 41-** Dinarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med*, 1993; 328: 106-13.
- 42-** McCartney AC, Banks JG, Clements GB, Sleight JD, Tehrani M, Ledingham IM. Endotoxaemia in septic shock: clinical and postmortem correlations. *Intensive Care Med*, 1983; 9: 117-22.
- 43-** Doğanay M. Sepsis. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, İnfeksiyon hastalıkları. s.473-86, Nobel Kitabevi, İstanbul, Türkiye, 1996.
- 44-** Cilliers H, Whitehouse T, Tunnicliffe B. Serious complications of sepsis. Ed: Daniels R, Nutbeam T. *ABC of Sepsis*. 1st Edition, pp. 15-9, Blackwell Publishing Ltd, West Sussex, UK, 2010.
- 45-** Bass JW, Steele RW, Wittler RR, Weisse ME, Bell V, Heisser AH, et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: A multicenter cooperative study. *Pediatr Infect Dis J*, 1993; 12: 466-73.
- 46-** Lynn WA. Sepsis. Ed: Armstrong D, Cohenn J. *Infectious Diseases*. pp:1-14, Mosby, London, UK 1999.
- 47-** Shapiro ED, Wald ER, Nelson KA, Spiegelman KN. Broviac catheter-related bacteremia in oncology patients. *Am J Dis Child*, 1982; 136: 679-81.
- 48-** Gonzalez BE, Teruya J, Mahoney DH Jr, Hulten KG, Edwards R, Lamberth LB, et al. Venous thrombosis associated with staphylococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics*, 2006; 117: 1673-9.
- 49-** Musher DM. Cutaneous and soft-tissue manifestations of sepsis due to Gram negative enteric bacilli. *Rev Infect Dis*, 1980; 2: 854-66.
- 50-** Young LS. Sepsis syndrome. Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, *Principles and Practice of Infectious Diseases*. pp.690-705, Churchill Livingstone, New York, USA, 1995.
- 51-** Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. Objective criteria for diagnosis and managment. *Med Clin North Am*, 1994; 28: 511-43.

- 52-** Mallet E, Lanse X, Devaux AM, Ensel P, Basuyau JP, Brunelle P. Hypercalcitoninemia in fulminant meningococcaemia in children. *Lancet*, 1983; 1: 294.
- 53-** Clowes GH Jr, O'Donnell TF Jr, Ryan NT, Blackburn GL. Energy metabolism in sepsis: treatment based on different patterns in shock and high output stage. *Ann Surg*, 1974; 179: 684-96.
- 54-** Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1359-67.
- 55-** Branco RG, Garcia PC, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med*, 2005; 6: 470-2.
- 56-** Dellinger RP, Carlet JM, Masur H. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2004; 32: 858-73.
- 57-** Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 2008; 36: 296–327.
- 58-** Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American Collage of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*, 2009; 37: 666-88.
- 59-** Cooper M.S, Stewart P. Corticosteroid Insufficiency in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med*, 2003; 348: 727-34.
- 60-** Prigent H, Maxime V, Annane D. Clinical review: Corticotherapy in sepsis. *Crit Care*, 2004; 8: 122-9
- 61-** Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, et al. Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the fist hour. *Clin Infect Dis*, 2001; 32: 204-13.
- 62-** Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Eng J Med*, 2005; 353: 877-89.
- 63-** Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA*, 1991; 266: 1242-5.

