

Çocuklarda Sepsis ve Septik Şok

Solmaz Çelebi

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

Sepsis yıllar boyunca tedavi açısından ciddi problemler oluşturan ve yüksek mortaliteye neden olan bir sorundur. Mortalite oranı 1960'larda %100 iken, günümüzde erken tanı ve tedavi ile mortalite oranı azalmıştır. Ancak halen çocuklarda ölüm nedenleri arasında ilk on neden içindedir (1). ABD'de her yıl 250.000 erişkin sepsis nedeniyle kaybedilmektedir (1,2). Sepsise bağlı ölümlerde yaş, enfeksiyon etkeni, enfeksiyonun kazanıldığı yer ve altta yatan primer hastalık önemlidir. Septik şoklu hastalarda mortalite oranı değişmekle beraber yaklaşık %40 olarak bildirilmektedir (3). Erken tanı ve tedavi prognoz yönünden önemlidir. Sepsis konağın enfeksiyona karşı yanıtı olarak tanımlanmaktadır. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIYS) erişkinler için geliştirilmiş, çocuklar için modifiye edilmiştir (4).

Etyoloji

Sepsis etkenleri, hastanın yaşı, enfeksiyonun toplum veya hastanede kazanılmış olması, çocuğun immün durumu ve altta yatan hastalığa göre değişiklik gösterir. Yenidoğan bebeklerde gram negatif enterik basiller (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), B grubu streptokok ve *Listeria monocytogenes* en sık görülen etkenleri oluşturur. Yenidoğan döneminde, tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae*, enterokoklar, ± hemolitik streptokoklar daha nadir görülen etkenlerdir. Bir-3 ay arası bebeklerde en sık sepsise neden olan etkenler *H influenzae* tip B, *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli* ve B grubu streptokoklardır. Nadir görülen etkenler ise *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis* ve *Salmonella spp*'dir. Üç-24 ay bebeklerde, *S pneumoniae*, *N meningitidis* ve *H influenzae* tip B en sık görülen sepsis etkenleridir, nadir olarak sepsise yol açan etkenler ise A grubu streptokoklar (GAS), *S aureus*, *Salmonella spp* ve *Shigella*'dir. İki-5 yaş çocuklarda, sepsise sıklıkla yol açan etkenler *S pneumoniae*, *N meningitidis* ve *H influenzae* tip B'dir (1,2,5,6).

Hastanede kazanılmış sepsislerde etkenler hastanın yattığı hastaneye ve hastane içinde bulunduğu üniteye, altta yatan hastalığına ve yapılan girişimlere göre değişiklik gösterir. Hastane kaynaklı sepsiste en sık karşılaşılan etkenler koagülaz negatif stafilocoklar, *S aureus*, enterokoklar, *Pseudomonas aeruginosa*, *K pneumoniae*, *Acinetobacter spp* ve *Candida spp*'dir (5,6).

Sepsis gelişimi için preterm ve yenidoğan bebekler, yoğun bakım hastaları, girişim yapılmış hastalar (ameliyat, santral venöz kateter, idrar sondası, entübasyon, mekanik ventilasyon.), malnütrisyon, nötropeni ve malign hastalıklar, doğumsal veya kazanılmış immün yetersizlikler, doğumsal kalp hastalıkları, genitoüriner anomali, transplantasyon, yanık ve ciddi travma risk faktörleridir (1,5).

Sepsis etkenleri altta yatan hastalığa ve enfeksiyon bölgesine göre değişiklik gösterir. Splenektomi yapılan hastalarda *S pneumoniae* ve *Salmonella* türleri daha sık etkindir. Kompleman sisteminde eksikliği olan hastalarda meningo-kok enfeksiyon sıklığı artmıştır. Nefrotik sendromu olan hastalarda *S pneumoniae* enfeksiyonlarına duyarlılık artmıştır. Nötropenik hastalarda gram negatif (*P aeruginosa*, *E coli*, *K pneumoniae*), gram pozitif (koagülaz negatif stafilocoklar, ± hemolitik streptokoklar) ve fungal etkenler sepsise neden olmaktadır (1,5,7).

Epidemiyoloji

Çocukluk yaş grubunda sepsis en sık yenidoğan döneminde görülür. Neonatal sepsis sıklığı 1000 canlı doğumda 1-10 (ortalama 2-3) olarak bildirilmektedir, düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde sepsis riski yüksektir. Üç aydan küçük ateşli bebeklerde, ciddi bakteriyel enfeksiyon oranı %15, bakteriyemi oranı %5 olarak bildirilmektedir (1). Çocuklarda 1-4 yaş grubunda sepsis, septik şok nedeniyle yıllık mortalite 0.5/100.000'dir. Son yıllarda düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam süresinin uzaması ve yoğun immünsupresif tedavi kullanımındaki artışa bağlı olarak sepsis sıklığı artmaktadır.

Patogenez

Sepsiste bakterinin veya bakteri ürünlerinin dolaşıma geçmesiyle inflamasyon sistemi aktive olur. Gram negatif bakterilerin duvarında bulunan lipopolisakaritler (endotoksin), gram pozitif bakteri duvarında bulunan lipoteikoik asit-peptidoglikan kompleksi veya mikroorganizmaların salgıladığı enzimler (ekzotoksin) inflamasyon sistemini aktive eder. Inflamasyon sisteminin aktivasyonu ile bir grubu inflamasyon artırıcı (pro-inflamatuvar sistem), bir grubu da inflamasyon

