T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SEPSİS TANISI İLE İZLENEN ÇOCUK YOĞUN BAKIM HASTALARINDA NLRP-3 KASPAS-1, IL-18 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

SADULLAH TOPRAK

TIBBI BİYOKİMYA

Şanlıurfa
2025

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SEPSİS TANISI İLE İZLENEN ÇOCUK YOĞUN BAKIM HASTALARINDA NLRP-3 KASPAS-1, IL-18 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

SADULLAH TOPRAK

TIBBI BİYOKİMYA
Tez Danışmanı: Prof. Dr. İSMAİL KOYUNCU

Şanlıurfa
2025

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimine başladığım ilk günden itibaren bilimsel çalışmalarıma yardım ederek tezin hazırlanmasında emeği geçen, gerek bilimsel konularda gerekse manevi anlamda benden yardımını esirgemeyen, akademik gelişimimde beni her daim destekleyen kıymetli danışmanım Prof. Dr. İsmail KOYUNCU'ya,

Eğitimim boyunca birçok değerli katkı sunan Prof. Dr. Nihayet BAYRAKTAR, Uzm. Biyo. Özgür YÜKSEKDAĞ hocalarıma,

Çalışmamda bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her zaman bana destek olup motivasyonumu arttıran Dr. Öğr. Üyesi Murat ARI ve Dr. Öğr. Üyesi Hatice Feray ARI arkadaşlarıma,

Çalışmalarımı yapmamda yardımcı olan, güler yüzlerini ve samimiyetlerini esirgemeyen Harran Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

Desteğini her zaman hissettiğim ve koşulda yanımda olan, sevgisi ve sabrıyla bana güç veren, her yorulduğumda destekleyip kol kanat geren, tüm kalbimle sevdiğim eşim Ayşegül TOPRAK'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sadullah TOPRAK

2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET i
ABSTRACT ii
ŞEKİLLER DİZİNİ iii
ÇİZELGELER DİZİNİ iv
SİMGELER v
1. GİRİŞ 1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR 4
2.1. Sepsisin Tanımı ve Genel Özellikleri 4
2.2. Sepsisin Klinik Belirtileri ve Bulguları 6
2.3. Sepsisin Evreleri 7
2.4. Pediatrik Sepsisin Tanımı 7
2.5. Neonatal Dönem (Yenidoğan Sepsisi) 9
2.6. Sepsisin Çocuklardaki Etkileri 10
2.6.1. Kardiyovasküler Etkiler 10
2.6.2. Solunum Sistemi Üzerindeki Etkiler 11
2.6.3. Nörolojik Etkiler 11
2.6.4. Metabolik ve Endokrin Etkiler 11
2.6.5. Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkiler 11
2.6.6. Renal (Böbrek) ve Hepatik (Karaciğer) Etkiler 11
2.6.7. Gastrointestinal Sistem ve Beslenme Üzerindeki Etkiler 12
2.6.8. Uzun vadeli Etkiler 12
2.7. Sepsis Epidemiyolojisi 12
2.8. Sepsisin Patogenezi ve Fizyolojisi 15
2.9. Pediyatrik Sepsis Etiyolojisi 18
2.10. Laboratuvarda Sepsis Tanısı 19
2.10.1. Kan Kültürleri 19
2.10.2. Sepsis Tanısında Biyobelirteçlerin Rolü 20
2.10.3. Sepsiste NLRP-3'ün Rolü 22
2.10.4. Sepsiste Kaspas-1'in Rolü 24
2.10.5. Sepsiste IL-18'in Rolü 24
2.11. Pediatrik Sepsis Yönetimi 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
3.1. Kullanılan Araç Ve Gereçler 27
3.2. Etik Kurul İzni 27
3.3. Örneklerin Elde Edilmesi 28
3.4. Biyokimyasal Parametreler 28
3.4.1. NLRP-3 Seviyelerinin ELISA Kit Yöntemiyle Belirlenmesi 28
3.4.2. Kaspas-1 Seviyelerinin ELISA Kit Yöntemiyle Belirlenmesi 30
3.4.3. IL-8 Seviyelerinin ELISA Kit Yöntemiyle Belirlenmesi 32
3.5. İstatistiksel Analiz 34
4. BULGULAR 35
4.1. Hastaların Demografik Verileri 35
4.2. Hastaların Enfeksiyon Kaynaklarına Göre Üreme Durumları 35
4.3. Hastaların Klinik ve Yatış Özelliklerinin Değerlendirilmesi 36
4.4. Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi 37
4.5. Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi 40
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇLAR 50
7. ÖNERİLER 51
KAYNAKLAR 52
ÖZGEÇMİŞ 67

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SEPSİS TANISI İLE İZLENEN ÇOCUK YOĞUN BAKIM HASTALARINDA NLRP-3 KASPAS-1, IL-18 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

SADULLAH TOPRAK

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBI BİYOKİMYA

Tez Danışman: Prof. Dr. İSMAİL KOYUNCU
Yıl: 2025, Sayfa : 67

Vücut içerisinde gelişen ağır enfeksiyonun sonucu olarak bağışıklık sisteminin verdiği tepki ile organ ve dokularda bazı hasarlar ortaya çıkabilir. Tekli veya çoklu organ yetmezliklerinden ölüme kadar gidebilen bu ciddi tablosepsisve septik şok olarak ifade edilir. Konjenital metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, immun yetmezlikler, maligniteler, malnütrisyon gibi kronik hastalıkların yanı sıra immunsupressif ajan kullanımı, yaş, cinsiyet, ırk veya etnik grup gibi faktörler ağır sepsis insidansında rol oynayan klinik risk faktörleri olarak sıralanabilir. Çocukluk çağında sepsis kliniği çok daha sinsi ve hızla progresif giden bir süreç olarak görülmektedir.