- 64-** Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*, 2003; 112: 793-9.
- 65-** Marshall R, Teele DW, Klein JO. Unsuspected bacteremia due to *Haemophilus influenzae*: outcome in children not initially admitted to hospital. *J Pediatr*, 1979; 95: 690-5.
- 66-** Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA*, 1998; 279: 593-8.
- 67-** Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, 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: 589-96.
- 68-** Munford RS. Sepsis, severe sepsis and septic shock. Ed: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, *Principles and Practice of Infectious Disease*. 6th Edition, pp. 906-26, Curcill Livingstone, Philadelphia, USA, 2005.
- 69-** Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid refractory pediatric septic shock. *Pediatrics*, 1998; 102: e19.
- 70-** Matok I, Vard A, Efrati O, Rubinshtein M, Vishne T, Leibovitch L, et al. Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension due to septic shock in children. *Shock*, 2005; 23: 305-10.
- 71-** Yıldızdaş D, Yapıcıoğlu H, Celik U, Sertdemir Y, Alhan E. Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med*, 2008; 34: 511-7.
- 72-** Irazuzta JE, Sullivan KJ, Garcia PCR, Piva JP. Pharmacologic support of infants and children in septic shock, *J Pediatr*, 2007; 83: S36- 45.
- 73-** Markovitz BP, Goodman DM, Watson RS, Bertoch D, Zimmerman J. 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: 270-4.
- 74-** Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al: Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 167: 512-20.
- 75-** Pizarro CF, Troster EJ. Adrenal function in sepsis and septic shock. *J Pediatr*, 2007; 83: 155-62.

- 76-** Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children, *J Pediatr*, 2005; 146: 30-4.
- 77-** Preissig CM, Rigby MR. Pediatric critical illness hyperglycemia: Risk factors associated with development and severity of hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr*, 2009; 155: 734-9.
- 78-** Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA, Nussbaum SR, Todres ID. Hypocalcemia in critically ill children. *J Pediatr*, 1989; 114: 946-51.
- 79-** Cariou A, Vinsonneau C, Dhainaut JF. Adjunctive therapies in sepsis: An evidence based review. *Crit Care Med*, 2004; 32: S562-70.
- 80-** American Academy of Pediatrics, American Heart Association. Fluid therapy and medications for shock and cardiac arrest, pp. 127-53, PALS provider manual, 2002.
- 81-** Gauvin F, Dugas MA, Chaibou M, Morneau S, Lebel D, Lacroix J. The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*, 2001; 2: 294-8.
- 82-** Beca J, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children. *Pediatrics*, 1994; 93: 726-9.
- 83-** van Deuren M, Santman FW, van Dalen R, Sauerwein RW, Span LF, van der Meer JW. Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis*, 1992; 15: 424-30.
- 84-** Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*, 1994; 15: 74-80.
- 85-** Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 464-9.
- 86-** Yaylı G. İnfeksiyon hastalıklarında C-reaktif protein, sedimentasyon ve lökositler. *Ankem Derg*, 2005; 19: 80-4.
- 87-** Saez-Lorens X, Lagrutta F. The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J*, 1993; 12: 83-7.
- 88-** Batırel A, Gencer S, Ozer S. Enfeksiyon göstergesi olarak akut faz reaktanları: C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA). *J Kartal TR*, 2003; 14: 220-4.
- 89-** Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orth J*, 2002; 15: 13-6.

- 90-** Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*, 1997; 16: 735-47.
- 91-** Ellitsgaard N, Andersson AP. Changes in C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate after hip fractures. *Int Orthop*, 1991; 15: 311-4.
- 92-** Covey DC, Albright JA. Clinical significance of the erythrocyte sedimentation rate in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*, 1987; 69: 148-51
- 93-** Larsson S. C-reactive protein levels after elective orthopaedic surgery. *Clin Orthop Rel Res*, 1992; 275: 237-42.
- 94-** Scherer MA, Neumaier M. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res*, 2001; 393: 287-93.
- 95-** Povia P. C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.
- 96-** Meier-Ewert HK, Ridker PM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem*, 2001; 47: 426-30.
- 97-** Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med*, 2000; 32: 274-8.
- 98-** Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today*, 1994; 15: 81-8.
- 99-** Young B, Glesson M, Cripps AW. C-reactive protein a critical review. *Pathology*, 1991; 23: 118-24.
- 100-** Beutler B, Cerami A. Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med*, 1987; 317: 379-85.
- 101-** Fong Y, Lowry S. Tumor necrosis factor in pathophysiology of infection and sepsis. *Clin Immunol Immunopathol*, 1990; 55: 157-70.
- 102-** Cassatella MA. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today*, 1995; 16: 21-6.
- 103-** Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med*, 1988; 318: 1481-6.
- 104-** Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). *Science*, 1985; 230: 630-2.
- 105-** Kono T, Otsuka M, Ito M, Misawa M, Hoshioka A, Suzuki M, et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int*, 1999; 41: 496-9.

