

ÇOCUKLARDA SEPSİS VE SEPTİK ŞOKUN YÖNETİMİ: DESTEK TEDAVİSİ

Nedret UZEL

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İSTANBUL
neduzel@istanbul.edu.tr

ÖZET

Septik şok pediatrik yoğun bakım ünitelerine yatışların en önemli nedenlerinden biridir. Sepsis ve septik şokun prognozu erken tanıya, zamana ve hedefe yönelik tedavi yapılmasına bağlıdır. Hızlı ve agresif sıvı resüsitasyonu ve hemodinamiğe yönelik farmakoterapi yapılması, hastaların klinik ve laboratuvar bulgular yönünden yakından izlenmesi tedavinin yeterliliğini belirlemek için önemlidir.

Anahtar sözcükler: farmakoterapi, sepsis, septik şok, sıvı resüsitasyonu

SUMMARY

The Management of Sepsis and Septic Shock in Children: Supportive Treatment

Septic shock is a frequent cause for admission to the pediatric intensive care unit. The outcome of septic shock is dependent on the early recognition and implementation of time-sensitive goal-directed therapies. These include rapid aggressive fluid resuscitation followed by a well designed pharmacotherapy. Clinical and laboratory markers are needed to assess the adequacy of the treatment.

Keywords: fluid resuscitation, pharmacotherapy, sepsis, septic shock

Çocuklarda mortalite ve morbidite yönünden sepsis önemli bir yer tutar. Çocuklarda sepsis mortalitesi ABD’de 1966’da % 97 iken, bu oran 1990’da % 9’a inmiştir⁽²⁸⁾. Sepsisin fizyopatolojisinde ve tedavisinde çok belirgin ilerlemeler ve mortalitesinde azalma kaydedilmesine rağmen hastalığın görülme sıklığı giderek artmaktadır. Özellikle son yıllarda sepsis ve septik şoklu hastaların prognozunda büyük düzeltilmeler olmuştur. Bu gelişmede en önemli katkıyı agresif intravasküler sıvı resüsitasyonunun yapılması, zamana ve hedefe yönelik tedavinin yerleştirilmesi sağlamıştır^(6,16,26).

Septik şokun erken tanısı tedaviyi hızla başlatabilmek açısından önemlidir. Septik şok enfeksiyon, hemodinamik disfonksiyon ve organ yetmezliği belirtileri ile ortaya çıkar. En sık görülen belirtiler hipotermi veya hipertermi, taşikardi, bilinç değişikliği, dolgunluğu azalmış (soğuk şok) veya dolgunluğu artmış (sıcak şok) periferik nabız, uzamış (>3 sn, soğuk şok) veya hızlı (sıcak şok) kapiller doluş zamanı, alacalı veya soğuk ekstremiteler, idrar miktarının azal-

masıdır (<1 ml/kg/s). Nabız basıncının genişlemesi (diyastolik kan basıncının sistolik kan basıncının yarısından az olması) bazan gözlenir. Hipotansiyon septik şokun geç belirtisidir, hipotansiyonu hızla kardiyovasküler kollaps izleyebilir. Tedavinin etkinliğini tek bir parametre ile değerlendirmek mümkün değildir. Klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi gerekir. Tedavinin yetersiz yapılması çoğul organ yetersizliğine ve başvurudan günler haftalar sonra hastanın ölümüne neden olur⁽²⁹⁾.

Septik şokta oksijen sunumu kritik organların çok artmış olan metabolik gereksinimlerini karşılamada yetersiz kalır. Ayrıca kalpten pompalanan kanın dolaşımdaki dağılımı da bozulmuştur. Tedavinin amacı intravasküler volümü etkin bir şekilde yerine koymak, kalp debisini ve oksijen sunumunu artırmak, yaşamsal organlara kan akımının artmasını sağlamak ve mikrotrombüsleri önlemektir.

Septik şok sıvıya yanıtı şok, sıvıya yanıtsız şok (yeterli volüm resüsitasyonuna rağmen düzelmede yetersizlik), katekolamine dirençli

şok (sıvı ve katekolaminlere rağmen düzelmede yetersizlik) ve refrakter şok (sıvı, katekolamin, vazodilatör tedavisine rağmen düzelmede yetersizlik) olarak sınıflandırılır. Septik şok dinamik bir süreçtir. Yeterli organ perfüzyonunu ve mikrosirkülasyonu devam ettirmek için vazoaktif medikasyonun ve infüzyon dozlarının sık sık değiştirilmesi ve tekrar düzenlenmesi gerekebilir. Vazoaktif ilaçların sistemik damar direncine (SVR), pulmoner damar direncine, kalbin kasılma gücüne ve hızına etkileri vardır.

Uluslararası Surviving Sepsis Campaign Guideline Committee'nin 2008'de yayınladığı sepsis ve septik şok yönetimi rehberinde çocuklara da yer verilmiştir⁽⁸⁾. Rehber çocuklarda sistemik enflamatuvar yanıt sendromu tanımı için vital bulgulardaki yaşa göre farklılıklar olmasının yanı sıra lökosit veya vücut sıcaklığı anormalliğinin bulunması zorunluluğunu getirmektedir. Ağır sepsiste sepsise ilaveten kardiyovasküler disfonksiyon veya akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) veya iki ve daha fazla organ disfonksiyonu olması gerekir⁽¹³⁾.

Antibiyotik

Ağır sepsiste başvurudan sonraki ilk bir saat içinde uygun kültürler alındıktan sonra en olası patojene yönelik ampirik antibiyotik tedavisi başlanır.

Mekanik ventilasyon

Ağır sepsisli yenidoğanların ve küçük çocukların akciğerlerinin fonksiyonel rezidüel kapasiteleri sınırlı olduğu için erken entübasyon gerekebilir⁽²⁴⁾. Erişkinlerde uygulanan akciğeri koruma strateji ilkeleri çocuklarda da geçerlidir.

Sıvı resüsitasyonu

Septik şoklu hastaların tümü hipovolemiktir. Hipovolemi sistemik vazodilatasyona, kapiller kaçığa, insensibl kayıpların fazla olmasına, ağızdan sıvı alımının az olmasına bağlıdır.

İnisiyal resüsitasyon izotonik solüsyonlardan 20 ml/kg miktarda sıvının 10 dakikada tekrarlanarak verilmesi ve bu sırada hastanın tedaviye yanıtının izlenmesi ile yapılır. İnisiyal sıvı resüsitasyonu için genellikle 40-60 ml/kg sıvı gerekir. Bazen de dolaşımın yeterli düzeltil-

mesi için 200 ml/kg gibi çok yüksek miktarlar gerekebilir^(4,5,14).

Sıvı tedavisi ve inotrop/vazopressör infüzyonu için intravenöz yol sağlanması çocuklarda erişkinlere göre daha zordur. Amerikan Kalp Birliği ve Amerikan Pediatri Akademisi "Pediatrik İleri Yaşam Desteği" rehberinde acil damar yolu gereken durumlarda intraosseöz yolu önermektedir⁽¹⁷⁾.

Çocuklarda septik şokta kristaloid veya kolloid sıvı tedavisinin birbirine üstünlüğünü gösteren yeterli kanıt yoktur. Dengue şoklu çocuklarda inisiyal sıvı resüsitasyonunda kristaloid ve kolloid olan 4 farklı (dekstran, jelatin, Ringer laktat, fizyolojik serum) solüsyonun etkinliğini araştıran randomize, kontrollü çalışmada sağkalım ve morbidite yönünden bir fark olmadığı gösterilmiştir⁽²²⁾. Septik şokta agresif sıvı tedavisi ARDS veya akciğer ödemi insidansını artırmaz. Aşırı sıvı yüklenen çocuklarda hepatomegali gelişmesi ve akciğer oskültasyonunda rallerin işitilmesi sıvı resüsitasyonunun yeterli olduğunu ve verilen sıvının miktarının azaltılması gerektiğini gösterir. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda sıvı tedavisiyle birlikte sıklıkla vazopressör/inotropik tedavi gereksinimi de vardır. İnisiyal sıvı tedavisi sırasında ve sonrasında klinik ve laboratuvar bulgular birlikte değerlendirilmelidir. Nabızların dolgun, ekstremitelerin sıcak olması, kapiller doluş zamanının <2 sn olması, kan basıncının normalleşmesi, bilinç durumunun düzelmesi, idrar miktarının artması (>1 ml/kg/s) olumlu klinik yanıtlardır^(1,28). Ancak klinik yanıt çok duyarlı olmayan ölçüttür. Superior vena cava oksijen satürasyonu (SvcO₂) kalp debisinin ve oksijen tüketiminin indirek göstergesidir. Anaerobik metabolizma ürünü olan serum laktat düzeyi enerji eksikliğini yansıtır. SvcO₂ ve serum laktat düzeyi mikrosirkülasyonun etkinliğini değerlendirmede kullanılan belirteçlerdir. Hedeflenen SvcO₂ satürasyonunun >% 70 olmasıdır. Bu durumun serum laktat düzeyinin düşüşü ile birlikte olması oksijen gereksinimine karşı sistemik oksijen sunumunun yeterli olduğunu gösterir. Artan serum laktat düzeylerine karşı SvcO₂'nin yükselmesi hücrel metabolik yetersizlik olduğunu, oksijen ekstraksiyonunun ve tüketiminin yetersiz olduğunu gösterir⁽²⁶⁾.

Sıvı tedavisine rağmen şok durumu düzelmeyen hastalarda oksijen taşıma kapasitesinin ve sistemik oksijen sunumunun en iyi duruma getirilmesi hedeflenir. Santral venöz basıncın (CVP) invazif izlenmesi sağ ventriküler önyükün (preload) yeterli olmasını sağlayabilmek için gereklidir (CVP=10-12 mmHg). Oksijen taşıma kapasitesi aneminin düzeltilmesiyle (Hb >9.5 g/dl) sağlanır. Bu önlemlere karşın resistansya yanıt yeterli değilse dolaşımı desteklemek için farmakolojik tedavi başlanır.

Septik şokta erişkin ve çocukların adaptif yanıtları farklıdır. Vazoaktif ajanlar seçilirken bu durum dikkate alınmalıdır. Erişkin hastalarda en sık görülen hemodinamik bozukluk sistemik vasküler direncin azalması, kalp debisinin artmasıdır. Çocuk hastalar sıvıya dirençli septik şokta farklı bir hemodinamik profil sergilerler. Çocuk hastaların % 58'inde inotropik ve/veya vazodilatör tedaviye yanıtı düşük kardiyak indekse (CI) sahip; % 20'sinde yüksek kardiyak indekse ve vazopressör tedaviye yanıtı düşük SVR'ye sahip; % 22'sinde hem düşük kardiyak indekse hem de düşük SVR'ye sahip vazopressör ve inotrop destek gereken hemodinamik bozukluk vardır^(5,6,8).

Farmakolojik destek

Çocuk hastalarda farklı hemodinamik bozuklukların olması, zaman içinde ve hastalığın ilerlemesiyle hemodinamik tablonun değişebilmesi nedeniyle farmakolojik destek tedavisi bireyselleştirilmelidir.

Sepsis ve septik şokta dolaşımı desteklemek için kullanılan inotropikler: epinefrin, dobutamin, milrinon; vazopressörler: dopamin, norepinefrin, vazopressin; vazodilatörler: nitroprusid ve milrinon'dur⁽¹⁾.

Sıvı tedavisine refrakter hipotansiyonlu çocuk hastalarda ilk tercih olarak dopamin önerilmektedir. Dopamine dirençli şok epinefrin veya norepinefrinle düzelebilir⁽⁷⁾. Düşük kalp debili yüksek sistemik vasküler dirençli hastalarda dobutamin verilebilir. Sıvı tedavisine ve inotropik desteğe rağmen çocukta düşük kalp debisi ve yüksek sistemik vasküler direnç varsa vazodilatör tedavi şoku düzeltebilir⁽¹⁸⁾. Epinefrin ve vazodilatör tedavi ile normotensif ancak düşük kalp debili, yüksek vasküler dirençli has-

tada fosfodiesteraz tip III inhibitörü olan milrinon uygulanabilir^(16,19). Norepinefrin kullanılmasına rağmen vasküler sistemik direnci aşırı düşük olan çocukta vazopressin kullanılabilir. Pediatrik sepsiste vazopressin kullanımı ile ilgili kesin kanıt yoktur⁽²⁰⁾.

Ağır sepsis ve septik şoklu çocuk hastaların başvurduğu yerel hastane hekimleri tarafından septik şok rehberlerine uygun, klinik son noktalara ulaşmayı hedefleyen sıvı ve vazoaktif tedavi yapıp, sonra üçüncü düzey hastaneye sevk edilirse hastanın sağ kalım şansının belirgin yükseldiği gösterilmiştir^(14,24). İngiltere'de meningokoksik hastalık yönetimi için hekimlere, yerel hastane sağlık elemanlarına yoğun eğitim verilmesi, yazılı materyellerle eğitimin desteklenmesi ve en önemlisi yerel hastanelerden hastanın mobil yoğun bakım hizmeti ile transferinin sağlanması mortalite oranında çok belirgin azalma sağlamıştır. Meningokoksik hastalıkta mortalite oranı 1992'de % 23 iken, sağlık sistemindeki düzenleme sonrası oran 1997'de % 2'ye inmiştir⁽²⁾.

Steroidler

Hidrokortizon tedavisi katekolamine dirençli ve şüpheli veya kanıtı adrenal yetersizlikte kullanılır.

Ağır septik şoklu ve purpuralı çocuklar adrenal yetersizlik açısından riskli hastalardır^(23,25). Ayrıca kronik hastalığı için daha önce steroid tedavisi alanlar, hipofizer ve sürrenal bozukluğu olan hastalar da risklidir. Adrenal yetersizlik için belirgin risk faktörü taşıyan çocuklar stres doz steroidlerle (hidrokortizon 50 mg/m²/24s) tedavi edilmelidir.

Pediatrik sepsiste adrenal yetersizlik prognozunu iyi olmadığını gösterir⁽⁹⁾. Kesin bir tanım olmamakla birlikte katekolamin dirençli septik şok olgusunda rastgele total kortizol konsantrasyonu <18 mcg/dl ise mutlak adrenal yetersizlik vardır. ACTH stimülasyon testine 30. ve 60. dakikada kortizol artışı <9 mcg/dl ise relatif adrenal yetersizlik var olarak kabul edilir. Septik şoklu çocuklarda relatif adrenal yetersizliğini tedavi etmek tartışmalıdır. Retrospektif bir araştırmada ağır sepsisli çocuklarda kortikosteroid kullanımı ile mortalitenin arttığı bildirilmiştir⁽¹⁹⁾.

2008'de yayınlanan çok merkezli randomize çift kör kontrollü Corticus çalışmasında ACTH stimülasyon testine yanıt veren ve vermeyen grupta, hidrokortizon tedavisinin sağkalım ve septik şokun düzelmesi üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir⁽²⁷⁾.

Protein C ve aktive protein C

Pediyatrik sepsisli hastalarda rekombinan human aktive protein C (rhAPC) araştırması 399 hastadan sonra yararsız olduğu için durdurulmuştur⁽²¹⁾. Kanama riskini artırdığı ve etkinliğinin kanıtı yetersiz olduğu için çocuklarda rhAPC önerilmemektedir⁽⁸⁾.

Derin ven trombozu

Ağır sepsiste derin ven trombozu profilaksisi postpubertal çocuklarda önerilmektedir⁽⁸⁾.

Stres ülser profilaksisi

Araştırmalar çocuklarda ciddi gastrointestinal kanama oranının erişkinlere benzer olduğunu göstermiştir⁽¹²⁾. Genellikle H₂ blokerler kullanılır. Etkisi bilinmemektedir.

Renal replasman tedavisi

Devamlı veno-venöz hemofiltrasyon (CVVH) anüri/ciddi oligüri ve aşırı sıvı yüklü çocuklarda klinik olarak yararlı olabilir⁽⁸⁾.

Glisemik kontrol

Bebekler parenteral sıvılara bağımlı hale gelince hipoglisemi riski artar. Bu nedenle uygulanan parenteral sıvılar en az % 5 dekstroz içermelidir. Erişkinlerde hiperglisemi ile ölüm riskinin arttığını ve hastanede yatış süresinin uzadığını gösteren çalışmalar vardır⁽³⁾. Retrospektif pediyatrik yoğun bakım çalışmasında hiperglisemi, hipoglisemi ve glikoz değişkenliği ile hastanede kalış süresi ve mortalite oranı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Erişkinlerde önerilen kan şekeri düzeyini <150 mg/dl olarak idame ettirmektir. Çocuklarda da uzun süren hiperglisemiden kaçınmak için insülin tedavisi akılcı olabilir. Ancak çocuklarda optimal kan şekeri düzeyi bilinmemektedir. İnsülin tedavisi uygulanırsa çocuk kesin olarak hipoglisemiden korunmalıdır.

İntravenöz immunglobulin

Ağır sepsisli çocuklarda immunglobulin önerilmektedir⁽⁸⁾.

Yenidoğanlarda sepsis ve septik şok tedavisinde poliklonal intravenöz immunglobulin kullanılmasının mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Pediyatrik sepsis sendromlu çocuk hastalarda yapılan çalışmada intravenöz immunglobulinin mortalitede belirgin azalma, hastane yatış süresinde azalma sağladığı ve komplikasyonların, özellikle pıhtılaşma bozukluğunun daha az olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO)

Standart tedavilerle desteklenemeyen refrakter pediyatrik septik şokta ve/veya solunum yetmezliğinde ECMO kullanılması önerilmektedir⁽⁸⁾.

KAYNAKLAR

1. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parillo JE: Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidence-based review, Crit Care Med 2004;32(Suppl 11):S455-65.
2. Booyr R, Habibi P, Nadel S et al: Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery, Arch Dis Child 2001;85(5):386-90.
3. Branco RG, Garcia PC, Piva JP et al: Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock, Pediatr Clin Care Med 2005;6(4):470-2.
4. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A: Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock, JAMA 1991;266(9):1242-5.
5. Carcillo JA, Fields AI, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock, Crit Care Med 2002;30(6):1365-78.
6. Carcillo JA, Han K, Lin J, Orr R: Goal-directed management of pediatric shock in the emergency department, Clin Ped Emerg Med 2007;8(3):165-75.
7. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA: Hemodynamic support in fluid refractory pediatric septic shock, Pediatrics 1998;102(2):e19.
8. 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.
9. De Kleijn ED, Joosten KE, Van Rijn B et al: Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations is associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease, *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(4):330-6.
 10. El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy EL-Sayed M, Boshra N: Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: A prospective study in a pediatric intensive care unit, *J Trop Pediatr* 2005;51(5):271-8.
 11. Faustino EV, Apkon M: Persistent hyperglycemia in critically ill children, *J Pediatr* 2005;146(1):30-4.
 12. 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(4):294-8.
 13. Goldstein B, Giroir B, Randolph A: International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics, *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):2-8.
 14. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA et al: Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome, *Pediatrics* 2003;112(4):793-9.
 15. Irazuzta JE, Pretzlaff RK, Rowin ME: Amrinone in pediatric refractory septic shock: An open-label pharmacodynamic study, *Pediatr Crit Care Med* 2001;2(1):24-8.
 16. Irazuzta JE, Sullivan KJ, Garcia PCR, Piva JP: Pharmacologic support of infants and children in septic shock, *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(2 Suppl):S36-45.
 17. Kanter RK, Zimmerman JJ, Strauss RH, Stoeckel KA: Pediatric emergency intravenous access: Evaluation of a protocol, *Am J Dis Child* 1986;140(2):132-4.
 18. Lindsay CA, Barton P, Lawless S et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock, *J Pediatr* 1998;132(2):329-34.
 19. 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(3):270-4.
 20. Masutani S, Senzaki H, Ishido H et al: Vasopressin in the treatment of vasodilatory shock in children, *Pediatr Int* 2005;47(2):132-6.
 21. Nadel S, Goldstein B, Williams MD et al: Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. A multicentre phase III randomised controlled trial, *Lancet* 2007;369(9564):836-43.
 22. Ngo NT, Cao PXT, Kneen R et al: Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour, *Clin Infect Dis* 2001;32(2):204-13.
 23. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA: Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock, *Crit Care Med* 2005;33(4):855-9.
 24. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, DeMunter C, Habibi P, Levin M: Emergency management of meningococcal disease, *Arch Dis Child* 1999;80(3):290-6.
 25. Riordan FA, Thomson AP, Ratcliffe JM, Sills JA, Diver MJ, Hart CA: Admission cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in children with meningococcal disease. Evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999;27(10):2257-61.
 26. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock, *N Engl J Med* 2001;345(19):1368-77.
 27. Sprung CL, Annane D, Keh D et al: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock, *N Engl J Med* 2008;358(2):11-24.
 28. Stoll BJ, Holman RC, Schuchat A: Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994, *Pediatrics* 1998;102(2):e18.
 29. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettilä V: Hemodynamic variables related to outcome in septic shock, *Int Care Med* 2005;31(8):1066-71.

**2010'da
25. ANKEM KONGRESİ'nde
BULUŞALIM...**