Piroptoz, proinflamatuar programlanmış bir hücre ölümüdür. Apoptozdan farklı olarak enfeksiyon sırasında kaspas-1'in neden olduğu farklı bir hücre ölümü şeklidir. Piroptoz, membran bozulması ve belirgin bir inflamatuar yanıt ile sitoplazmik içeriğin salınması ile karakterize edilen hızlı bir şekilde meydana gelip ve sitokin fırtınasına neden olur. Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan uyaranları tanımlayan, kaspas-1 ve kaspas-4.5.11'in aktivasyonunu indükleyen ve hücre zarı bütünlüğünü bozacak olan gasdermin D'nin aktivasyonu ile sonuçlanıp ve hücre dışına IL-1β ve IL-18 gibi çeşitli sitokinlerin salınımı gibi çok sayıda pro-inflamatuar faktör salınımı ve inflamatuar yanıtları başlatarak bir sitokin fırtınasına yol açar.

Bu çalışmada, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde sepsis tanısı ile tedavi edilen 30 sepsisli hasta çocuk ve 30 sepsis tanısı olmayan çocuktan kan örneği alındı. Alınan örneklerdeki NLRP3, kaspas-1 ve IL-18 düzeyleri ELISA yöntemiyle incelendi. Çalışma sonucunda elde edilen datalar, sepsisli çocukların tanı ve tedavisinde bu parametrelerin kullanım potansiyelini ortaya çıkarmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: NLRP3, Kaspaz-1, IL-18, Sepsis, Pediatrik yoğun bakım

ABSTRACT

MASTER THESIS

INVESTİGATİON OF NLRP-3, CASPAS-1, IL-18 LEVELS IN PEDIATRIC INTENSIVA CARE PATİENTS FOLLOWED UP WITH SEPSIS DIAGNOSIS

SADULLAH TOPRAK

HARRAN UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE EDUCATION
MEDICAL BIOCHEMISTRY

Thesis Supervisor: Prof. Dr. İSMAİL KOYUNCU
Year: 2025, Page : 67

Due to the development of severe infection in the body, the immune system may cause some damage to organs and tissues due to its response. This serious condition, which can range from single or multiple organ failure to death, is called sepsis. In addition to chronic diseases such as congenital metabolic diseases, cardiovascular diseases, immune deficiencies, malignancies, malnutrition, factors such as immunosuppressive agent use, age, gender, race or ethnic group can be listed as clinical risk factors that play a role in the incidence of severe sepsis. In childhood, sepsis is seen as a much more insidious and rapidly progressive process.

Pyroptosis is a proinflammatory programmed cell death. Unlike apoptosis, it is a different form of cell death caused by caspase-1 during infection. Pyroptosis occurs rapidly, characterized by membrane disruption and the release of cytoplasmic content with a pronounced inflammatory response, and causes a cytokine storm. It results in the activation of gasdermin D, which identifies infectious and non-infectious stimuli, induces the activation of caspase-1 and caspase-4.5.11, and disrupts cell membrane integrity, and initiates inflammatory responses by releasing numerous pro-inflammatory factors such as IL-1 IL-1β and IL-18 outside the cell, leading to a cytokine storm.

In this study, Blood samples were taken from 30 children with sepsis and 30 children without sepsis who were treated with a diagnosis of sepsis in the Pediatric Intensive Care Unit of Şanlıurfa Education and Research Hospital. NLRP3, caspase-1 and IL-18 levels in the samples were examined by ELISA method. The data obtained as a result of the study revealed the potential of using these parameters in the diagnosis and treatment of children with sepsis.

KEYWORDS: NLRP3, Kaspaz-1, IL-18, Sepsis, Pediatric intensive care

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.64. NLRP 3, Kaspas-1, IL 18 ölçüm değerlerinin sepsis gelişimini predikte edebilme gücünün ROC analizi ile değerlendirilmesi 42

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Hastaların demografik özellikleri 35
Çizelge 4.1. Enfeksiyon kaynaklarına göre üreme durumları 35
Çizelge 4.1. Klinik ve yatış özelliklerinin değerlendirilmesi 36
Çizelge 4.1. Hastaların laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi 37
Çizelge 4.1. Sepsis olan ve olmayanlar arasında demografik, mikrobiyal üreme, klinik ve yatış özelliklerinin karşılaştırılması 38
Çizelge 4.1. Sepsis grubu ve kontrol grup arasında laboratuvar verilerinin karşılaştırılması 40
Çizelge 4.1. Sepsis varlığı olan ve olmayanlar arasında NLRP 3, Kaspas-1, IL 18 ölçüm değerlerinin karşılaştırılması 41
Çizelge 4.1. NLRP 3, Kaspas-1, IL 18 ölçüm değerlerinin sepsis gelişimini predikte edebilme gücünün ROC analizi ile değerlendirilmesi 42

SİMGELER

ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ARDS	Akut Solunum Sıkıntı Sendromu
CD-14	Cluster of Differentiation
CRP	C-Reaktif Protein
ÇYBÜ	Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
DIC	Dissemine İntravasküler Koagülopati
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMR	Erken Membran Rüptürü
ENS	Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis
GNS	Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis
GS-MS	Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
Hb	Hemoglobin
Htc	Hematokrit
ICCPS	Uluslararası Sepsis Pediatrik Konsensüs
IL-18	İnterlökin-18
IL-1β	İnterlökin-1beta
IL-6	İnterlökin-6
IMV	Invaziv Mekanik Ventilasyon
IPSSC	Uluslararası Pediatrik Sepsis Konsensüs Konferansı
NIV	Non-Invaziv Mekanik Ventilasyon
NLRP-3	NOD-Like Receptor Pyrin Domain-Conatining 3
PRISM III	Pediatric Risk of Mortality III
PSS	Phoenix Sepsis Skorlaması
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SIRS	Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
SOFA	Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
TLR4	Toll Like Reseptr-4
TNFα	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
WBC	White Blood Cell
YANKOT	Yüksek Akımla Nazal Kanülle Oksijen Tedavisi