- 106-** Valmari P. White blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein in meningitis: Magnitude of the response related to bacterial species. *Infection*, 1984; 12: 328-30.
- 107-** Thomas NG. Erythrocyte sedimentation rate, plasma viscosity and C-reactive protein in clinical practice. *Br J Hosp Med*, 1997; 58: 521-3.
- 108-** Ertuğrul Ö, Ertuğrul M.B. Prokalsitonin ve İnfeksiyon. *Klimik Derg*, 2005; 18: 59-62.
- 109-** Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth*, 1999; 83: 602-7
- 110-** Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993; 341: 515-8.
- 111-** Meisner M. Procalcitonin: a new innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. Ed: Meisner M, *Biochemistry*, 3rd Edition, Stuttgart: Brahm's Diagnostica, New York, USA, 2000.
- 112-** Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2000; 19: 679-88.
- 113-** Meisner M, Tschakowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1997; 35: 597-601.
- 114-** Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bögel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and spesificitiy of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alfa and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med*, 1999; 27: 1814-8.
- 115-** Ortatatlı M, Özgüven V, Sengül A. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. *Flora*, 1999; 4: 151-5.
- 116-** Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*, 2000; 49: 57-61.
- 117-** Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection*, 1999; 27: 34-5.

- 118-** Steinwald PM, Whang KT, Becker KL, Snider RH, Nylén ES, White JC. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care*, 1999; 3: 11-6.
- 119-** Nylén ES, Whang KT, Snider RH. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med*, 1998; 26: 1001-6.
- 120-** Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents*, 2002; 20: 1-9.
- 121-** Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol*, 1998; 15: 202-9
- 122-** De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med*, 1997; 25: 607-13.
- 123-** Long SS, Nyquist AC. Laboratory manifestations of infectious diseases. Ed: Long SS, Pickering LK, Prober CG, *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3rd Edition, pp. 1368-81, Churchill Livingstone, Philadelphia, USA, 2008.
- 124-** Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol*, 2001; 18: 79-87.
- 125-** Karzai W, Oberhoffer M, Meier HA, Reinhart K. Procalcitonin-A new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*, 1997; 24: 329-34.
- 126-** Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother*, 2005; 11: 234-38.
- 127-** Jiang Y, Xu J, Zhou C, Wu Z, Zhong S, Liu J, et al. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 850-7.
- 128-** Grunwald U, Krüger C, Westermann J, Lukowsky A, Ehlers M, Schütt C. An enzyme-linked immunosorbent assay for the quantification of solubilized CD14 in biological fluids. *J Immunol Methods*, 1992; 155: 225-32.

- 129-** Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, Link S, Hahn A, Glauser MP, et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis*, 1995; 171: 639–44.
- 130-** Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T, Furusako S. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of onestep ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin Chem Lab Med*, 2011; 49: 937–9.
- 131-** Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011; 24: 12–4.
- 132-** Yin K, Dang SC, Zhang JX. Relationship between expression of triggering receptor-1 on myeloid cells in intestinal tissue and intestinal barrier dysfunction in severe acute pancreatitis. *World J Emerg Med*, 2011; 2: 216–21.
- 133-** Glück T, Silver J, Epstein M, Cao P, Farber B, Goyert SM. Parameters influencing membrane CD14 expression and soluble CD14 levels in sepsis. *Eur J Med Res*, 2001; 6: 351–8.
- 134-** Brunialti MK, Martins PS, Barbosa de Carvalho H, Machado FR, Barbosa LM, Salomao R. TLR2, TLR4, CD14, CD11B, and CD11C expressions on monocytes surface and cytokine production in patients with sepsis, sever sepsis, and septic shock. *Shock*, 2006; 25: 351–7.
- 135-** Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother*, 2011; 17: 764–9.
- 136-** Spanuth E, Ebel H, Ivandic B, Werdan K. Diagnostic and prognostic value of presepsin (soluble cd14 subtype) in emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST Presepsin. 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC-World Lab- Euro Med Lab, Berlin, Germany, May 15-19, 2011.
- 137-** Wang HX, Chen B. Diagnostic role of soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 in patients with sepsis. *World J Emerg Med*, 2011; 2: 190–4.

- 138-** Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2007; 7: 210–7.
- 139-** Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med*, 2006; 34: 1996–2003.
- 140-** Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother*, 2011; 66: ii33–ii40.
- 141-** Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecules, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1997; 77: F221–7.
- 142-** Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Usefulness of perception in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother*, 2012; 18: 891–7.
- 143-** JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res*, 2008; 31: 2115–27.
- 144-** Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta*, 2011; 412: 2157–61.
- 145-** Cakir Madenci O, Yakupoglu S, Benzonana N, Yücel N, Akbaba D, Orçun Kaptanağası A. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns*, 2014; 40: 664-9.
- 146-** Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1546-54.
- 147-** Tantaleán JA, León RJ, Santos AA, Sánchez E. Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med*, 2003; 4: 181-5.
- 148-** Mangia CM, Kisson N, Branchini OA, Andrade MC, Kopelman BI, Carcillo J. Bacterial sepsis in Brazilian children: a trend analysis from 1992 to 2006. *Plos One*, 2011; 6: e14817.
- 149-** Khan MR, Maheshwari PK, Masood K, Qamar FN, Haque AU. Epidemiology and Outcome of Sepsis in a Tertiary Care PICU of Pakistan. *Indian J Pediatr*, 2012; 79: 1454-8.

- 150-** Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernandez-Laverde M, Barenos-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colombian Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*, 2012; 13: 501-8.
- 151-** Lee CY, Chen PY, Huang FL, Lin CF. Microbiologic spectrum and susceptibility pattern of clinical isolates from the pediatric intensive care unit in a single medical center - 6 years' experience. *J Microbiol Immunol Infect*, 2009; 42: 160-5.
- 152-** Yogaraj JS, Elward AM, Fraser VJ. Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics*, 2002; 110: 481-5.
- 153-** Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New Eng J Med*, 2001; 19: 1368-77.
- 154-** Çapraz H. SIRS, sepsis, septik şok olgularında tanı, takip ve prognoz kriteri olarak prokalsitonin, CRP, mannoz bağlayan lektin düzeylerinin önemi. Gühane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2007.
- 155-** Du B, Pan J, Chen D, Li Y. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. *Chin Med J*, 2003; 116: 538-42.
- 156-** Çetinkaya M, Özkan H, Köksal N, Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *J Perinatol*, 2009; 29: 225-31.
- 157-** Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH; Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group SACiUCI. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care*, 2011; 15: R169.
- 158-** Parnaby RM, Eaton SE, Shafi MS, Bell D. The value of serum C-reactive protein levels as a marker of sepsis in intensive care unit patients. *C. Int. Care*, 1994; 5: 106-13.
- 159-** Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta*, 2002; 323: 17-29.

- 160-** Endo S, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Takahashi G, Yamada Y, et al. Significance of measuring procalcitonin values for diagnosis of sepsis. *J Jpn Soc Surg Infect*, 2007; 4: 112-20.
- 161-** Hatzistilianou M, Rekliti A, Athanassiadou F, Catriu D. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukemia. *Inflamm Res*, 2010; 59: 339–47.
- 162-** Gunal O, Ulutan F, Erkorkmaz U. Sepsisli hastalarda prokalsitoninin prognostik değeri. *Klimik Derg.* 2011; 24: 31-5.
- 163-** Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaehel G, et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth*, 2005; 94: 767–73.
- 164-** Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*, 2008; 36: 941–52.
- 165-** Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*, 2013; 41: 580–637.
- 166-** Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González Del Castillo J. Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2014; 32: 177–90.
- 167-** Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 426–35.
- 168-** Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J*, 1999; 18: 875-81.
- 169-** Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*, 2003; 31: 1737-41.

- 170-** Ayata A, Genç H, Sütçü R. Çocukluk çağı enfeksiyonlarının tanı ve takibinde prokalsitonin, neopterin ve C-reaktif proteinin rolü. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2004; 2: 11-7.
- 171-** Venkatesh B, Kennedy P, Kruger PS, Looke D, Jones M, Hall J, et al. Changes in serum procalcitonin and C-reactive protein following antimicrobial therapy as a guide to antibiotic duration in the critically ill: a prospective evaluation. *Anaesth Intensive Care*, 2009; 37: 20-6
- 172-** Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med*, 1999; 37: 275-9.
- 173-** Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee WI, Suh JT, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. *Yonsei Med J*, 2011; 52: 276-81.
- 174-** Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child*, 1999; 81: 417-21.
- 175-** Aslan Ö, Demir M, Atay A, Köseoğlu MH, Kaya M. Prokalsitonin ve C-reaktif protein düzeyleri arasındaki korelasyon. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2011; 9: 61-6.
- 176-** Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care*, 2013; 17: R168.
- 177-** Romualdo LG, Torrella PE, González MV, Sánchez RJ, Holgado AH, Freire AO, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. *Clin Biochem*, 2014; 47: 505-8
- 178-** Novelli G, Morabito V, Ferretti G, Pugliese F, Ruberto F, Venuta F, et al. Pathfast presepsin assay for early diagnosis of bacterial infections in surgical patients: preliminary study. *Transplant Proc*, 2013; 45: 2750-3.

- 179-** Palmiere C, Mussap M, Bardy D, Cibecchini F, Mangin P. Diagnostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin for the postmortem diagnosis of sepsis-related fatalities. *Int J Legal Med*, 2013; 127: 799-808.
- 180-** Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: a multicenter prospective study. *J Infect Chemother*, 2014; 20: 30-4.
- 181-** Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M, Borderie D, Claessens YE. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? *Clin Chim Acta*, 2014; 427: 34-6.
- 182-** Ishikura H, Nishida T, Murai A, Nakamura Y, Irie Y, Tanaka J, et al. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study. *Crit Care*, 2014; 18: R19.
- 183-** Zhang X, Liu D, Liu YN, Wang R, Xie LX. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. *Crit Care*, 2015; 19: 323.
- 184-** Naitoh K, Shirakawa K, Hirose J, Nakamura M, Takeuchi T, Hosaka Y, et al. The new sepsis marker, sCD14-ST (Presepsin), induction mechanism in the rabbit sepsis models. *Sepsis* 2010; 14 (Supplement 2):19.
- 185-** Sandquist M, Wong HR. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 1349–56.
- 186-** Ciftci İH, Bukulmez A, Doğru Ö, Cetinkaya Z, Yoldaş Ö, Kundak A ve ark. Yenidoğan Sepsisinin Karar Surecinde Solubl CD14 ve Yüksek Duyarlı C-Reaktif Proteinin Rolü. *Klimik Derg*, 2012; 25: 63-6.
- 187-** Urbonas V, Eidukaite A, Tamuliene I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine*, 2013; 62: 34-7.

- 188-** Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li CS. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care*, 2013; 17: R244.
- 189-** Hou YS, Wang H, Chen H, Wu LF, Lu LF, He Y. Pathfast presepsin assay for early diagnosis of systemic inflammatory response syndrome in patients with nephrolithiasis. *Biomed Res Int*, 2015; 2015: 792572
- 190-** Kweon OJ, Choi JH, Park SK, Park AJ. Usefulness of presepsin (sCD14 subtype) measurements as a new marker for the diagnosis and prediction of disease severity of sepsis in the Korean population. *J Crit Care*, 2014; 29: 965-70.

TABLOLAR

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1: Yaşa göre vital bulgular ve lökosit değerleri	5
Tablo 2.2: Yaşa göre ampirik antibiyotik seçenekleri	18
Tablo 2.3: Özel koşullarda ampirik antibiyotik tedavisi	19
Tablo 2.4: Dolaşım destek tedavisinde kullanılan ilaçlar	22
Tablo 2.5: Akut Faz Proteinleri.....	28
Tablo 4.1 : Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.....	39
Tablo 4.2: Hasta ve kontrol gruplarında lökosit düzeyleri.....	40
Tablo 4.3: Lökosit sayısı'nin gruplar arası karşılaştırması	40
Tablo 4.4: Hasta ve kontrol gruplarında CRP düzeyleri	41
Tablo 4.5: CRP düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması.....	41
Tablo 4.6: Hasta ve kontrol gruplarında PCT düzeyleri	42
Tablo 4.7: PCT düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması.....	43
Tablo 4.8: Hasta ve kontrol gruplarında Presepsin düzeyleri.....	44
Tablo 4.9: Presepsin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması.....	45
Tablo 4.10: Tanı ve kültür arasındaki ilişkisi.....	47
Tablo 4.11: Kültürde üreme oranları.....	48
Tablo 4.12: SIRS'in tespitinde lökosit sayısı, CRP, PCT, Presepsin'e ait eğri altında kalan alanlar ve cut off değerler.....	48
Tablo 4.13: Sepsis'in tespitinde lökosit sayısı, CRP, PCT, Presepsin'e ait eğri altında kalan alanlar ve cut off değerler.....	50
Tablo 4.14: SIRS ile sepsis ayırımında lökosit sayısı, CRP, PCT, Presepsin'e ait eğri altında kalan alanlar ve cut off değerler.....	51

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1:	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu.....4
Şekil 2.2:	Endotel Disfonksiyonu11
Şekil 2.3:	Sepsis Fizyopatolojisi12
Şekil 2.4:	Septik şokta adrenal yetmezlik tanı ve tedavi yaklaşımı23
Şekil 2.5:	Sepsiste tedavi yaklaşımı24
Şekil 4.1:	Hasta ve kontrol gruplarının dağılımı.....38
Şekil 4.2:	Hasta ve kontrol gruplarında lökosit düzeyleri.....40
Şekil 4.3:	Hasta ve kontrol gruplarında CRP düzeyleri42
Şekil 4.4:	Hasta ve kontrol gruplarında PCT düzeyleri.....43
Şekil 4.5:	PCT, CRP korelasyon grafiği44
Şekil 4.6:	Hasta ve kontrol gruplarında Presepsin düzeyleri.....45
Şekil 4.7:	CRP, Presepsin korelasyon grafiği.....46
Şekil 4.8:	PCT, Presepsin korelasyon grafiği.....46
Şekil 4.9:	Lökosit sayısı, Presepsin korelasyon grafiği.....47
Şekil 4.10:	SIRS'ın tespitinde lökosit sayısı, CRP, PCT, Presepsin için ROC eğrisi49
Şekil 4.11:	Sepsis'in tespitinde lökosit sayısı, CRP, PCT, Presepsin için ROC eğrisi50
Şekil 4.12:	SIRS ile sepsis ayırımında lökosit sayısı, CRP, PCT, Presepsin için ROC eğrisi.....52