nu azaltıcı (anti-inflamatuvar sistem) yönde etki eden çok sayıda aracı madde ortaya çıkar. Bu iki sistemin aktivasyonu sonucu sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIYS) olarak adlandırılır. Sepsis bir anlamda SIYS'nun enfeksiyona bağlı ortaya çıkışı olarak da tanımlanabilir. Sepsis erken tanı konup tedavi edilmez ise hastada ağır sepsis tablosu [septik şok ve çok sayıda organda fonksiyon bozukluğu (çoklu organ yetmezlik sendromu: ÇOYS)] gelişir. Proinflamatuvar sistemin ilk salınan mediatörleri IL-1 beta, TNF alfa ve IL-6'dır, anti-inflamatuvar sistemin en belirgin mediatörleri IL-4, IL-10 ve PAF'dır. Salgılanan bu mediatörler inflamasyon mekanizmasında rolü olan bazı sistemlerin (kompleman sistemi, kinin-kallikrein sistemi, koagülasyon sistemi, ACTH-Beta endorfin sistemi gibi) aktivasyonuna yol açarlar. Sepsiste ortaya çıkan klinik bulguların bir çoğu bu mediatörlerin değişik hücre ve sistemler üzerinde tek başına veya birlikte etkileri sonucunda ortaya çıkar. Tüm bu maddelerin etkisi ile sonuçta; ateş yüksekliği, damar duvarında geçirgenlik artışı, endotel hasarı, periferik vazodilatasyon ve kan hacminin dengesiz dağılımı, pıhtılaşma sisteminde pıhtılaşmayı artırıcı yönde aktivasyon ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), miyokard fonksiyonlarında bozulma, periferik dokularda perfüzyon dengesizliği ve laktik asidoz, nötrofil aktivasyonu, endotel hücrelerinin adezyon moleküllerinde artış gibi değişimler ortaya çıkar (1,2,5,7,8).

Son yıllarda kişiye ait bazı genetik özelliklerin sepsis oluşumu kolaylaştırdığı ve sepsisin klinik olarak şiddetini etkilediği bildirilmektedir, morbidite ve mortalitedeki farklılıklar bireyler arası gen polimorfizmlerin etkisiyle açıklanmaktadır (9, 10).

Klinik Bulgular

Sepsisin erken dönem bulguları özgül olmadığı için tanı koymak zor olabilmektedir. Sepsisli hastalarda ateş (rektal ısı: >38.5°C) veya hipotermi (rektal ısı, <36.0°C), irritabilite; davranış değişikliği, taşikardi ve nabızın sıçrayıcı özellikte olması sepsisin erken dönem belirti ve bulgularını oluşturur. Ateş, sepsis olan her hastada beklenen bir bulgudur. Ancak yenidoğan bebeklerde sepsis sırasında hipotermi görülebilir, kötü prognoza ilişkilidir. Beslenme güçlüğü ve belirgin iştahsızlık vardır. Bulantı ve kusma görülebilir. Hastaların çoğunda takipne bulunur. Takipne olması için akciğerde bir sorun olması gerekli değildir. Sepsiste erken dönemde cilt rengi değişir, cilt soluk veya kirli gri soluk bir renk alır. Hastada zamanla dolaşım bozukluğu ilerledikçe cilt rengindeki değişiklik daha belirgin hale gelir.

Sepsis ilerleyip septik şok tablosu geliştiğinde şuur/davranış değişikliği daha belirgin hale gelir. Taşikardi ve takipne artar. İdrar çıkış hızı azalır (<1 cc/kg/saat). Septik şokun erken döneminde, sıcak şok fazında periferik nabızlar canlıdır, nabız aralığı genişlemiştir ve kapiller dolum zamanı kısadır (<2sn). Şokun ilerlemesi ile soğuk şok fazı gelişir. Bu aşamada perifer ısı düşer ve parmak uçlarından başlayıp, şokun ilerlemesi ile proksimale doğru giderek artan soğuma görülür. Tırnak ayakları ve uçlarda siyanoz ortaya çıkar, periferik nabızlar önce zayıflar ve sonra kaybolur (1,2). Kapiller dolum za-

manı şokun şiddeti ile orantılı olarak giderek uzar (>2 sn). Hipotansiyon septik şokun geç bulgusudur, özellikle küçük bebeklerde ancak periferik nabızlar kaybolduktan sonra ortaya çıkar, hipotansiyon şokun çok ilerlediğinin bir göstergesidir. Hipotansiyon ortaya çıktıktan sonra hastanın kliniği hızla kötüye doğru gider. Septik şokun ilerlemesi ile birlikte çoklu organ yetmezlik sendromu (ÇODS) ve bunlara ait klinik bulgular ortaya çıkar. Akciğer etkilenimine bağlı olarak akut respiratuvar distress sendromu (ARDS), karaciğer etkilenimine bağlı olarak hepatomegali ve sarılık, santral sinir sisteminin etkilenmesine bağlı olarak bilincin giderek kapanması ve konvülsiyon, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişimine bağlı olarak kanamalar, purpura ve periferik kangrenler görülebilir. Böbrek yetmezliği sonucunda idrar çıkışı durabilir. Kapiller kaçak sonucunda ödem gelişebilir. Sepsis eğer fokal bir enfeksiyona (pnömoni, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu) ikincil olarak ortaya çıkmış ise veya sepsis gidişinde fokal bir enfeksiyon oluşmuş ise buna ait klinik belirtiler de klinik tabloya eklenecektir. Sepsis ve organ yetmezlikleri tanı rehberleri önce erişkinlerde kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra çocuk hastalar içinde çeşitli rehberler geliştirilmiştir. Tablo 1'de pediatrik sepsis ve organ yetmezlikleri tanı rehberi verilmiştir (11).

Laboratuvar İncelemeleri

Sepsis tanısı kan kültüründe bakterinin üremesi ile konur. Ancak sepsisli her hastada hastaya ait bazı faktörlere, etkene ve teknik nedenlere bağlı olarak kan kültüründe üreme olmaz. En iyi koşullarda septik şoklu hastaların %40'ında etken izole edilebilmiştir (1). Sepsis düşünülen her hastadan kan kültürü alınmalıdır. Ayrıca sepsis düşünüldüğünde hem etkeni saptamak hem de fokal enfeksiyonla sepsis ilişkisini kurmak için idrar kültürü, boğaz kültürü, ishal olan olgularda dışkı kültürü, fokal enfeksiyon bölgesinden kültür (örneğin cilt lezyonları, plevral sıvı, periton sıvısı gibi) alınmalıdır. Enfeksiyon bölgesinden alınan materyalin gram incelemesi yapılmalıdır. Santral sinir sistemi enfeksiyonuna ait klinik bulguları olan her hastaya BOS incelemesi ve kültürü yapılması gerekir. Yenidoğan döneminde, süt çocuklarında ve küçük çocuklarda santral sinir sistemi enfeksiyonuna ait klinik bulgular her zaman belirgin olmadığı için, bu yaş grubunda BOS incelemesi ve kültürü yapılmalıdır. Meningokoksemi olan hastalarda menenjit klinik bulguları olmasa bile BOS incelemesi ve kültürü yapılmalıdır (1, 5-8).

Tam kan sayımı ve periferik yayma; Sepsiste lökositoz ve sola kayma beklenir. Nötrofillerin granüllerinde artış (toksik granülizasyon) ve daha nadir olarak nötrofil sitoplazmasında vakuoller (toksik vaküalizasyon) görülür. Sepsiste lökositoz beklenmesine rağmen bazı hastalarda lökopeni olabilir ve lökopeni kötü prognoz işaretidir. Dissemine intravasküler koagülasyon olan hastalarda trombositopeni ve periferik yaymada fragmente olmuş eritrositler görülür (1,5-8).

Kan şekeri; Sepsisli hastalarda glikojen depolarında azalma, glukoneogenesisde bozulma ve glukoz kullanımında artış hipoglisemiye neden olmaktadır. Hipoglisemi özellikle kü-

çük bebeklerde sepsis sırasında görülebilir. Bazı hastalarda ise sepsis sırasında kontrinsülin hormonlara (Büyüme hormonu, somatostatin, glukagon, katekolaminler) bağlı hiperglisemi görülebilir ve insülin tedavisi gerekli olabilir (12).

Arter kan gazları; Kan gazında oluşan değişim sepsisin evresine göre değişiklik gösterir. Sepsisin başlangıç aşamasında respiratuvar alkaloz görülür. İlerlemiş sepsiste meta-

bolik asidoz gelişir ve asidozun ağırlığı sepsisin ağırlığı ile uyumludur. Terminal dönemde metabolik ve respiratuvar asidoz birlikte görülür.

Akut faz yanıtının değerlendirilmesi; Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) en sık kullanılan akut faz belirteçleridir (13). CRP ve prokalsitonin sepsisin başlangıcından 10-12 saat sonra yük-

Tablo 1. Pediatrik Sepsis Ve Organ Yetmezlikleri Kriterleri (11).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIYS)

Aşağıdaki dört kriterden en az ikisinin olması, bu kriterlerden biri anormal vücut ısısı veya lökosit sayısı olmalıdır

- Rektal ısısı: >38,5°C veya <36°C
- Taşikardi
- Takipne
- Lökositoz veya lökopeni veya çomak sayısının %10'dan fazla olması

ENFEKSİYON

Doğrulanmış enfeksiyon veya enfeksiyon olasılığının yüksek olduğu klinik durum (klinik ve laboratuvar bulguları ile)

SEPSİS

Doğrulanmış veya yüksek enfeksiyon olasılığı olan klinik durum ile birlikte SIYS varlığı

AĞIR SEPSİS

Sepsisle birlikte aşağıdaki durumlarda birinin varlığı

Septik şok (kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu)

1. Akut solunum güçlüğü sendromu (solunum fonksiyon bozukluğu)
2. Aşağıdaki organ fonksiyon bozukluklarından en az ikisinin birlikte bulunması
 - Nörolojik sistem fonksiyon bozukluğu
 - Hematolojik sistem fonksiyon bozukluğu
 - Renal fonksiyon bozukluğu
 - Hepatik fonksiyon bozukluğu

SEPTİK ŞOK

Sepsisle birlikte kardiyovasküler fonksiyon bozukluğunun birlikte olması

ORGAN YETMEZLİKLERİ

Kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu

40 mL/kg veya üzerinde izotonik sıvı verilmesine rağmen aşağıdakilerden birinin varlığı

1. Hipotansiyon
2. Kan basıncının vazopressör ilaçla normalde tutulabilmesi (dopamin, dobutamin, epinefrin veya norepinefrin)
3. Aşağıdaki dört durumdan en az ikisinin varlığı
 - Başka bir nedenle açıklanamayan metabolik asidoz
 - Laktat düzeyinin 2 kattan daha fazla artması
 - Oligüri (idrar miktarı < 0,5 mL/kg/saat)
 - Rektal ve periferik ısı farkının 3°C'dan fazla olması

Solunum fonksiyon bozukluğu

Aşağıdakilerden üç durumdan birinin varlığı

1. PaO₂/FIO₂ < 300 (siyanotik kalp hastalığı veya önceden mevcut akciğer hastalığı olmadan)
2. PaCO₂ : >65 mmHg veya bazal değere göre 20 mmHg'dan fazla artışı
3. Solunum bozulması nedeniyle mekanik ventilasyon gereksinimi

Nörolojik sistem fonksiyon bozukluğu

Aşağıdaki iki durumdan birinin varlığı

1. Glasgow koma puanının 11 veya altında olması
2. Başlangıç değerine göre Glasgow koma puanında 3 puan veya üzerinde azalma ile birlikte akut mental durum değişikliği

Hematolojik sistem fonksiyon bozukluğu

Aşağıdaki iki durumdan birinin varlığı

1. Trombosit sayısı <80.000/mm³ veya son üç gün içindeki en yüksek değerinin %50'sin altında olması (kronik hematoloji/onkoloji hastaları için)
2. INR: >2

Renal fonksiyon bozukluğu

Serum kreatinin değerinin normale göre iki kat veya üzerinde artışı veya başlangıç değerinin 2 katının üzerine çıkması

Hepatik fonksiyon bozukluğu

Aşağıdaki iki durumdan birinin varlığı

1. Total bilirubin düzeyinin 4 mg/dL veya üzerinde olması
2. ALT değerinin normalin 2 kat veya daha üzerinde artması

selmeye başlar ve 2-3 günde pik yapar. (1-36 aylık) 455 çocukta yapılan bir çalışmada CRP ve PCT duyarlılığı %70, CRP özgüllüğü %84.3, PCT özgüllüğü %94.3 bulunmuştur (14). PCT'nin özellikle pnömokok nedenli alt solunum yolu enfeksiyonunda, üriner enfeksiyon sırasında böbrek tutulumu göstermede duyarlılığının yüksek olduğunu belirten çalışmalar bildirilmiştir (15-17). Yapılan bir çalışmada neonatal sepsiste IL-6 ve CRP kombinasyonunun duyarlılığı %96, özgüllüğü %74 olarak bulunmuştur (18). Erken neonatal sepsiste PCT duyarlılığı %92.6, özgüllük %97.5, geç neonatal sepsiste PCT duyarlılığı ve özgüllüğü %100 olarak bildirilmektedir (19). Sepsisin erken aşamasında yapılan tek bir ölçümde yüksek bulunmayabilir, ancak seri ölçümlerde yükseklik tespit edilebilir. CRP ve prokalsitonin yüksekliğinin özgüllüğü ve duyarlılığı ESH göre daha yüksektir. TNF 1 saatte, IL-6 3 saatte pik yapmakta ve TNF 3 saatte, IL-6 6 saatte kaybolmaktadır.

Akciğer grafisi; Akciğer grafisi klinik muayenede fark edilmiş bir enfeksiyon odağını gösterebilir. Septik şok tedavisinde sıvı desteği çok önemlidir, hastaya verilen sıvı miktarının izlenmesinde özellikle sıvı yüklenmesi olasılığı olduğunda kalbin boyutu ve akciğer damarlanması, başlangıç akciğer grafisine göre değerlendirilir. Ayrıca septik şokta önemli bir komplikasyon olan ARDS'nin erken tanısında ve izlenmesinde başlangıç akciğer grafisi ile yapılan kıyaslama önemlidir.

İdrar incelemesi; İdrar incelemesi sepsis kaynağının üriner sistem olup olmadığının belirlenmesi için önemlidir.

Biyokimyasal incelemeler; Sepsis sırasında fonksiyon bozukluğu gelişen organ/sistemlerin saptanması ve tedaviye yanıtın izlenmesi için biyokimyasal incelemelerin yapılması gerekir. Bu amaçla karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri, kan proteinleri ve kalsiyum düzeyine bakılması gerekir.

Kanama testleri; Dissemine intravasküler koagülasyona yönelik protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen ve D-Dimer düzeylerinin ölçülmesi gerekir.

EKG; Ritim bozukluğunu saptamak ve varsa tedavi etmek için EKG çekilmelidir. Sepsis tanısı konulan hastaların tümü yoğun bakım ünitesinde monitörize edilerek izlenmelidir.

Ekokardiyografi; Hasta başında yapılan ekokardiyografi incelemesi sıvı ve kardiyovasküler destek tedavisinin izlenmesi için yararlıdır (20).

TEDAVİ; Antibiyotik ve destek tedavisi olmak üzere iki bölümü vardır (21).

I. ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ; Başlangıç ampirik tedavi, fokal enfeksiyon odağına, hastanın yaş grubuna, risk faktörüne, o bölge ve hastanenin mikroorganizma profili ve antibiyotik direnç durumuna göre planlanır. Daha önceden antibiyotik tedavisi almakta olan hastada gelişen sepsis ve septik şokta; çoklu dirençli mikroorganizmalar düşünülerek geniş spektrumlu antibiyotikler ve sıklıkla kombinasyon tedavisi verilmelidir. Yenidoğan erken sepsisinde ampisilin+aminoglikozid veya 3. kuşak sefalosporin+aminoglikozid tedavi kombinasyonları önerilir (1,5). Yenidoğan döneminden sonra toplum kaynaklı sepsis tedavisinde sefotaksim veya seftriakson tek başına yeterlidir. Eğer sepsise gram pozitif bir mikroorganizma ile oluşan veya etiyolojisi belli olmayan menenjit eşlik ediyorsa,

bu durumda etkenin penisiline dirençli *S. pneumoniae* olma olasılığı nedeniyle tedaviye vankomisin eklenmesi gerekir. Kültür sonuçları elde edildikten sonra tedavi yeniden düzenlenir. Hastane kaynaklı sepsisin tedavisinde kullanılacak antibiyotik seçimi hastanın yattığı üniteye görülen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, altta yatan hastalık ve hastanın taşıdığı risk faktörlerine göre değişir (7,8).

II. DESTEK TEDAVİSİ

Hava yolu açıklığının sağlanması; Sepsis ve septik şokta ilk yapılacak işlemlerden birisi hava yolu açıklığının sağlanmasıdır. Hastanın bilinci açık ise hava yolu açıklığının sağlanması için ek bir işlem yapmaya çoğu kez gerek yoktur. Eğer gerekiyorsa solunum yolunda biriken sekresyonlar aspire edilir, hava yolu açıklığının daha rahat sağlanabilmesi için hastanın başına pozisyon verilir, bilinci bozuk ancak yeterli solunum aktivitesi bulunan hastalarda dilin geri kaçıp hava yolunu kapatmasını önlemek için "airway" konarak hava yolu açıklığı sağlanabilir. Bilinci bozuk ve kendi refleks mekanizmaları ile hava yolu açıklığını sağlayamayan veya kısa süre sonra böyle bir durumun gelişmesi beklenen hastalarda entübasyon ile hava yolu açıklığının sağlanması gerekir (2,6).

Monitörizasyon; Sepsis ve septik şok tedavisinde hastanın izlenmesi ve tedavinin yönlendirilmesinde monitörizasyon çok önemlidir. Septik şokta olan çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. Kalp hızı, EKG, solunum sayısı, kan basıncı ve oksijen saturasyonu monitörize edilmelidir. Başlangıç sıvı tedavisine yanıt veren hastada daha ileri monitörizasyona gerek yoktur. Sıvı ve inotrop-vazopressör ilaç tedavisine rağmen halen şok durumu süren hastalarda intraarteriyel kateter ve santral venöz kateter konarak invaziv arter kan basıncı, santral venöz basınç monitörize edilmeli ve santral venöz oksijen saturasyonu izlemi yapılmalıdır. Tedavi bu izlemelerin sonuçlarına göre yönlendirilmelidir. Bu izlemelerin sonucuna göre yönlendirilen tedaviye rağmen şok durumu düzelmeyen hastalarda, hemodinamik parametreleri izlemek ve bunların sonucuna göre tedaviyi yönlendirmek için pulmoner arter kateterizasyonu düşünülmelidir (2,6,21).

Solunum destek tedavisi; Septik şokta olan hastalarda kan gazları normal bile olsa doku düzeyinde oksijen eksikliği vardır. Bu nedenle septik şok tanısı konan hastaların tümüne mutlaka oksijen desteği verilmelidir. Septik şoklu hastada hava yolu açıklığının sağlanmasına ve yeterli oksijen verilmesine rağmen solunum sıkıntısı varsa, hipoksemi ve hipoventilasyon gelişirse solunum mekanik destekle sürdürülmelidir. Ciddi dolaşım bozukluğu olan ve başlangıç tedavilerine iyi yanıt vermeyen hastalarda solunumun mekanik ventilasyonla sürdürülmesi ile solunum kaslarına giden kan miktarı ve solunum kaslarının tükettiği oksijen miktarını azaltır. Solunum kaslarından sağlanan bu kazanç hayati organlar için kullanılabilir, bu nedenle durumu kritik olan ve başlangıç tedavisi ile dolaşım bozukluğu düzelmeyen hastalarda erken mekanik ventilasyon uygulaması dolaşım bozukluğunun düzeltilmesine önemli ölçüde katkı sağlar.

Dolaşım destek tedavisi; Septik şokta periferik vazodilatasyon sonucu kanın periferde göllenmesi ve endotel geçirgenliğinin artması sonucunda damar içindeki sıvının doku

aralığına kaçması nedeniyle dolaşan kan hacmi azalır. Aynı zamanda kalbin pompa gücü azalır bu da dolaşımın daha da bozulmasına yol açar. Septik şokta dolaşımın normale döndürülmesi intravasküler volümün ve kalbin pompa gücünün artırılması ile sağlanabilir. Dolaşım bozukluğunun devam etmesi mortalite oranında belirgin artışa yol açar, bu nedenle septik şokta dolaşım destek tedavisinin mümkün olduğunca acil ve yoğun verilmesi prognoz açısından çok önemlidir. Damar içi sıvı hacmini yerine koymak ve kısa sürede etkin bir dolaşım başlatmak için tedavinin ilk aşamasında yoğun ve oldukça önemli bir miktarda sıvı desteği gerekir. Şekil 1'de septik şoklu hastada tedavi basamakları verilmiştir (21).

1. Sıvı tedavisi: Periferik dolaşımı bozuk ve/veya hipotansiyonu olan sepsisli hastalar yoğun bakım ünitelerinde izlenmelidir. En az iki damar yolu açılmalı ve idrar sondası konularak idrar çıkış hızı takip edilmelidir. Damar yolu açılmasında zorluk olduğunda, ilk 5 dakika içinde damar yolu açılmaz ise, intraosseöz yol açılmalıdır. İntravasküler sıvı hacminin artırılması için öncelikle kristaloidler, tercihen serum fizyolojik, kullanılır. Çocuklarda kolloid kullanımı ile başarılı sonuçlar alınmıştır, ancak kolloid kullanımının ARDS'ye yol açabileceği ile ilgili var olan teorik risk nedeniyle çocuklarda başlangıç sıvı tedavisinde kullanımı daha azdır. Kristaloidlerin kolloidlere veya kolloidlerin kristaloidlere göre daha üstün olduğu ile ilgili kesin bilgiler yoktur (22-24). Taze donmuş plazmanın hızlı verilmesi hipotansiyona neden olduğu için sıvı tedavisinde kesinlikle kullanılmamalıdır. Başlangıç sıvısı 20 mL/kg olacak şekilde 5-10 dakika içinde intravenöz olarak verilir, gerekirse verilen sıvı miktarı 60 mL/kg ve gerektiğinde bu değer de üzerine çıkarılır. Dolaşımı normale döndürmek için çoğu kez 40-60 mL/kg sıvı gerekir. Ancak bazı hastalarda verilen bu sıvı miktarı yeterli olmayabilir bu durumda ilk saat içinde 200 mL/kg gibi çok yüksek düzeylere çıkmak gerekli olabilir (21,25). Verilen sıvı miktarı oldukça yüksek olduğundan ve septik şokta miyokard fonksiyonu da bozulduğundan sıvı yüklenmesi açısından hasta takip edilmelidir. Sıvı yüklenme bulgularının klinik olarak izlenmesinin yanında akciğer grafisi ile kalp boyutu ve akciğer kanlanması değerlendirilmesi, EKO ile kalp boşluklarının boyutu ve ventrikül fonksiyonlarının ölçümü sıvı tedavisini yönlendirmede yardımcı olacaktır. Septik şokta erken dönemde yüksek hacimde sıvı verilmesi ARDS ve beyin ödemi sıklığında artışa yol açmaz.

Başlangıç sıvı ve katekolamin tedavisi ile dolaşım halen düzelmemiş ise, intraarteriel ve santral venöz kateter konulmalı, bundan sonra verilecek sıvı hastanın klinik durumuna ve hemodinamik münitorizasyon izlemine göre belirlenir (21,25).

Başlangıç sıvı tedavisinde amaç hastanın damar içi hacmini arttırmak ve dolaşımı hızla normale döndürmektir. Başlangıç sıvı tedavisi ile dolaşım normale döndükten sonra kapiller geçirgenliğindeki artışa bağlı olarak damar içindeki sıvının doku aralığına kaçışı sürer. Bundan dolayı birkaç gün boyunca hastanın sıvı ihtiyacı devam eder. Başlangıç tedavisinden sonra, eğer dolaşım normale dönmüş ise, normal günlük gereksinimin 2-3 katı miktarında sıvıya başlanması kalp hızı, kan basıncı, periferik dolaşım ve idrar miktarı izlenerek verilen sıvı hacminin yeniden ayarlanması gerekir.

2. Farmakolojik Tedavi

Vazopressör etkili ilaçlar; Septik şokta kullanılan vazopressör ilaçlar dopamin, epinefrin, norepinefrine, vazopressin ve anjiotensindir (2,26). Vazopressör olarak sıklıkla ilk tercih dopamindir. Periferik vasküler direncin düşük olduğu hiperdinamik sıcak şokta ilk seçenek olarak norepinefrin de kullanılmaktadır. Hipodinamik soğuk şokta ise ilk seçenek olarak düşük doz epinefrin kullanılabilir. Dopamine yanıt alınmayan soğuk şokta epinefrin sıcak şokta norepinefrin dopamine ek olarak verilir. Dopamin ve epinefrin/norepinefrin cevapsız şokta yeni olarak anjiotensin ve uzun etkili vazopressin analogu olan terlipressin kullanılabilir (27,28).

Inotrop etkili ilaçlar; Dobutamin, orta doz dopamin, epinefrin ve fosfodiesteraz inhibitörleri (milrinon ve amrinon) septik şokta kullanılan inotrop ilaçlardır. Dopamin ve dobutamine yanıt vermeyen şokta inotrop olarak epinefrin tedaviye eklenir. Dopamin-dobutamin ve epinefrine yanıt vermeyen soğuk şokta, kan basıncı normal olan hastalarda, milrinon (böbrek fonksiyonları bozuk olanda kullanılmaz) veya amrinon (karaciğer fonksiyonları bozuk ise kullanılmaz) tedaviye eklenir. Fosfodiesteraz inhibitörlerinin kalpte inotrop ve kronotrop etkileri yanında periferik vazodilatasyon yapıcı etkileri vardır. Bu ilaçlar yükleme dozunun ardından sürekli infüzyon şeklinde kullanılırlar. Yükleme dozunu takiben kan basıncını düşürebilirler. Kan basıncındaki bu düşüşü engellemek için ek sıvı verilmesi gerekir. Sempatomimetik etkili ilaçların kullanım süreleri uzadıkça reseptörlerde olan azalma (down-regulation) nedeniyle etkinlikleri azalır. Fosfodiesteraz inhibitörlerinin kullanılması semptomimetik ilaçların etkilerindeki bu azalmayı önler.

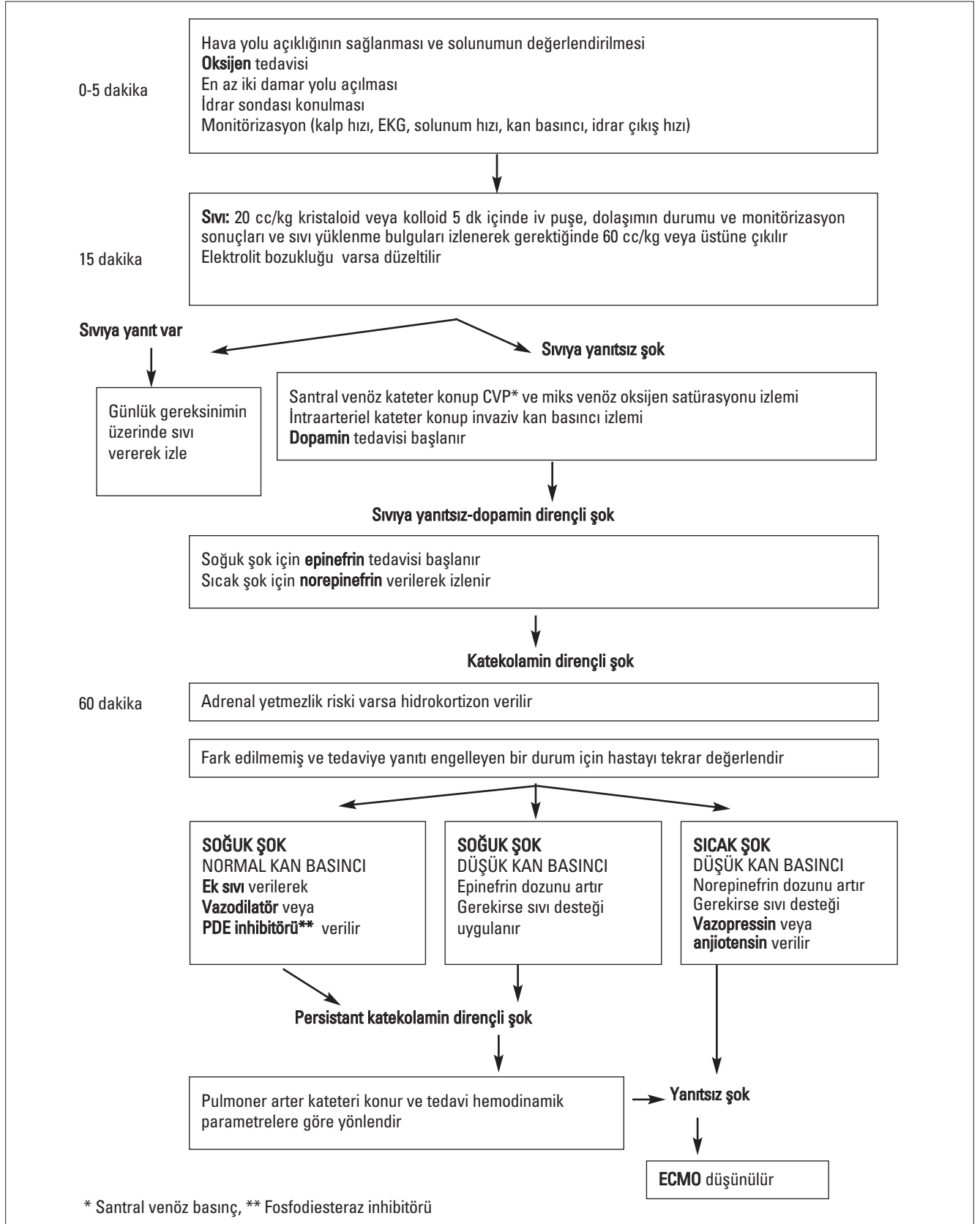
Vazodilatör etkili ilaçlar; Septik şok tedavisinde kullanılan vazodilatör etkili ilaçlar fosfodiesteraz inhibitörleri, nitroprussid ve nitroglicerindir. Nitroprussid ve nitroglicerinin yarı ömrü çok kısadır ve infüzyon durdurulduğunda etkileri hemen kaybolur. Vazodilatör ilaçlar dopamin ve epinefrin kullanımına rağmen şok durumu devam eden, kan basıncı normal hastalarda kullanılırlar (2,6). Tablo 2'de farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar verilmiştir (26).

Steroid tedavisi

Septik şokta rölatif adrenal yetmezlik geliştiği ve bununda sıvı ve katekolamin tedavisine yanıtız şok durumuna neden olduğu ile ilgili çalışmalar vardır (29). Sıvı ve katekolamin tedavisine yanıt vermeyen hipotansif, hipodinamik soğuk şokta hidrokortizon kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle daha önceden uzun süreli steroid kullanmakta olan, purpura fulminans tablosu bulunan, hipofiz veya adrenal bezi ile ilgili hastalığı bulunan sıvı ve katekolamin tedavisine yanıtız hipotansif, hipodinamik soğuk şokta, 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 (2,6,29).

Hematolojik Destek tedavileri

Hemoglobin konsantrasyonu; Hemoglobin konsantrasyonu oksijen taşıma kapasitesini belirleyen en önemli faktördür. Çocuğun kendi yaş grubuna göre ideal olan hemoglobin düzeyinin sağlanması mantıklı bir yaklaşımdır. Hemoglobin



Şekil 1. Septik Şok Tedavi Basamakları (21)

değerinin 10 mg/dL altına düşmesine izin verilmemeli ve gerekirse eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmalıdır (30).

Dissemine intravasküler koagülasyon; DİC'da taze donmuş plazma ve kriopresipitat tedavileri verilir. Heparin tromboz ve periferik gangrende önerilir. Aktive protein C (APC), Faktör V, Faktör VIII plazminojen aktivatör inhibitör 1'i inhibe ederek fibrinolitik aktiviteyi artırır. Bernard ve ark. tarafından yapılan (31) faz III çalışmasında sepsisli erişkin hastalara rekombinant insan APC 24 mg/kg/saat 4 gün süreyle verilmiş, 28.gün mortalite plasebo grubunda %30.8, tedavi grubunda %24.7 bulunmuş, fark istatistiksel olarak anlamlı bildirilmiştir. Çocukluk yaş grubunda septik şokta APC kullanımının yararlı olup olmadığı konusunda çalışmalar sürmektedir, henüz rutin olarak kullanımı için yeterli veri yoktur. Antitrombin-III (AT-III) konsantrasyonunun erişkin hastalarda DİC düzelmesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Ancak heparin alan hastalarda kanama riski olduğu için dikkatli olunması gerekmektedir.

Nötropenik olgulara granülosit transfüzyonu, G-CSF ya da GM-CSF tedavileri önerilmektedir (1,7,8).

Metabolik bozuklukların tedavisi

Hipoglisemi, hiperglisemi ve hipokalsemi; Sepsisli hastalarda elektrolit bozuklukların yakın izlemi ve düzeltilmesi gerekir.

Metabolik asidoz; Septik şokta laktik asit artışına bağlı olarak metabolik asidoz ortaya çıkar. Asidoz ancak etkin bir dolaşım sağlanarak düzeltilir. Asidozun bikarbonat verilerek düzeltilmesi ile ilgili fikir birliği yoktur. Bikarbonat verilmesi yararlı olabileceği gibi laktik asit düzeyini daha da artırarak zararlı olabilir (32). Ayrıca sepsisli hastalara ciddi metabolik asidoz varlığında sodyum bikarbonat verilmesinin düşünülmesi önerilmekle beraber, sodyum bikarbonat ile asidozun düzeltilmesinin hemodinami üzerinde olumlu bir etkisi gösterilememiştir (33).

Beslenme

Sepsiste katabolizma ve metabolizma hızı artmıştır. Enteral besleme barsak florasının korunmasında ve endotoksin translokasyonu önlenmesinde önemlidir. Erken enteral beslenme hipermetabolik yanıtı azaltır, mukozaya iyileşmesini artırır ve vücut kitlesini artırarak mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (34). Beslenmede dallı zincirli aminoasitlerin artırılıp, aromatik amino asitlerin azaltılması önerilmektedir. Enteral ala-

mayanlara parenteral tedavi uygulanmalıdır. Ağır strese bağlı gastrit ve peptik ülsera yönelik sukralfat önerilir.

Deneyisel ve diğer tedaviler

Yapılan çalışmalarda, sepsisli hastalarda TNF inhibitörleri, IL-1 inhibitörleri, bakterisidal permeabilite artırıcı faktör, antitrombin III ve endotoksin inhibitörü (HA-1A) kullanımının mortaliteyi azaltıcı etkileri gösterilememiştir (35, 36-38). Gram negatif sepsisli 2471 hastada yapılan çalışmada anti-endotoksin antikorunun mortaliteye etkisinin olmadığı bulunmuştur (39). Nitrik oksit inhibitörleri deneme aşamasındadır. Vücut dışında kanın bir membrandan geçirilerek oksijenizasyonu ve vücut dışına alınan kanın bir pompa aracılığı ile dolaşım geri verilmesi esasına dayanan bir tedavi biçimi olan ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) sıvı ve katekolamin tedavisine yanıt vermeyen hastalarda bazı merkezler tarafından kullanılmaktadır (2,6,21).

Intravenöz immün globulin; Neonatal sepsiste mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir, ancak çocuklarda mortaliteyi etkilemediği görülmüştür (1,40).

Ayrırcı Tanı

Sepsis, çocukluk döneminde birçok hastalıkla karışabilmektedir. Özellikle yenidoğanlarda viral enfeksiyonların (influenza, respiratuar sinsityal virus, enteroviruslar) klinik bulguları sepsise benzer. Konjestif kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalığı, metabolik hastalıklar, Kawasaki hastalığı, adrenal yetmezlik, diyabet, hepatit, invazyon, lösemi, lenfoma, intoksikasyon ve kollajen doku hastalıkları gibi hastalıklarla ayrırcı tanının yapılması gerekmektedir (1,5-8).

Korunma

Meningokoksemi ve *H influenzae tip B* enfeksiyonlu hastalarla yakın temasta bulunan kişilere profilaksi amacıyla rifampisin önerilir. Çocukluk döneminde sepsise neden olan etkenlerden, *H. influenzae tip B* ve pnömokok için geliştirilen konjuge aşılardan birçok ülkede rutin olarak yapılmaktadır. Konjuge meningokok aşısının adolesan dönemde ve endemik bölgeye seyahat eden kişilere yapılması önerilmektedir (1,7,8).

Tablo 2. Farmakolojik Tedavide Kullanılan İlaçlar (26).

İlaç	Etki yeri	Etki mekanizması	Kullanım dozu
Dopamin	Dopamin, β , α (yüksek dozda)	Kronotrop, İnotrop, Vazokonstriksiyon	5-10 μ g/kg/dk (inotrop) 10-20 μ g/kg/dk (vazopressör)
Dobutamin	β	Kronotrop, İnotrop, Vazodilatasyon	5-20 μ g/kg/dk
Epinefrin	β , α (yüksek dozda)	Kronotrop, İnotrop, Vazokonstriksiyon	0,1-0,3 μ g/kg/dk (inotrop) 0,3-2,0 μ g/kg/dk (vazopressör)
Norepinefrin	α , β	Vazokonstriksiyon, Kronotrop, İnotrop	0,05-1 μ g/kg/dk
Milrinon	Fosfodiesteraz inhibitörü	Kronotrop, İnotrop, Vazodilatasyon	Yükleme: 50-75 μ g/kg (10-60 dk) İnfüzyon 0,25-1 μ g/kg/dk
Vazopressin Terlipressin	V1 damar reseptörü	Vazokonstriksiyon	0,0003-0,002 μ g/kg/dk 0,1-0,3 mg/kg/doz, 6 saatte bir
Nitroprussid	Nitrik oksit, düz kas gevşemesi	Vazodilatasyon	0,05-8 μ g/kg/dk

Kaynaklar

1. Lebel M, Tapiero B. Bacteremia, Sepsis and Septic Shock. In: Jenson HB, Baltimore RS (eds). *Pediatric Infectious Diseases*, 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002. p.279-95.
2. Butt W. Septic shock. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 601-25.
3. Bone RC. Pathophysiology of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-69.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
5. Kaplan S. Bacteremia and septic shock. In: Long SL, Pickering LK, Prober GC (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease*, 2nd edition. New York, Churchill Livingstone; 2003.p.810-25.
6. Sparrow A, Willis F. Management of septic shock in childhood. *Emerg Med Austr* 2004; 16: 125-34.
7. Stormorken A, Powell KR. Sepsis and septic shock. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Text Book of Pediatrics* 17th edition. Philadelphia, Saunders; 2004.p.846-50.
8. Munford RS. Sepsis, severe sepsis and septic shock. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*, 6th edition. Philadelphia, Curcill Livingstone; 2005.p.906-26.
9. Dahmer MK, Randolph A, Vitalli S, Quasney MW. Genetic polymorphisms in sepsis. *Crit Care Med* 2005; 6: 61-73.
10. Kellum JA, Angus DC. Genetic variation and risk of sepsis. *Minerva Anestesiol* 2003; 69:245-53.
11. Goldstein B, Giroir B, Randolph A and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.
12. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyininckx F, Schetz M, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1359-67.
13. Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Neiteo M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: A comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:190-5.
14. Lopez AF, Cubells L, Garcia G, Pou F. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 895-903.
15. Gervais A, Galetto-Lacour A, Gueron T, et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis* 2001; 20: 507-11.
16. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis* 2003; 22: 438-42.
17. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte counts in children with lower respiratory infection. *Pediatr Infect Dis* 2003; 22: 963-7.
18. Doellner H, Arntzen KJ, Haereid PE, Aag S, Austgulen R. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J Pediatr* 1998; 132(2):295-9.
19. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, Pacifico L. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003; 49(1):60-8.
20. Pershad J, Myrers S, Ploumant C, Rosson C, Elam K, Wan J, Chin T. Bedside limited echocardiography the emergency physician is accurate during evaluation of critically ill patient. *Pediatrics* 2004; 114:667-71.
21. Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30:1365-78.
22. Ngo NT, Cao XT, 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; 32:204-13.
23. Sparrow A, Hedderley, Nadel S. Choice of fluid resuscitation of septic shock. *Emerg Med J* 2002; 19:114-6.
24. Wills B, Dung NM, Loan HaT, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:877-89.
25. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory septic shock. *Pediatrics* 1998; 102:19.
26. Tabbutt S. Heart failure in pediatric septic shock: Utilizing inotropic support. *Crit Care Med* 2001; 29:231-6.
27. Matok I, Vard A, Efrati O, Rubinshtein M, Vishne T, Leibovitch L, Adam M, Barzliay Z, Paret G. Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension due to septic shock in children. *Shock* 2005; 23:305-10.
28. Holmes CL, Walley KR. Vasopressin in the ICU. *Curr Opin Critical Care* 2004; 10:442-8
29. Pizarro CF, Eduardo JT, Damiani D, Carcill JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33: 855-9.
30. Maar SP. Emergency care in pediatric septic shock. *Pediatric Emergency Care* 2004; 20: 617-24.
31. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
32. Cariou A, Vinsonneau C, Dhainaut JF. Adjunctive therapies in sepsis: An evidence based review. *Crit Care Med* 2004; 32: 562-70.
33. American Academy of Pediatrics, American Heart Association. *Fluid therapy and medications for shock and cardiac arrest. PALS provider manual* 2002:127-53.
34. Briassoulis G, Zavras N, Hatzis T. Malnutrition, nutritional indices, and early enteral feeding in critically ill children. *Nutrition* 2001;17:548-57.
35. Kirch EA, Giroir BP. Improving the outcome of septic shock in children. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13:253-8.
36. Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. *International Sepsis Trial Study Group. Crit Care Med* 1996; 24(9):1431-40.
37. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(26):1697-702.
38. Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA* 1994; 271(23):1836-43.
39. McCloskey RV, Straube RC, Sanders C, Smith SM, Smith CR. Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CHES Trial Study Group. Ann Intern Med* 1994;121(1):1-5.
40. Parker MM, Hazelzet JA, Carcillo JA. Pediatric considerations. *Crit Care Med* 2004; 32: 591-4.