1. GİRİŞ

Sepsis, insan vücudunda birçok sistemi olumsuz yönde etkileyen, hemodinamik değişimlere neden olan, enfeksiyonlara karşı konak savunma yanıtının kontrolsüz ve düzensiz bir şekilde aktive olması sonucunda gelişen yaşamı tehdit eden yaygın sistemik bir durumdur. Bu tablo, çoklu organ disfonksiyonu ve organ yetmezliğine kadar ilerleyebilen ciddi seyirli bir hastalık olup, hemodinamik bozukluklar ve immün yanıtın disregülasyonu ile karakterizedir. Tedavideki güncel gelişmelere rağmen mortalitesi hâlâ oldukça yüksek seviyelerdedir. 2000'li yıllarda dünyada her yıl yaklaşık 750.000 insanın yaşamını etkileyen, bunların dörtte birinin ölümüne neden olan ve insidansı giderek artan bir sağlık problemi olarak bildirilmektedir (Angus vd., 2001). Günümüzde ise Dünya genelinde her yıl yaklaşık 48–50 milyon sepsis vakası görülmekte, 11 milyon civarında ölüm meydana gelmektedir. Bu durum, her beş ölümden birinin sepsis kaynaklı olduğu anlamına gelmektedir. Yenidoğanlar, yaşlı bireyler, kronik hastalığı bulunanlar (örneğin diyabet, kanser, HIV/AIDS) ve düşük gelirli ülkelerde yaşayan kişiler sepsis açısından daha yüksek risk altındadır (Rud vd., 2020).

Sepsis, aynı zamanda çocuklarda da görülen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle sepsis ve benzeri sendromların tanımını iyi bilmek, erken dönemde tanıyabilmek ve uygun tedaviyi hızlı bir şekilde başlatmak büyük önem taşımaktadır. Çocuk hastalarda sepsis tanısı, yaşa özgü fizyolojik farklılıklar, immün sistemin olgunlaşma düzeyi ve klinik belirtilerin nonspesifik olması nedeniyle yetişkinlere göre daha zordur. Sepsis tanısı, klinik belirtiler ile laboratuvar testlerinin birlikte değerlendirilmesi sonucunda konulmaktadır (Yorgancı vd., 2005). Enfeksiyon geliştiğinde hızlı müdahale edilmemesi durumunda sepsis ve buna bağlı olarak çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Sepsiste, akut miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler olaylarda olduğu gibi, erken dönemde hızlı ve etkin tedavi sürecinin başlatılması prognozu iyileştirmek ve mortaliteyi azaltmak açısından kritik öneme sahiptir (Bone vd., 1992; Levy vd., 2003). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre çocuk ölümlerinin yaklaşık %80'inin sepsis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Born vd., 2021). Bu oranın yüksekliği, riskli hastaların erken dönemde tanınmasını, hastalığın doğru sınıflandırılmasını, yaygın patojenlerin belirlenmesini ve buna uygun tedavi protokollerinin uygulanmasını zorunlu kılmaktadır (Bryce vd., 2005). Erken tanı ve etkin tedavi, mortalitenin azaltılmasında en önemli basamaklardan biridir. Bu nedenle özellikle çocukluk çağında sepsis farkındalığının artırılması amacıyla hem ulusal hem de kurumsal düzeyde eğitim faaliyetlerinin artırılması önerilmektedir (De Souza vd., 2024).

Sepsis, çocuklarda çoklu organ yetmezliği, kardiyovasküler instabilite, solunum sıkıntısı, metabolik bozukluklar ve nörolojik komplikasyonlar gibi birçok ciddi sonuca yol açabilir. Bağışıklık sisteminin aşırı yanıt vermesi inflamatuvar süreçleri tetikleyerek doku hasarına neden olabilir. Uzun vadede ise büyüme ve gelişme geriliği, bilişsel fonksiyonlarda azalma ve kronik sağlık sorunları gibi etkiler görülebilir. Bunun yanı sıra, sepsis ile kanser arasındaki ilişki de klinik pratikte önemli bir konu olarak dikkat çekmektedir. Obezite, kronik düşük dereceli inflamasyona yol açarak bağışıklık sisteminde disfonksiyon oluşturur ve bu durum bireyleri enfeksiyonlara ve sepsise karşı daha savunmasız hale getirir. Obezite ve sepsis arasındaki ilişki, artan obezite prevalansı ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle son yıllarda yoğun olarak araştırılmaktadır. Obez bireylerde bozulmuş bağışıklık yanıtı ve artmış intestinal geçirgenlik, mikrobiyal translokasyon riskini artırarak sepsis gelişimini kolaylaştırabilir (Keskin vd., 2023).

Sepsis ile SARS-CoV-2 (COVID-19) enfeksiyonu arasında da güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki hem klinik seyir hem de immünolojik mekanizmalar düzeyinde dikkat çekicidir. COVID-19'un ağır formlarında, aşırı immün yanıt ("sitokin fırtınası") nedeniyle çoklu organ yetmezliği gelişebilir; bu durum klasik bakteriyel sepsisle benzer şekilde değerlendirilmektedir. Özellikle yaşlı ve komorbid hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası gelişen hipoksi, inflamasyon ve dolaşım bozuklukları sepsisin klinik kriterlerini karşılayabilir (Keskin vd., 2021).

Kanser, hücre büyüme ve bölünmesinin normal biyolojik kontrol mekanizmalarının bozulması sonucu oluşan, kontrolsüz proliferasyon ile karakterize bir hastalık grubudur (Arı vd., 2017). Kanser hastaları sepsis açısından yüksek risk altındadır. Sepsis ve kanser arasındaki ilişki yalnızca bir komplikasyon ilişkisi değil; aynı zamanda bağışıklık sistemi, inflamasyon ve hücresel yanıtlar üzerinden çift yönlü etkileşim içeren karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle erken tanı ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır (Weiss vd., 2020). İnflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılabilecek çok sayıda laboratuvar parametresi mevcut olmakla birlikte, kritik düzeyde hasta takibini sağlayan ve klinik durumu ağır olan hastalarda tedavi yanıtını güvenilir biçimde değerlendirebilen parametre sayısı oldukça sınırlıdır (Dellinger vd., 2012).

Bu çalışmada, Kasım 2022–Ocak 2023 tarihleri arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatırılarak izlenen ve sepsis tanısı almış çocuk hastalarda NLRP3, kaspaz-1 ve IL-18 düzeyleri değerlendirilmiş; bu biyobelirteçler arasındaki ilişkilerin

tanı ve hastalık takibi açısından potansiyel klinik değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Sepsisin Tanımı ve Genel Özellikleri

Sepsis tanımının ve buna ilişkin klinik semptomların daha net bir şekilde ortaya konulması amacıyla, 1991 yılında Amerikan Yoğun Bakım Derneği (SCCM) ile Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Birliği (ACCP) öncülüğünde, uluslararası düzeyde kabul görecek bir tanım geliştirmek üzere küresel bir konsensüs toplantısı düzenlenmiştir. Bu toplantı sonucunda, 1992 yılında ilk konsensüs bildirisi yayımlanmış ve bu bildiride "Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS)" kavramı tanımlanarak, enfeksiyon varlığına bağlı olmaksızın gelişen sistemik inflamatuar yanıtı tanımlamak üzere literatüre kazandırılmıştır (Bone vd., 1992; Levy vd., 2003). Sepsis, enfeksiyon varlığı ile birlikte sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) kriterlerinin karşılandığı klinik tablo olarak tanımlanmıştır. Şiddetli sepsis ise, enfeksiyona bağlı gelişen akut organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon gibi komplikasyonlarla seyreden sepsis durumu olarak ifade edilmiştir. Septik şok ise, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen persiste eden hipotansiyonun (sistolik arter basıncının 90 mmHg'nin altında veya ortalama arter basıncının 60 mmHg'nin altında olması) eşlik ettiği, diğer hipotansiyon nedenlerinin dışlandığı, belirgin dolaşım yetmezliği ve doku perfüzyon bozukluğu ile karakterize klinik bir durum olarak tanımlanmıştır (Bone vd., 1992; Pierrakos vd., 2010).

Bu tanımlamalar, dünya genelinde birçok klinisyen ve akademisyen tarafından geniş ölçüde kabul görmüştür. Ancak bazı araştırmacılar, SIRS kriterlerinin özgüllükten yoksun olması, klinik yelpazeyi çok geniş bir şekilde kapsaması ve hastalık prognozunu öngörmede yetersiz kalması nedeniyle bu kriterlerin sınırlılık taşıdığını ifade etmişlerdir (Weiss vd., 2012). Ayrıca söz konusu kriterler, sepsis sırasında düzeylerinin arttığı bilinen interlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin gibi biyokimyasal belirteçler ile diğer akut faz reaktanlarını tanı sürecine dahil etmemesi nedeniyle eleştirilmiştir. Bu durum, sepsisin immünolojik ve biyokimyasal yönlerini yansıtmada yetersizlik oluşturmuştur. Önceden yapılmış olan tanımlamalar 2001 senesinde tekrar değerlendirildi. Bu doğrultuda, hastalığın kompleks patofizyolojisini daha iyi yansıtan ve klinik yönetimi kolaylaştırmayı amaçlayan daha kapsamlı ve duyarlı tanımlamalar geliştirilmiştir (Dellinger vd., 2013). Tüm bu tanımlamaların geliştirilmesine rağmen, konferansa katılan bilim insanları, sepsis tanısında tek bir laboratuvar testi ya da klinik parametrenin, yeterli düzeyde özgüllük ve duyarlılığa sahip olmadığını en başından itibaren kabul etmişlerdir. Bu durum, sepsisin tanı sürecinde multidisipliner bir yaklaşım ve çoklu parametrelerin birlikte

değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Daha sonra, uluslararası sepsis uzmanlarından oluşan bir komite tarafından, düzenli olarak güncellenen "Sepsiste Sağkalım Kampanyası" kapsamında, 2004 yılında sepsis ve ilişkili komplikasyonlara yönelik kanıta dayalı klinik uygulama kılavuzu yayımlanmıştır. Bu kılavuz, sepsis yönetiminde standartların belirlenmesi ve klinik uygulamaların iyileştirilmesi amacıyla önemli bir referans kaynağı olmuştur (Dellinger vd., 2013). Sepsis, vücudun bir enfeksiyona karşı aşırı ve kontrolsüz bir yanıt vermesi sonucu meydana, çoklu organ yetmezliğine ve hatta ölüme kadar sebebiyet veren ciddi bir klinik durum olarak tanımlandı. Bağışıklık sisteminin enfeksiyona verdiği aşırı yanıt, sistemik inflamasyona ve organ fonksiyonlarında bozulmalara neden olur. Sepsiste risk faktörleri, bakteriyel, viral, fungal ve parazitik enfeksiyonlar, hastane kökenli enfeksiyonlar, bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar, yeni doğanlar, yaşlılar ve kronik hastalığı olan bireyler olarak sayılabilir. Pediatrik sepsis kriterleri SIRS kavramını da içerecek şekilde 2005 yılında Uluslararası Pediatrik Sepsis Konsensüs Konferansı (IPSCC) tarafından yayınlanmış ve sepsis, SIRS varlığında şüpheli veya doğrulanmış enfeksiyon olarak tanımlanmıştır (Menon vd., 2020; Menon vd., 2021). Bu kriterler rutin olarak günlük uygulamada yaygın olarak kullanılsa da endişe verici bazı sınırlamaları vardı. Sepsis yükünün en yüksek olduğu, sınırlı kaynaklı ortamlarda bu kriterlerin uygulanabilirliğinde zorluklara yol açması ve hasta başı uygulamalarındaki değişkenlik gibi durumların da tanıda gecikmeye yol açması ve en kötü sonuçlar açısından en büyük risk altında olan hastaların belirlenememesi yer almaktaydı (Dünser vd., 2012). Bu IPSCC sınırlamaları diğer tanımların araştırılmasına neden olmuştur. Bu nedenle 2016 yılında yetişkin yoğun bakım uzmanları SIRS kriterleri yerine yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonuna dayalı bir tanımlamalar yapmışlardır (Luregn vd., 2024). Sepsis-3 görev gücü skorlamaları iki yüksek gelirli ülkede yaklaşık 150.000 yetişkin hastadan alınan verileri analiz etmiş ve sepsisin enfeksiyonlara düzensiz yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonunun da tanımlanması gerektiği sonucuna varmışlardır. Bu nedenle sepsisi enfeksiyon şüphesi olan hastalarda Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) puanında en az 2 puanlık bir artış olan skorlama sistemi kullanarak tanımlanmasını önermişlerdir (Singer vd., 2016). SOFA da pediatrik verilerle geliştirilmediği için çocuklarda uyarlanabilirliği belirli değildir. Pediatrik sepsis konusunda yeni kriter arayışları yıllardır sürmekte olup en son 6 kıtadan ve 35 uzman ekipten oluşan SCCM liderliğinde bir ekip bu kriterleri oluşturabilmek için 2019 yılı itibari ile araştırmalar yapmıştır. Bu araştırmaların sonucu Ocak 2024'te en güncel Phoenix Sepsis Skorlaması (PSS) yayınlanmıştır (Schlapbach vd., 2024). 2.835 klinisyenin sepsis tanımı algıları hakkında yapılan küresel bir anketten ve sistematik bir inceleme ile metaanalizden elde edilen veriler son adımın oluşmasını sağlamıştır

(Horak vd., 2019). Son olarak, çok merkezli bir retrospektif kohort çalışması olarak, veri odaklı bir türetme ve doğrulama çalışması yürütülmüş ve görev gücünün tüm üyelerinin kriterleri gözden geçirdiği, tartıştığı ve oyladığı modifiye Delphi konsensüs süreci ile sonuçlandırılmıştır. Veri seti, hem yüksek gelirli ülkelerdeki (HICs) hem de düşük-orta gelirli ülkelerdeki (LMICs) 10 sağlık sisteminden 172.984 pediatrik karşılaşmayı içerdiği için sağlamlığı açısından takdir edilmelidir. PSS hesaplanmasında solunum, kardiyovasküler, koagülasyon ve nörolojik değişkenli dört organ sistemi modeli geliştirilmiştir. Sepsis, enfeksiyon şüphesi olan çocuklarda en az 2 puanlık bir PSS ile tanımlanmaktadır. Pediatrik septik şok ise PSS'de en az 1 kardiyovasküler puana sahip sepsisli çocuklar olarak tanımlanmaktadır. Solunum disfonksiyonu için PaO2/FiO2 veya SpO2/FiO2, nörolojik disfonksiyon için Glasgow Koma Ölçeği puanı ve kardiyovasküler disfonksiyon için inotropların kullanımı gibi değişkenler belirlenmiştir. Tüm bu nedenler PSS hastaları hem klinik hem de laboratuvar yönden kapsamlı şekilde değerlendiren en güncel sepsis tanımlamasıdır (Schlapbach vd., 2024).

2.2. Sepsisin Klinik Belirtileri ve Bulguları

Sepsis, vücudun enfeksiyona karşı verdiği aşırı ve düzensiz bağışıklık yanıtı sonucu ortaya çıkan, çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyebilen ciddi bir klinik tablodur (Srdić vd., 2024). Sepsisin klinik belirtileri ve bulguları hastanın genel durumuna, altta yatan enfeksiyonun türüne ve şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Sepsisin temel klinik bulguları; ateş veya hipotermi, hızlı solunum (taşipne), hızlı kalp atışı (taşikardi), kan basıncında düşüş (hipotansiyon) ve buna bağlı şok gelişimi, mental durum değişiklikleri, ciltte solukluk, morarma veya soğukluk, idrar miktarında azalma (oligüri) ve böbrek yetmezliği olarak sıralanabilir (Liu vd., 2021; Cawcutt vd., 2014).

Hipotansiyon, ilerleyen sepsis tablosunda belirginleşerek septik şoka dönüşebilir. Ayrıca laboratuvar bulgularında lökositoz veya lökopeni, artmış C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin seviyeleri, metabolik asidoz ve organ fonksiyon bozukluğuna işaret eden biyokimyasal değişiklikler gözlenebilir. Sepsisin erken dönemde tanınması ve uygun tedavi yaklaşımlarının hızlı bir şekilde başlatılması, mortalite ve morbiditenin azalmasında önemli bir rol oynar (Uffen vd., 2021).

2.3. Sepsisin Evreleri

Sepsisin evreleri, hastalığın ciddiyetine göre üç ana aşamada incelenir. İlk aşama erken evredir. Bu aşamada, vücut enfeksiyona karşı anormal bir bağışıklık yanıtı göstererek sistemik inflamasyona neden olur. Enfeksiyonun kaynağı belirli olabilir (solunumsal, idrar yolu, santral sinir sistemi vb.) veya bilinmeyebilir. Bu aşamada titreme, üşüme, halsizlik gibi durumlar görülebilir.

İkinci aşama olan ağır sepsiste, eğer sepsis tedavi edilmezse veya vücut enfeksiyonla baş edemezse dekompanzasyon olur ve organ disfonksiyonu gelişir. Bu aşamada, inflamasyonun kontrolsüz hale gelmesi nedeniyle organ yetmezliği riski artar, bilinç bulanıklığı gelişebilir. Ağır sepsis, çoklu organ yetmezliğinin başlangıcıdır ve acil yoğun bakım tedavisi gerektirir. Tedavi edilmezse hasta septik şoka ilerleyebilir.

Üçüncü aşama olan septik şokta (kritik evre), tedaviye yanıt vermeyen, hayatı tehdit eden dolaşım yetmezliği ve organ fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Hastanın kan basıncı sıvı tedavisine rağmen düşük kalır ve organlara yeterli oksijen ulaşamaz. Bu aşamada çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Septik şok, ölüm oranının en yüksek olduğu aşamadır ve yoğun bakım müdahalelerine ihtiyaç duyulur (Goldstein vd., 2005).

2.4. Pediatrik Sepsisin Tanımı

Pediatrik sepsis, enfeksiyon varlığı veya şüphesiyle birlikte, çocuğun bağışıklık sisteminin enfeksiyona karşı verdiği yanıtta oluşan düzensizlik sonucu hayati organlarda disfonksiyon, hipoperfüzyon ya da hipotansiyon gelişmesiyle karakterize edilen, yaşamı tehdit eden sistemik bir klinik tablodur. Sepsis tanımı erişkinlerde Sepsis-3 kriterleriyle netleştirilmiş olsa da, çocuk hastalar için tek tip bir tanım geliştirilmesi daha karmaşıktır. Bu durumun temel nedeni, çocukların yaş gruplarına göre gösterdiği fizyolojik farklılıklar, vital bulgulardaki geniş varyasyonlar ve immün sistemin gelişimsel özellikleridir.

Uluslararası Pediatrik Sepsis Konsensüs Konferansı (ICCPS) kapsamında, küçük revizyonlar yapılarak SIRS kriterleri, temel olarak erişkin tanımlarına dayandırılmış ve pediatrik popülasyona uyarlanarak yeniden yapılandırılmıştır. Bu yaklaşım, çocukluk çağı sepsisinin tanısında standardizasyon sağlama amacı taşımıştır (Schlapbach vd., 2024). Bu yaklaşımın temel amacı, pediatrik sepsisin erken evrede tanınmasını sağlamak ve komplike sepsis tablosuna ilerlemeden önce gerekli acil müdahalelerin zamanında uygulanabilmesine olanak tanımaktı. Pediatrik

gruba özgü sepsis tanımlamalarının geliştirilmesi, güncel pediatrik yoğun bakım uygulamalarının standardize edilmesi ve erken tanı ile tedaviye yönelik kılavuzların oluşturulması, özellikle gelişmiş ülkelerde sepsisle ilişkili pediatrik mortalite oranlarının belirgin şekilde azalmasına katkı sağlamıştır.

Aşağıda, SIRS ve pediatrik sepsis için uluslararası konsensüs doğrultusunda tanımlanmış kriterler sunulmaktadır. Bu tanımlar, klinik uygulamalarda tanı sürecini standartlaştırmak ve pediatrik hasta yönetimini kolaylaştırmak amacıyla oluşturulmuştur (Angus vd., 2006).

SIRS, aşağıda sıralanan kriterlerden en az ikisini bulunduran ve bu parametrelerden en az birinin anormal lökosit sayısı veya anormal vücut ısısı olduğu, vücudun uyaranlara karşı verdiği cevaptır:

38.5 °C'nin üzerinde seyreden (hipertermi) veya <36 °C'nin altında (hipotermi) olarak tanımlanan anormal vücut ısısı

Anormal kalp atış hızı: İlaç kullanımı veya herhangi bir dış uyaran olmadığında normal sınırların iki standart sapma üstünde kalp atım hızı veya bir yaşından küçük çocuklarda ilaç kullanımı, beta bloker ilaç grubunun kullanımı ve kalp hastalığı gibi durumlarla ilişkisi olmayan bradikardi

Takipne: Solunum sayısının yaş açısından normal olan sınırların iki standart sapma üstünde veya pCO_2 < 32 mm/Hg olması

Anormal lökosit sayısı: Yaş olarak bakıldığında, lökosit sayısının normal değerlerin üzerinde veya altında seyretmesi; immatür nötrofillerin >%10 olması

Enfeksiyon ile ilgili olarak şüpheli ya da kanıtlanmış (pozitif kültür, moleküler yöntemler ve doku örnekleri vb.) sepsis veya laboratuvar, radyolojik ve fizik muayene bulgularıyla ilişkili yüksek derecede klinik şüphe olmalıdır.

Sepsis, şüpheli veya doğrulanmış bakteri, virüs ya da mantar kaynaklı enfeksiyona bağlı olarak gelişen SIRS tablosu olarak tanımlanmaktadır. Şiddetli sepsis, sepsise eşlik eden organ hipoperfüzyonu (örneğin oligüri, laktat düzeyinde artış, uzamış kapiller dolum süresi, mental durumda bozulma), akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), dissemine intravasküler koagülopati (DIC), akut böbrek yetmezliği (ABY) gibi en az iki veya daha fazla organ disfonksiyonunun eşlik ettiği klinik durumu ifade etmektedir.

Septik şok, yeterli sıvı replasmanına rağmen persiste eden refrakter hipotansiyonun yanı sıra doku hipoperfüzyonu bulgularının eşlik ettiği, sepsis tablosunun en ağır klinik formu olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, hemodinamik instabilite ve çoklu organ yetmezliği riski ile yüksek mortalite oranlarına sahip, acil müdahale gerektiren kritik bir klinik durumu temsil eder (Tallur vd., 2000; Aneja vd., 2011; Pierrakos vd., 2010).

Ancak daha önceden de bahsedildiği gibi, 2024 yılı itibarıyla pediatrik sepsis tanımı için SIRS kriterleri yerine Phoenix Sepsis Skorlaması (PSS) kullanılmaya başlanmıştır.

Phoenix Sepsis Skorlaması hesaplanmasında; solunum, kardiyovasküler, koagülasyon ve nörolojik değişkenliği içeren dört organ sistemi modeli geliştirilmiştir. Sepsis, enfeksiyon şüphesi olan çocuklarda en az 2 puanlık bir PSS ile tanımlanmaktadır. Pediatrik septik şok ise PSS'de en az 1 kardiyovasküler puana sahip sepsisli çocuklar olarak tanımlanmaktadır. Solunum disfonksiyonu için PaO_2/FiO_2 veya SpO_2/FiO_2, nörolojik disfonksiyon için Glasgow Koma Ölçeği puanı ve kardiyovasküler disfonksiyon için inotrop kullanımı gibi değişkenler belirlenmiştir.

Tüm bu nedenlerle PSS, hastaları hem klinik hem de laboratuvar yönünden kapsamlı şekilde değerlendiren, en güncel sepsis tanımlamasıdır (Schlapbach vd., 2024; Sanchez-Pinto vd., 2024).

2.5. Neonatal Dönem (Yenidoğan Sepsisi)

Pediatrik sepsis, çocukların büyüyen organizmalara sahip olmaları ve gelişim süreci boyunca immün sistemlerinin farklılaşması nedeniyle çeşitli yaş gruplarına ayrılarak değerlendirilmektedir. Bu gruplardan biri olan neonatal sepsis, doğumdan sonraki ilk 28 gün içerisinde ortaya çıkan, yenidoğan dönemine özgü bağışıklık yanıtı ile karakterize ve sistemik enfeksiyona bağlı gelişen klinik bir tablodur. Neonatal sepsis, enfeksiyonun başlangıç zamanına göre erken başlangıçlı neonatal sepsis (ENS) ve geç başlangıçlı neonatal sepsis (GNS) olmak üzere iki alt grupta incelenmektedir. ENS genellikle doğumdan sonraki ilk 72 saat içinde gelişirken, GNS 72 saatten sonra ortaya çıkmaktadır.

ENS'nin çoğunlukla annenin doğum öncesi veya doğum sırasındaki enfeksiyonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. ENS ile ilişkili risk faktörleri arasında düşük doğum ağırlığı (<2.5 kg), erken doğum, doğum öncesi iki hafta içinde

annede ateşli hastalık öyküsü, doğum sırasında üçten fazla vajinal muayene yapılmış olması, kötü kokulu veya mekonyumla lekeli amniyotik sıvı, plasental enfeksiyon, doğumdan 24 saatten önce gerçekleşen erken membran rüptürü (EMR), perinatal asfiksi ve gebelikte B grubu streptokok enfeksiyonu öyküsü yer almaktadır (Aneja vd., 2011).

GNS ise genellikle doğum sonrasında gelişen çevresel faktörlere bağlı enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bu dönemdeki başlıca enfeksiyon kaynakları, hastane ortamında gelişen nozokomiyal enfeksiyonlardır. GNS riskini artıran faktörler arasında invaziv girişimlerin uygulanması, enfeksiyon kontrol önlemlerine rağmen meydana gelen kontaminasyon, pediatrik veya yenidoğan yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatış ve perinatal dönemde uygulanan sıvı tedavileri yer almaktadır. Bu faktörler, özellikle immün sistemi henüz tam gelişmemiş pediatrik hastalarda enfeksiyon gelişme olasılığını belirgin biçimde artırmaktadır (Aneja vd., 2011; Pierrakos vd., 2010).

2.6. Sepsisin Çocuklardaki Etkileri

Pediatrik sepsis, çocuklarda bir enfeksiyona karşı bağışıklık sisteminin verdiği yanıtın kontrolsüz hale gelerek organlara zarar verdiği ciddi ve acil bir klinik tablodur. Çoğu zaman başlangıçta fark edilmesi zordur, ancak hızlı tanı ve tedavi ile yaşam kurtarıcı müdahaleler mümkün olur. Sepsis, çocuklarda hızla ilerleyebilen ve erken müdahale edilmezse yaşamı tehdit eden bir durumdur. Bu nedenle erken tanı, hızlı tedavi ve uygun destekleyici bakım, sepsisin etkilerini en aza indirmek için hayati öneme sahiptir.

Sepsis, çocuklarda ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen sistemik bir enfeksiyon yanıtıdır. Bağışıklık sisteminin enfeksiyona aşırı tepki vermesi sonucu, tüm vücutta yaygın inflamasyon gelişir ve bu durum çeşitli organ sistemlerini etkileyerek ağır komplikasyonlara neden olabilir. Çocuklarda sepsisin başlıca etkileri şu şekildedir (Wilkinson vd., 1987; Graciano vd., 2005).

2.6.1. Kardiyovasküler Etkiler

Sepsis, damar genişlemesine (vazodilatasyon) ve/veya damarlarda daralma (vazokonstrüksiyon) ile kan basıncının düşmesine (hipotansiyon) neden olarak dolaşım sistemini olumsuz şekilde etkiler. Bu durum, organlara yeterli kan ve oksijen ulaşamamasına (hipoperfüzyon) sebep olarak çoklu organ yetmezliğine yol açabilir. Ayrıca, septik şok gelişirse primer miyokart etkilenmesine bağlı olarak da kalp yetmezliği riski artar (Babu vd., 2023).

2.6.2. Solunum Sistemi Üzerindeki Etkiler

Sepsisli çocuklarda ARDS gelişebilir. Akciğerlerde sıvı birikmesi ve gaz değişiminde bozulma meydana gelir. Bu durum da solunum yetmezliğine yol açabilir. Artmış metabolizma hızı, artmış enerji gereksinimi ve oksijen ihtiyacının da artması sebebiyle, solunum iş gücünü azaltmak amacıyla mekanik ventilasyon ihtiyacı doğabilir (Aykaç vd., 2019).

2.6.3. Nörolojik Etkiler

Sepsis, beyin fonksiyonlarını da etkileyerek ensefalopatiye neden olabilir. Ensefalopati, beyni etkileyen herhangi bir durum ya da hastalığın beynin çalışma şeklinde meydana getirdiği sorun için ifade edilen bir terimdir. Sepsis gelişen çocuklarda, aynı zamanda bilinç değişiklikleri, ajitasyon, konfüzyon ve nöbetler görülebilir. Ağır vakalarda kalıcı nörolojik hasarlar meydana gelebilir (Giordano vd., 2022).

2.6.4. Metabolik ve Endokrin Etkiler

Sepsis sırasında vücutta ciddi metabolik dengesizlikler ortaya çıkabilir. Hipoglisemi veya hiperglisemi, asit-baz dengesinde bozulmalar, laktik asidoz ve elektrolit düzensizlikleri görülebilir. Ayrıca, böbrek üstü bezlerinin yetersiz çalışması nedeniyle kortizol seviyelerinde değişimler sonucu sekonder adrenal yetmezlik tablosu da yaşanabilir (Ingels vd., 2018).

2.6.5. Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkiler

Sepsis sırasında bağışıklık sistemi aşırı şekilde uyarılır, ancak süreç ilerledikçe bağışıklık yanıtı baskılanabilir. Öncelikle bir artmış sitokin fırtınası görülür, ardından stabilizasyon fazında organizma yeni gelişecek enfeksiyonlara açıktır. Bu durum, fırsatçı enfeksiyonların ve sekonder bakteriyel veya fungal enfeksiyonların gelişmesine neden olabilir (Muszynski vd., 2018)

2.6.6. Renal (Böbrek) ve Hepatik (Karaciğer) Etkiler

Sepsis ve septik şok gelişen hastalarda hipotansiyon, hipoperfüzyon ve toksik maddelerin birikimi nedeniyle akut böbrek yetmezliği gelişebilir. İdrar çıkışında azalma (oligüri) ve sıvı-elektrolit dengesizlikleri ortaya çıkabilir. Karaciğer fonksiyonları da etkilenerek sarılık (hiperbilirubinemi) ve koagülopati (kan pıhtılaşma bozuklukları) görülebilir (Shalaby vd., 2024).

2.6.7. Gastrointestinal Sistem ve Beslenme Üzerindeki Etkiler

Bağırsak geçirgenliğinin artması nedeniyle bağırsak bakterileri dolaşıma karışabilir. Buna bakteriyemi ismi verilir. Sepsisli çocuklarda bağırsak hareketlerinde azalma ve ileus, beslenme intoleransı, mide-bağırsak kanamaları ve özellikle yenidoğan döneminde nekrotizan enterokolit gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (Kirk vd., 2021).

2.6.8. Uzun vadeli Etkiler

Sepsisten kurtulan çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği, bilişsel fonksiyon kayıpları, öğrenme güçlükleri ve uzun süreli bağışıklık sistemi zayıflığı gibi kalıcı etkiler görülebilir. Ayrıca, sık hastalanma riski ve kronik sağlık sorunlarına yatkınlık artabilir (Babu vd., 2023; Graciano vd., 2005; Weiss vd., 2015).

2.7. Sepsis Epidemiyolojisi

Sepsis, tüm dünyada çocuk ve erişkin ölümlerinin öne çıkan nedenlerinden biri olup; küresel düzeyde halk sağlığı açısından ciddi bir yük oluşturan, yaygın ancak sıklıkla yeterince raporlanmayan bir klinik tablodur. Yoğun bakım ünitelerinde en sık karşılaşılan problemlerden biri olup, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda, yaşlılarda ve kronik hastalığı olan bireylerde daha sık görülmekte olduğu için dünya genelinde yıllık yaklaşık 49 milyon sepsis vakası olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca sepsis nedeniyle dünya genelinde yaklaşık 11 milyon ölüm gerçekleşmektedir (Weiss, 2012; Hartman, 2013).

Aşılama programlarının yaygınlaşması, etkili antibiyotik tedavilerinin uygulanması ve gelişmiş yoğun bakım prosedürlerinin devreye girmesine rağmen, sepsis insidansında belirgin bir artış gözlemlenmektedir. Bu durum, sepsisin karmaşık patofizyolojisi, artan dirençli mikroorganizma varlığı ve ileri yaş veya immün yetmezlik gibi risk faktörlerinin yaygınlığı ile ilişkilendirilmektedir (Edmond, 2010; Bauer, 2013). