

ÇOCUKLARDA SEPSİS VE SEPTİK ŞOK YÖNETİMİ: ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Erdal İNCE

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA
inceerdal@gmail.com

ÖZET

Sepsis mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Sepsis tedavisinde temel iki basamak, antimikrobial tedavi ve destek tedavisidir. Sepsis mortalite ve morbiditesinde son yıllarda sağlanan azalmanın temel nedeni erken tanı olanaklarının artması, erken tedavi başlanması ve destek tedavisindeki gelişmelerdir. Uygun ve erken dönemde başlanmış antimikrobial tedavi alan hastalarda mortalite ve morbidite daha düşüktür. Sepsiste tanı düşünüldüğünde veya tanı konulduğunda en kısa sürede antimikrobial ilaçlar mutlaka intravenöz olarak ve maksimum dozda verilmelidir. Tedavi sıklıkla ampiriktir ve olası tüm etkenleri kapsayacak şekilde geniş tutulmalıdır. Sepsiste sıklıkla organ disfonksiyonu olduğundan ve ilaç farmakokinetiği etkilendiğinden tedavi planlanırken bu durum mutlaka göz önünde tutulmalıdır. Sepsis sıklıkla çok sayıda ilacın bir arada kullanıldığı klinik bir durumdur ve ilaç etkileşmelerine dikkat edilmelidir. Sepsis lokal bir infeksiyon odağından veya kateterden kaynaklanıyorsa diğer tedaviler yanında lokal infeksiyon odağının cerrahi olarak ortadan kaldırılması veya kateterin uzaklaştırılması gerekir. Kültür sonuçları elde edilince antimikrobial tedavi yeniden ayarlanmalıdır. Eğer kültür ile etken belirlenemez ise tedavi klinik yanıtla göre düzenlenmelidir.

Anahtar sözcükler: antimikrobial tedavi, çocuk, sepsis

SUMMARY

The Management of Sepsis and Septic Shock in Children: Antibiotic Therapy

Sepsis is a disease with a very high mortality. Antimicrobial treatment and the supportive care are the two main components of sepsis treatment. The major factors of the decrease in mortality and morbidity of sepsis in recent years are the availability of early diagnostic tools, early treatment and advances in supportive care. The mortality and morbidity is significantly less in patients who received appropriate treatment at early stages of the disease. As soon as sepsis is suspected or diagnosed the antimicrobial medications should be initiated intravenously immediately at maximum doses. The initial treatment is almost always empirical and it should cover all the possible pathogens. The organ dysfunction can affect the drug pharmacogenetics and should be taken into consideration while planning the treatment. Sepsis is a clinical condition where a lot of medications are used together and one should be very careful with drug-to-drug interactions. If sepsis is thought to be related to a focal infection or a catheter it should be removed as soon as possible in addition to the other treatment measures. The antibiotic regimen should be tailored according to the cultures and antibiotic sensitivity testing as soon as they are available. In case the pathogen cannot be identified in cultures, treatment should be planned according to the clinical response.

Keywords: antimicrobial treatment, children, sepsis

Sepsiste temel tedavi yaklaşımları antimikrobial tedavi ve destek tedavisidir. Antibiyotiklerin kullanıma girişi tüm infeksiyon hastalıklarında olduğu gibi sepsiste de mortaliteyi azaltmasına rağmen, sepsis mortalitesinde özellikle son yıllarda olan azalmanın ana nedeni erken tanı olanaklarının artması ile erken tedavi başlanması ve destek tedavisindeki gelişmelerdir. Antibiyotiklerin kullanıma gir-

diği 60'lı yıllarda çocukluk yaş grubunda sepsisten ölüm oranı % 90'ların üzerinde iken günümüzde önceden sağlıklı hastalarda gelişen sepsiste ölüm % 5, önceden kronik hastalığı olan çocuklarda gelişen sepsiste % 10 dolayındadır^(3,6,17).

Sepsiste temel fizyopatolojik durum inflamasyon sisteminin ve koagülasyon sisteminin aktifleşmesidir. Sepsis ve septik şokta ortaya

çıkan inflamasyon yanıtının tetikleyicisi mikrobiyal ürünler ve toksinlerdir. İnflamasyon yanıtı dolaşımdaki patojeni eradike etmeye yöneliktir. Ancak vücut tarafından ortaya konulan yanıt patojeni eradike etmekte başarılı olmadığı zaman inflamasyon yanıtı giderek daha kuvvetli hale gelir ve belli bir kritik değerin üzerinde tetiklendiği zaman, artık başlangıç uyaranından bağımsız olarak aktivasyonunu sürdürür. Sepsiste ortaya çıkan doku ve organ sistemlerindeki bozulmanın ana nedeni bizzat mikroorganizmanın kendisi değil, mikroorganizmanın tetiklediği inflamasyon sisteminin aşırı derecede aktifleşmesinin sonucudur. İnflamasyon sisteminin daha fazla tetiklenmesini önlemek için antimikrobiyal tedavinin çok önemli olmasına rağmen özellikle ağır sepsis ve septik şok durumunda çok aktifleşmiş olan inflamasyon sisteminin ortaya çıkardığı bozulmaların durdurulması ve geri döndürülmesinde destek tedavisi çok önemlidir.

Sepsiste antimikrobiyal tedavinin iki önemli tarafı vardır:

1. Antimikrobiyal ilaç kullanımı
2. Fokal infeksiyon odağının (varsa) ortadan kaldırılmasıdır.

ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ

Sepsis tanısı konulduğunda veya sepsis düşünüldüğünde kan kültürü alınıp intravenöz antimikrobiyal tedaviye hemen başlanılmalıdır. Etkenin saptanmasını kolaylaştıracığı için en az iki adet kan kültürü alınması önerilir. Kan kültürü dışındaki diğer kültürler (idrar, BOS, yara, solunum yolu sekresyonu, vs.) antimikrobiyal tedaviyi geciktirmeyecekse antimikrobiyal tedavi başlanmadan alınmalıdır; eğer antimikrobiyal tedavi başlanmasını geciktirebilecekse tedavi başlanıp hasta uygun olur olmaz kültürler alınmalıdır. Eğer hastada intravasküler kateter varsa her bir lümeninden en az bir kan kültürü ve periferden en az bir kan kültürü alınmalıdır. Antibiyotik tedavisinin erken başlanılmasının mortalite üzerine etkisi vardır^(5,12). Eğer kısıtlı sayıda damar yolu varsa antimikrobiyal tedavinin diğer destek tedavilerine engel olmaması için bolus verilecek antibiyotikler infüzyonla verilecek olanlara tercih edilmelidir.

Sepsiste başlangıç antimikrobiyal tedaviye hemen daima ampirik olarak başlanır. Sepsis mortalitesi yüksek bir hastalık olduğundan başlangıç antimikrobiyal tedavi mutlaka olası tüm etkenleri kapsayacak şekilde geniş tutulmalıdır. Sepsisin ağırlık derecesi arttığında en az hata olacak şekilde bir seçim yapılmalıdır, bu durumda ampirik tedavinin başarısız olması durumunda mortalite ve morbidite belirgin olarak artmaktadır^(9,11,13).

Ampirik tedavinin uygun olması prognozu ciddi bir şekilde etkilediği için ampirik tedavinin seçiminde maliyet ve uygunsuz ilaç kullanımının yaratacağı direnç sorunu sepsisin antimikrobiyal tedavisi planlanırken diğer infeksiyonlara göre daha az düşünülmesi gereken bir durumdur. Eğer kullanılacak ilaçlar arasında aynı etki spektrumunda olan ve yan etki potansiyeli daha az bir ilaç varsa maliyeti az olan ilaç tercih edilmelidir.

Seçilecek antimikrobiyal ilacın olası bir infeksiyon odağı varlığında infeksiyon bölgesine geçişi iyi olmalıdır. Örneğin menenjit varlığında ilacın BOS'a geçişi göz önüne alınmalıdır.

Tüm hastalar tam doz (önerilen maksimum doz) ilaç almalıdır. Sepsis hemen tüm antimikrobiyal ilaçların en yüksek dozlarının kullanıldığı durumdur. Ancak sepsis sırasında ilaç kinetiğinde değişimler ortaya çıkar ve bu değişiklikler ilacın kan düzeyini etkiler; sonuçta ilaç etkisi ve toksisitesi ile ilgili değişiklikler ortaya çıkabilir. Sepsis durumunda sıklıkla karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu bulunduğundan bir çok ilacın eliminasyonu azalır. Organ disfonksiyonu olan hastalarda ilaç eliminasyonu değişeceği için ilaç dozlarının organ bozukluklarına göre ayarlanması ve bozuk olmayan organdan elimine olabilen alternatif ilaçların seçilmesi gerekir. Belirgin karaciğer veya böbrek disfonksiyonu olan hastalarda bu organlardan elimine edilen ilaç dozlarının ve/veya dozlama aralıklarının değiştirilmesi gerekir. Sepsis sırasında sıklıkla görülen serum albumin düzeyinde düşme sonucu proteine bağlanan ilaçların serbest formunun serum düzeyi yükselir. Sepsis tedavisinde kullanılan yüksek miktarda sıvı replasmanı sonucu hücre dışı sıvı hacminde anormal bir artış ortaya çıkar. Bu durum esas olarak hücre dışı alanda dağılan ilaçların (ami-

noglikozid) düzeyinin düşmesine neden olur. Sepsisin erken aşamasında glomerül filtrasyon hızının artması böbrek üzerinden atılımı olan ilaçların plazma seviyesinin düşmesine neden olmaktadır. Sepsiste ilaç kinetiği değişik şekillerde etkilendiği için toksik ve tedavi edici etkisi dar ve dozlama zorluğu olan ilaçlarda (glikopeptid, aminoglikozid) ideal olanı ilaç düzeylerinin monitörize edilmesi ve buna göre doz ayarlamasının yapılmasıdır. Arzulanan durum en yüksek etkiyi oluştururken en az toksisite oluşturmaktır^(5,15).

Sepsis hastası organ disfonksiyonu olan veya olma potansiyeli taşıyan hastalardır. Kullanılacak ilacın hastanın kritik durumuna ek bir sorun oluşturmamasına dikkat edilmelidir. Örneğin imipenem ve metronidazol konvülsiyon eşliğini düşürmektedir. Konvülsiyon geçirme potansiyeli olan hastalarda bu ilaçların yerine meropenem veya klindamisin seçilebilir. İlaç yan etkilerinden ve ilaç etkileşimlerinden kaçınmak için, olası durumlarda tek ilaç kullanımı (monoterapi) tercih edilmelidir. Ancak gerekli olan her durumda olası etkenleri spektrumun içine alacak ilaç kombinasyonları kullanılmalıdır.

Ampirik tedavinin seçiminde, hastanın yaşı, enfeksiyonun kazanıldığı yer, ek sağlık sorunları olup olmaması çok önemlidir. Ek sağlık sorunu olmayan çocuklarda toplum kaynaklı sepsiste görülen etkenler ve etkenlerin direnç durumuna göre ampirik tedavi planlanır. Enfeksiyonun hastanede kazanıldığı durumlarda eşlik eden sağlık sorunu, enfeksiyonun kazanıldığı üniteye kan yayımı yapan etkenler ve etkenlerin direnç durumuna göre ampirik tedavi belirlenir. Ampirik tedavide eşlik eden sağlık sorunları ve kullanılacak antimikrobiale ilacın potansiyel toksik etkileri de göz önüne alınmalıdır. Yakın zamanda kullanılan antimikrobiale ilaçların ampirik tedavide kullanılmasından genellikle kaçınılması gerekir. Ampirik tedavi seçiminde göz önüne alınması gereken durumlar tablo 1’de verilmiştir.

Kan kültürü ve fokal enfeksiyon odaklarından alınan kültür sonuçları elde edildiği zaman antimikrobiale tedavi yeniden düzenlenir. Mikrobiyolojik sonuçlara göre ilaç spektru-

Tablo 1. Antibiyotik tedavisini seçerken kullanılacak belirteçler.

1. Hastanın yaşı
2. Enfeksiyonun kazanıldığı yer
3. Sepsisin fokal bir enfeksiyon odağından gelişmesi
4. Eşlik eden ek tıbbi sorunlar
5. Daha önce tespit edilmiş olan kolonizasyon
6. Toplumdaki antibiyotik direnç durumu
7. Enfeksiyonun kazanıldığı ünitenin direnç durumu
8. Yakın zamanda veya halen kullanılmakta olan antimikrobialler
9. Sepsisin fokal bir enfeksiyon odağından gelişmesi durumunda ajanın dokuya geçişi
10. Ajanın özellikleri: etkinlik spektrumu, toksisitesi, farmakokinetiği, fiyatı

mu daraltılmalı ve toksisitesi daha az ve etkene etkili ilaç seçimi yapılmalıdır. İlaç spektrumunun daraltılması dirençli bakteriler ve mantar türleri ile gelişebilecek süperenfeksiyonları önlemek bakımından çok önemlidir. Ancak bilinmelidir ki sepsis olan hastalarda kan kültüründe üreme oranı % 50-90 arasındadır. Etkenin saptanmadığı hastalarda tedavi sürekli olarak ampirik kalacaktır. Bu durumunda hastanın klinik cevabına ve ilaç yan etkilerine göre tedavi yeniden düzenlenebilir.

Antimikrobiale tedavi süresi: Tedavinin ne kadar sürdürülmesi gerektiği konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Tedavi süresine klinik cevaba, laboratuvar sonuçlarına, fokal enfeksiyon odağının varlığına ve eşlik eden klinik sorunlara göre karar verilmelidir. Toplum kökenli sepsiste 7-10 günlük tedavi yeterlidir. Klinik düzelme olduktan 5 gün sonra tedavi kesilebilir. Diğer hasta gruplarında tedavi süresi hastaya göre ayarlanmalıdır. Tedavi başlanmasından sonraki 24-48 saat içinde alınan kan kültürleri negatif olmalıdır. 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 nedeniyle hastanın yeniden değerlendirilmesi gerekir.

Antibiyotik tedavisinde başarısızlık: Ampirik tedavi başlanan bir hastada klinik kötüleşme olması durumunda antibiyotik tedavisinde başarısızlık yanında klinik kötüleşmeye yol açabilecek değişik nedenlerin değerlendirilmesi gerekir. Antibiyotik tedavisinde başarısızlığın nedenleri sepsis etkeninin ampirik tedavinin

spektrumuna girmemesi, düşük doz veya lokal infeksiyon bölgesine antimikrobial ilacın yetersiz perfüzyonu veya ilaç antagonizması olabilir. Ancak sepsiste ortaya çıkan semptomlar inflamasyon sisteminin aktivasyonuna bağlı olduğundan sorumlu etkenin eradike edilmesi her zaman klinik düzelmeye yol açmaz. Sepsis nedeniyle ortaya çıkan organ yetmezlikleri, geri dönüşümsüz septik şok, yetersiz destek tedavisi, eşlik eden ek tıbbi sorunlar, adrenal yetmezlik, lokal infeksiyon odağının ortadan kaldırılmaması veya süper infeksiyon gibi durumlar da klinik kötüleşmenin nedenleri olabilir.

FOKAL İNFEKSİYON ODAĞININ ORTADAN KALDIRILMASI

Sepsis, bazen lokal bir infeksiyon odağından (örnek: menenjit, pnömoni, apse, cilt infeksiyonu, apandisit, gangrenöz bir ekstremitte, nekrotik bir doku, barsak perforasyonu, septik artrit, osteomyelit, vs...) kan yayımı sonrasında gerçekleşir. Bazen de vücuttaki bir yabancı cismin infekte olması (örnek: kateter infeksiyonları, infekte protezler, vs...) ve etkenin buradan dolaşıma karışması sonrasında ortaya çıkabilir. Sepsis tanısı konan her hasta lokal bir infeksiyon odağı varlığı yönünden değerlendirilmelidir. Bu gibi durumlarda eğer infeksiyon odağı doğrudan müdahale edilebilecek durumda ise hastanın başlangıç tedavisi yapıp hasta uygun hale getirildikten sonra odağın en kısa sürede ortadan kaldırılması veya kaynak infekte bir yabancı cisim ise yabancı cismin hemen çıkartılması gerekir. Eğer intravasküler bir kateter infeksiyon kaynağı ise yeni damar yolu açılınca infekte intravasküler kateterin hemen çıkartılması gerekir. Bu işlemler yapılırken hastanın fizyolojik dengesini en az bozacak yöntem tercih edilmelidir. Örneğin perkütanöz bir drenaj yapılabilirse bu cerrahi drenaja tercih edilmelidir. Hastanın cerrahi işlem için başka bir üniteye nakledilmesinin ve yapılacak işlemin getireceği riskler (örneğin: kanama) düşünülmelidir. Bu risklere karşı gerekli önlemler alınmalıdır.

Yazının bundan sonraki bölümünde sepsiste ampirik tedavi seçenekleri hastanın özelliklerine göre ayrı başlıklar halinde verilmiştir. Her bölümde olası etkenler ve tedavi tartışılmıştır.

TOPLUM KÖKENLİ SEPSİS

I. Yenidoğan sepsisi (0-28 gün) (maternal veya toplum kaynaklı)

Yenidoğan sepsisleri geleneksel olarak erken yenidoğan sepsisleri ve geç yenidoğan sepsisleri olarak iki grupta incelenir. İlk 7 gün içinde gelişen sepsislere erken yenidoğan sepsisleri ismi verilir. Erken yenidoğan sepsisinde etken maternal kaynaklıdır. Yedinci günden sonra gelişen sepsislere geç yenidoğan sepsisleri ismi verilir. Geç yenidoğan sepsisleri maternal kaynaklı, hastane veya toplum kaynaklı olabilir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda sepsis etkenleri hastanede yatmayan ve ek sağlık sorunu olmayan sağlıklı doğmuş bebeklerde görülen sepsis etkenlerinden farklıdır. Bu nedenle hastanede kazanılmış geç dönem yenidoğan sepsislerini hastane infeksiyonu kategorisinde değerlendirmek ve ampirik tedavi planlanırken üniteye görülen infeksiyon etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları, bebekte bulunan ek sağlık sorunları ve sepsisin kaynağı olabilecek durumları göz önünde bulundurmak gerekir.

Erken yenidoğan sepsisleri ve toplum kaynaklı geç yenidoğan sepsisinde *Streptococcus agalactiae* (B grubu streptokok), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* ve *Listeria monocytogenes* en sık karşılaşılan etkenlerdir. Bu mikroorganizmalar annenin doğum kanalının normal florasında bulunan bakterilerdir ve doğum sırasında bu mikroorganizmalar bebeğe geçer ve bebek bu etkenlerle kolonize olur. Bu dönemde görülen sepsisin ampirik tedavisi etkenlerin tümünü kapsayacak şekilde düzenlenmelidir. Bu amaçla en uygun ampirik seçim sefotaksim (veya seftriakson) ile birlikte ampisilin kullanımıdır. Burada ampisilin seçilmesinin nedeni *L.monocytogenes*'in doğal olarak sefalosporinlere ve aminoglikozidlere dirençli olmasıdır. Yine bu dönem için ampisilin + aminoglikozid veya sefotaksim (veya seftriakson) + aminoglikozid ampirik tedavide kullanılacak diğer seçeneklerdir^(7,14,16).

II. Yenidoğan dönemi sonrası pediatrik sepsis (>28 gün)

Yenidoğan döneminden sonra toplum kaynaklı sepsisin en sık görülen etkenleri *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *H.influenzae* type b (Hib)'dir.

Beş yaşından sonra Hib infeksiyonunun sıklığında çok belirgin olarak azalma ortaya çıkar ve bu yaş grubundan sonra toplum kökenli sepsiste Hib önemini yitirir. Hib aşısının yapıldığı toplumlarda bu etkene bağlı invaziv infeksiyonların görülme sıklığı çok belirgin olarak azalmıştır. Ülkemizde bu aşı 2 yıldır çocukluk çağı rutin aşı takvimine girmiştir ve uygulanmaktadır. Ülkemizdeki aşılama oranlarına bakılacak olursa önümüzdeki bir kaç yıl içinde Hib'in etken olduğu invaziv hastalık sıklığında belirgin olarak azalma meydana geleceği kesindir. Bu durum sepsis epidemiyolojisinde değişikliğe neden olacaktır. Hib beta-laktamaz enzimi üretim mekanizması ile penisilin, ampisilin, amoksisilin gibi basit molekülü beta-laktam antibiyotiklere direnç gösterir. Ancak beta-laktamaz inhibitörlü penisilinlere ve sefalosporinlere duyarlıdır.

S.pneumoniae toplum kaynaklı sepsisin en sık görülen nedenidir. Geçmişte pnömokoklar penisiline duyarlı iken son 20 yılda tüm dünyada giderek artan oranda penisilinlere ve sefalosporinlere karşı direnç gelişmiştir. Ülkemizde kabaca, pnömokoklarda penisiline karşı % 30, 3. kuşak sefalosporinlere karşı % 10 oranında direnç vardır. Pnömokoklarda görülen bu direnç artışı özellikle menenjit ve otit gibi infeksiyon bölgesinde antibiyotik konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda tedaviye yanıtı azaltmaktadır. Bu bölgelerin infeksiyonları dışındaki alanlarda pnömokokların neden olduğu infeksiyonlar (sepsis dahil) penisilin veya sefalosporinlere karşı aşırı yüksek MİK değerleri olmayan pnömokoklarda, standart dozlarda kullanılan antibiyotik dozları ile tedavi edilebilir. Bu nedenle toplum kökenli pnömokokların neden olduğu sepsis için penisilin, ampisilin veya 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim veya seftriakson) ampirik tedavi için uygun antibiyotiklerdir. Ancak pnömokok sepsisine menenjit eşlik ediyorsa veya iki durum bir arada ise penisilin ve sefalosporin duyarlılık sonuçları çıkana kadar tedavi-

ye ampirik olarak vankomisin (teikoplanin değıl) eklenmelidir.

Konjuge pnömokok aşısının uygulandığı toplumlarda pnömokokun etken olduğu invaziv hastalık sıklığında belirgin azalma olmuştur. Bu azalma toplum kökenli çocukluk çağı sepsisinin epidemiyolojisine etki edecektir. Ancak bilindiğı gibi konjuge pnömokok aşısı tüm pnömokok serotiplerini içermez, aşının içerdiği serotiplerin sıklığı ülkelere göre değişiklik gösterir ve aşı yapılan toplumlarda aşı içeriğinde yer almayan bazı serotiplere bağlı infeksiyon sıklığında artma ortaya çıkar. Ülkemiz açısından bakıldığında aşı rutin uygulamaya 2009 yılının başında girmiştir. Ülkemizdeki invaziv hastalıktan sorumlu pnömokok serotiplerinin değerlendirildiğı kısıtlı sayıda çalışmanın sonuçlarına göre, şu anda uygulanmakta olan aşı bebeklerde invaziv infeksiyona neden olan pnömokok serotiplerinin yarısını veya yarıdan biraz fazlasını kapsamaktadır. Büyük çocuklarda ise kapsama oranı daha da düşüktür⁽¹⁸⁾. Aşının koruyuculuk oranı invaziv hastalık için yüksek olmasına rağmen % 100 değildir. Bu nedenle aşılama yapılsa bile pnömokok çocukluk çağı toplum kökenli sepsis etkeni olarak önemini korumaya devam edecektir.

N.meningitidis çocukluk çağı sepsisinde, salgın dönemleri dışında, genellikle üçüncü sıradaki etken olmakla birlikte Hib ve konjuge pnömokok aşısının yapıldığı toplumlarda bu iki etkenin görülme sıklığındaki azalmaya bağlı olarak en sık görülen etken haline gelmektedir. Ayrıca meningokok toplumlarda aynı anda çok sayıda insanı etkileyecek salgınlar oluşturduğu için zaman zaman görülme sıklığında ani artışlar olabilmektedir. Bazı ülkelerde meningokoklara karşı penisilin direnci bildirilmekle birlikte, meningokok infeksiyonlarının tedavisinde halen direnç önemli bir sorun yaratmamaktadır. Meningokok infeksiyonların tedavisinde penisilin, ampisilin ve 3. kuşak sefalosporinler (sefotaksim veya seftriakson) etkin olarak kullanılabilir.

Döküntüyle giden meninkoksemi dışında toplum kökenli sepsiste etkeni klinik olarak anlamak çoğu kere mümkün değildir. Ayrıca pnömokok ve Hib sepsislerinde nadir de olsa meningokoksemiye andıran döküntü olabilir. Bu

nedenle toplum kökenli sepsiste her üç etkeni de kapsayacak bir ampirik antibiyotik seçimi yapılmalıdır. Bu amaçla seftriakson veya sefotaksim her üç etkenle oluşmuş sepsis için de uygun bir seçimdir. Eğer sepsis ile birlikte menenjit varsa ve klinik olarak meningokokse-mi düşünülmüyorsa kan ve BOS kültür sonuçları elde edilene kadar tedaviye vankomisin eklenmesi gerekir^(4,8,10) (Tablo 2).

III. Geçiş dönemi sepsisi (28-90 gün)

Bu dönemde hem yenidoğan dönemi hem de yenidoğan dönemi sonrası sepsis etkenleri bir arada görülür. Bu dönem sepsisi için seçilen antibiyotik tedavisi her iki dönem etkenlerini de kapsamalıdır (Tablo 2).

ÖZEL DURUMLARDA SEPSİS

1. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda gelişen yenidoğan sepsisi:

Yoğun bakım ünitesinde gelişen sepsislerde Gram pozitif bakteriler, Gram negatif bakteriler ve mantar türleri etken olabilir. En sık görülen etkenler koagulaz negatif stafilokok, *S.aureus*, *E.coli*, *Klebsiella* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* türleri, *Candida* türleri, *S.agalactiae*, *Serratia* türleri, *Acinetobacter* türleri ve anaerob bakterilerdir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalan hastalarda bu etkenlerin yanında maternal kaynaklı etkenler de görülebilir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde sepsis gelişen hastalarda ampirik tedavide antistafil-

Tablo 2. Yenidoğan ve yenidoğan sonrası toplum kaynaklı sepsiste ampirik antibiyotik seçenekleri.

DÖNEM	ZAMAN	ETKENLER	AMİRİK ANTİMİKROBİYAL 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>Haemophilus influenzae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	Ampisilin + 3. kuşak sefalosporin *: menenjit eşlik ediyorsa vankomisin eklenmelidir
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 *: menenjit eşlik ediyorsa vankomisin eklenmelidir
Çocukluk dönemi	>5 yaş	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	3. kuşak sefalosporin *: menenjit eşlik ediyorsa vankomisin eklenmelidir

koksik bir ilaç ile birlikte Gram negatif ajanları da kapsayacak şekilde bir kombinasyon kullanılmalıdır. Bu amaçla metisilin, nafsilin veya glikopeptid Gram pozitif etkenler için kullanılabilir. Gram negatif etkenler için 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim veya seftriakson veya seftazidim), aminoglikozid, piperasilin, tikarsilin, sefo-perazon, karbapenem eklenir^(7,14,16). Bu kombinasyonların seçimi yapılırken hastanın yakın zamanda kullandığı antibiyotikler, ünite de görülen etkenler ve direnç paterni, hastanın taşıdığı risk faktörleri, kateter olup olmadığı ve infeksiyonun kaynağının bulunup bulunmaması önemlidir. Abdominal kaynaklı sepsislerde anaerob etkinliği olan bir kombinasyon seçilmelidir. Bu kombinasyona mantar infeksiyonu riski

taşıyan hastalarda (çok düşük doğum ağırlıklı, önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanı-lan, karın cerrahisi uygulanmış, uzun süreli mekanik ventilasyonda kalmış, uzun süreli damar içi kateteri olan, parenteral beslenme alan hastalar) antifungal ilaç eklenmelidir (Tablo 3). Kültür sonuçları çıktıktan sonra tedavinin yeniden düzenlenmesi gerekir.

2. Hastanede gelişen sepsis: Hastanede kazanılmış sepsis sıklıkla dirençli mikroorganizmaların neden olduğu bir durumdur. Hastane kökenli sepsiste tedavi planı yapılırken mutlaka infeksiyon bölümünden danışım alınmalı ve tedavi birlikte düzenlenmelidir. Hastane kaynaklı sepsiste çok sayıda ve farklı özelliklerde

Tablo 3. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastada gelişen sepsiste ampirik antimikrobia tedavisi.

DÖNEM	ZAMAN	ETKENLER	AMPİRİK ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR
Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda gelişen yenidoğan sepsisi	2-28 gün	Koagülaz negatif stafilokok Staphylococcus aureus Enterococcus türleri Escherichia coli Klebsiella türleri Pseudomonas aeruginosa Enterobacter türleri Streptococcus agalactiae Serratia türleri Acinetobacter türleri Değişik anaeroblar Candida türleri	Ünitede daha önce görülen etkenlere, antibiyotik duyarlılığına ve hastanın taşıdığı risk faktörlerine göre seçim yapılmalıdır. Sıklıkla kombine tedavi gerekir. Kullanılabilecek antimikrobia ilaçlar; Seftriakson (sefotaksim) Seftazidim Aminoglikozid Karbapenem Piperasillin/tazobaktam Kolistin Glikopeptidler Metronidazol Klindamisin Flukonazol Amfoterisin B

hem Gram negatif hem Gram pozitif bakteriler etken olabilir. Koagülaz negatif stafilokok, *S.aureus* (MRSA veya MSSA), *Enterococcus* türleri, *E.coli*, *Klebsiella* türleri, *P.aeruginosa*, *Enterobacter* türleri, *Acinetobacter* türleri en sık görülen bakterilerdir. Ayrıca bazı risk grubundaki hastalarda *Candida* türleri de etken olarak görülmektedir. Bazı olgularda birden fazla etken söz konusu olabilir. Hastanede kazanılmış sepsis olgularında ampirik tedavi başlanırken hastanın bulunduğu üniteye bakteriler ve duyarlılık durumu önem taşır. Hastanın taşıdığı risk faktörleri ve klinik tablonun ağırlık durumu mutlaka göz önüne alınmalıdır. Genel olarak Gram pozitif etkinliği olan bir ilaç (glikopeptid) ile birlikte dirençli Gram negatif bakterilere karşı etkinliği olan geniş spektrumlu bir beta-laktam ilacın (seftazidim, sefepim, piperasilin, tikarsilin, sefoperazon, karbapenem) kombine edilmesi uygundur. Bu kombinasyona aminoglikozid eklenebilir. Risk grubundaki hastalarda antifungal bir ilacın (flukonazol veya amfoterisin B) eklenmesi gerekir. Kültür sonuçları elde edilince ilaç direnci gelişmemesi ve ilaç toksisitesinin önlenmesi için tedavinin yeniden düzenlenmesi gerekir^(4,8,10) (Tablo 4).

3. Nötropenik hastada sepsis: Hastanın yattığı üniteye görülen infeksiyonlar ve etkenlerin antibiyotik duyarlılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Nötropeni süresi, intravasküler kateter varlığı, hastalığın ağırlık derecesi ve sepsis kaynağı olabilecek lokal infeksiyon odağı olup

olmadığı dikkate alınmalıdır. Nötropenik hastalarda sepsisin en sık görülen etkenleri; koagülaz negatif stafilokok, *S.aureus*, alfa-hemolitik streptokok, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter* türleridir. Ayrıca bakteri dışında mantar sepsisleri de görülmektedir. Nötropenik hastada sepsis gelişmesi durumunda tüm bu etkenleri kapsayan bir ampirik tedavi başlanmalıdır. Bu durumda glikopeptid ile birlikte Gram negatif etki spektrumu geniş ve antipsödomonal etkinliği olan sefepim veya piperasilin/tazobaktam veya tikarsilin/klavulanat veya sefoperazon/sulbaktam veya karbapenem kombinasyonu başlanmalıdır. Bu kombinasyona aminoglikozid eklenebilir. Ağır olgularda, uzun süreli nötropenik olan hastalarda ve intravasküler kateteri olan hastalarda amfoterisin B antibiyotiklere eklenmelidir (Tablo 4).

4. İntrabdominal kaynaklı sepsis: Karın içi organların perforasyonu, karın içi apseler veya karın içi organ infeksiyonlarının (nekrozi-tan enterokolit, apandisit, pankreatit, kolesistit vs..) seyrinde gelişen sepsis olgularında aerob (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter* türleri ve *Enterococcus* türleri) ve anaerob (*Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus* türleri ve *Clostridium* türleri) etkenler bir arada görülür. İntraabdominal kaynaklı sepsislerde ampisilin veya 3. kuşak sefalosporin + aminoglikozid + klindamisin veya metronidazol kombinasyonu başlanabilir veya sefoperazon/sulbaktam veya piperasillin/tazobaktam veya karbapenem monoterapisi

Tablo 4. Değişik risk faktörlerine sahip hastalarda gelişen sepsiste ampirik antimikrobiyal tedavi.

DÖNEM	ETKENLER	AMPIRİK ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR
Hastanede yatan hastalar	Koagülaz negatif stafilokok Staphylococcus aureus Enterococcus türleri Escherichia coli Klebsiella türleri Pseudomonas aeruginosa Enterobacter türleri Serratia türleri Acinetobacter türleri Candida türleri	Ünitede daha önce görülen etkenlere, antibiyotik duyarlılığına ve hastanın taşıdığı risk faktörlerine göre seçim yapılmalıdır. Sıklıkla kombine tedavi gerekir. Kullanılabilecek antimikrobiyal ilaçlar: Glikopeptid Seftazidim Aminoglikozid Karbapenem Piperasillin/tazobaktam Kolistin Flukonazol Amfoterisin B
Nötropenik hastalar	Koagülaz negatif stafilokok Staphylococcus aureus Alfa-hemolitik streptokok Pseudomonas aeruginosa Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Enterobacter türleri Maya ve küf mantarları	Glikopeptid ile birlikte antipsödomal etkili ilaç Seftazidim + aminoglikozid Sefepim ± aminoglikozid Piperasillin/tazobaktam ± aminoglikozid Sefoperazon/sulbaktam ± aminoglikozid Karbapenem ± aminoglikozid Amfoterisin B (riskli hastalarda)
İntraabdominal sepsis	Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Enterobacter türleri Enterococcus türleri Bacteroides fragilis Peptostreptococcus türleri Clostridium türleri	Ampisilin veya 3. kuşak sefalosporin + aminoglikozid + klindamisin/ metronidazol veya Sefoperazon/sulbaktam Piperasillin/tazobaktam Karbapenem Olası durumda odağın cerrahi olarak tedavisi
Ürosepsis	Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Enterobacter türleri Proteus türleri	3. veya 4. kuşak sefalosporin ± aminoglikozid Piperasillin ± aminoglikozid Karbapenem ± aminoglikozid
Kateter kaynaklı sepsis	Koagülaz negatif stafilokok S.aureus (MSSA, MRSA) Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Pseudomonas aeruginosa Candida türleri	Glikopeptid veya metisillin ile birlikte 3. veya 4. kuşak sefalosporin veya Seftazidim + aminoglikozid veya Sefoperazon veya piperasillin veya karbapenem Riskli hastalarda flukonazol veya amfoterisin B Kateter mutlaka çekilmelidir
Dalak disfonksiyonu	Streptococcus pneumoniae Salmonella türleri	Seftriakson veya sefotaksim
Endokardit riski + sepsis	Alfa-hemolitik streptokok Koagülaz negatif stafilokok Staphylococcus aureus Enterococcus türleri Gram negatif çomaklar	Glikopeptid + seftriakson/sefotaksim + gentamisin
Yanık hastaları	Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa	Ampisilin/sulbaktam veya 1. kuşak sefalosporin veya glikopeptid + antipsödomonas etkili ilaç
İnvaziv ABHS ve sepsis	A grubu beta-hem. streptokok	Penisilin veya ampisilin + klindamisin
Toplum kaynaklı MRSA	Metisilin dirençli S.aureus	Glikopeptid ± rifampisin ± gentamisin

verilebilir. Bu kombinasyonlara bir aminoglikozid eklenebilir. Mantar infeksiyonu yönünden risk taşıyan hastalarda antifungal bir ilaç (flukonazol veya amfoterisin B) verilmelidir. Ayrıca intraabdominal kaynaklı sepsislerde infeksiyon odağının cerrahi drenajı gerekir (Tablo 4).

5. Ürosepsis: İdrar yolu infeksiyonlarına ikincil gelişen sepsiste sıklıkla Gram negatif çomaklar (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter* türleri, *Proteus* türleri) etkindir. Genitoüriner anormali veya hastalığı olan hastalarda ürosepsis riski artmıştır. Bu hastalarda Gram negatif etkin-

liği olan sefalosporinler (seftriakson, seftazidim, sefepim) veya penisilinler (piperasilin, tikarsilin) ampirik tedavide uygun seçeneklerdir. Bu ilaçlara aminoglikozid eklenebilir. Geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten bakterilerle idrar yolu infeksiyonu ve sepsis olan hastalarda karbapenem grubundan bir antibiyotik (meropenem veya imipenem) verilmelidir (Tablo 4).

6. Kateteri olan hastada sepsis: İntravasküler kateteri olan hastalarda sık görülen sepsis etkenleri koagülaz negatif stafilokok, *S.aureus* (MSSA, MRSA), Gram negatif çomaklar (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*) ve *Candida* türleridir. Ancak hastada ve ünite de kolonize olan etkenlere göre üniteler arasında değişiklik gösterebilir veya yukarıda sıralanan etkenlerden farklı etkenlerle de karşılaşılabilir. Kateteri olan hastalarda gelişen sepsiste ampirik tedavide mutlak antistafilokok etkinliği olan bir ilaç (metisilin, 1. kuşak sefalosporin veya glikopeptid) ve Gram negatif etkinliği yüksek olan bir antibiyotik başlanmalıdır. Eğer ünite de MRSA varsa glikopeptid eklenmelidir. *Candida* infeksiyonu açısından risk taşıyan hastalarda bu tedaviye antifungal eklenmesi gerekebilir (flukonazol veya amfoterisin B). Kültür sonuçlarına göre tedavi yeniden düzenlenmelidir. Ayrıca kateter kaynaklı sepsiste kateterin mutlaka çekilmesi gerekir (Tablo 4).

7. Dalak disfonksiyonu veya aspleni: Orak hücre anemisi olan, doğumsal veya sonradan ortaya çıkan bir nedenle dalak yokluğu bulunan hastalarda pnömokok ve *Salmonella* bakterilerinin neden olduğu sepsis görülme sıklığında normal çocuklara göre 400 kat artmış bir risk söz konusudur. Dalak disfonksiyonu olan hastalarda gelişen pnömokok sepsisleri çok hızlı seyirlidir ve klinik tabloya hemorajik döküntü eşlik edebilir. Bu hasta grubunda gelişen sepsis durumunda her iki etkene de etkili olan sefotaksim veya seftriakson uygun bir ampirik antibiyotik seçimidir (Tablo 4).

8. Konjenital kalp hastalığı ve akkiz kapak hastalıkları: Endokardit riski oluşturmalar. Endokardit seyri sırasında sepsis gelişebilir. Bu durumda sıklıkla görülen etkenler alfa-

hemolitik streptokok, koagülaz negatif stafilokok, *S.aureus*, *Enterococcus* türleri ve Gram negatif çomaklardır. Bu hastalarda aynı zamanda toplum kökenli ajanlar da sepsis etkeni olabileceğinden glikopeptid + 3. kuşak sefalosporin (seftriakson veya sefotaksim) + gentamisin ampirik tedavi için uygundur. Kültür sonuçlarına göre tedavinin yeniden düzenlenmesi gerekir (Tablo 4).

9. Yanık hastaları: Deri bütünlüğü bozulmuş yanık hastalarında gelişen sepsiste en sık görülen etkenler cilt florasında yer alan bakteriler ve nozokomial Gram negatif etkenlerdir. Yanık hastalarında gelişen sepsiste en sık *P.aeruginosa* ve *S.aureus* görülmektedir. Bu nedenle yanık hastalarında gelişen sepsis durumunda ampirik antibiyotik tedavisi için antipsödomonal etkili bir ilaçla (seftazidim, aminoglikozid, sefoperazon, piperasilin, sefepim, karbapenem), *S.aureus*'a etkili bir ilacın (ampisilin/sulbaktam, 1. kuşak sefalosporin veya glikopeptid) kombin kullanılması uygun bir seçimdir (Tablo 4).

10. İnvaziv streptokok infeksiyonu ve A grubu beta-hemolitik streptokok (ABHS) sepsisi: ABHS bakteriyemisi selülit, kemik-eklem infeksiyonları, suçiçeği sırasında veya pnömoni ve yara yeri infeksiyonları sonrasında gelişir. Ancak bu durumu klinik olarak tanımak imkansızdır. İnvaziv streptokok infeksiyonları seyrinde gelişen streptokok sepsisi özel bir klinik tablodur ve tanınabilir. İnvaziv streptokok infeksiyonu belli patojenik özelliklere sahip streptokok türlerinin neden olduğu ağır doku yıkımı veya toksik şok sendromu ve birlikte streptokok bakteriyemisi ile seyreden hastalıklardır. Nekrozitan fasiit, nekrozitan miyozit, piyomiyozit ve streptokok toksik şok sendromu (STSS) (hipotansiyon, böbrek yetmezliği, yaygın damar içi pıhtılaşma, karaciğer enzimlerinde yükselme, kızıl benzer döküntü, yumuşak doku nekrozu) invaziv streptokok infeksiyonlarıdır. Hastaların büyük bir kısmında geçirilmekte olan suçiçeği infeksiyonu bulunur. Bu olgularda uygun antibiyotik tedavisi penisilin veya ampisilin ile birlikte klindamisin kullanılmasıdır. Doku nekrozu ile giden tiplerde nekrotik dokunun temizlenmesi gerekir⁽²⁾ (Tablo 4).

11. Toplum kökenli MRSA infeksiyonları: Son yıllarda toplum kaynaklı MRSA infeksiyonları ortaya çıkmıştır. Bu etken hastane kaynaklı MRSA infeksiyonlarından klinik ve antibiyotik duyarlılık özellikleri bakımından bazı farklılıklara sahiptir. Toplum kökenli MRSA suşlarının bir kısmı Panton-Valentine lökositidin (PVL) genine sahiptir. Bu gen ürününü salgılayan suşlar ağır nekrozan infeksiyonlara neden olmaktadır. Toplum kökenli MRSA sıklıkla hiçbir risk faktörü taşımayan çocuklarda deri ve yumuşak doku infeksiyonlarına neden olmaktadır. Daha az sıklıkla osteoartiküler infeksiyon, endokardit, pnömoni ve sepsis gibi ağır invaziv infeksiyonlara da yol açmaktadır. Toplum kökenli MRSA suşları beta-laktam antibiyotiklere dirençlidir, ancak hastane kaynaklı MRSA'dan farklı olarak klindamisin, trimetoprim/sulfametoksazol, gentamisin, doksisisiklin ve rifampisine duyarlıdır. Toplum kökenli MRSA'nın neden olduğu yumuşak doku infeksiyonlarında bu antibiyotikler kullanılabilir. Ancak sepsis gibi yaşamı tehdit eden infeksiyonlarda glikopeptid kullanılmalıdır. Glikopeptide gentamisin ve rifampisin de eklenebilir⁽¹⁾ (Tablo 4).

KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics: Staphylococcal infections, "Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds): Red Book:2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27. baskı" kitabında s.598-610, AAP, Elk Grove Village, IL (2006).
2. American Academy of Pediatrics: Toxic shock syndrome, "Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds): Red Book:2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27. baskı" kitabında s.660-5, AAP, Elk Grove Village, IL (2006).
3. Brierley J, Carcillo JA, Choong K et al: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine, Crit Care Med 2009;37(2):666-88.
4. Darville T: The inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock, "Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2.baskı" kitabında s.93-9, Churchill Livingstone, Philadelphia (2003).
5. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al: Surviving

Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008, Crit Care Med 2008;36(1):296-327.

6. DuPont HL, Spink WW: Infections due to gram-negative organisms: an analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958-1966, Medicine 1969;48(4):307-32.
7. Edwards MS, Baker CJ: Bacterial infections in the neonate, "Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2.baskı" kitabında s.536-42, Churchill Livingstone, Philadelphia (2003).
8. Enrione MA, Powell KR: Sepsis, septic shock, and systemic inflammatory response syndrome, "Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 18.baskı" kitabında s.1094-9, Saunders, Philadelphia (2007).
9. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting, Chest 2000;118(1):146-55.
10. Kaplan SL: Bacteremia and septic shock, "Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds): Textbook of Pediatrics Infectious Diseases, 5. baskı" kitabında s. 810-25, Saunders, Philadelphia (2004).
11. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ: Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients, Chest 1999;115(2):462-74.
12. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock, Crit Care Med 2006;34(6):1589-96.
13. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD: The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection, J Intern Med 1998;244(5):379-86.
14. Saez-Llorens X, McCracken GH: Perinatal bacterial diseases, "Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds): Textbook of Pediatrics Infectious Diseases, 5.baskı" kitabında s. 929-66, Saunders, Philadelphia (2004).
15. Sharma S, Kumar A: Antimicrobial management of sepsis and septic shock, Clin Chest Med 2008;29(4):677-87.
16. Stoll BJ: Infections of the neonatal infant, "Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 18.baskı" kitabında s.794-811, Saunders, Philadelphia (2007).

17. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC: The epidemiology of severe sepsis in children in the United States, *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):695-701.
18. Yalcin I, Gurler N, Alhan E et al: Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease isolates from children in Turkey, 2001-2004, *Eur J Pediatr* 2006;165(9):654-7.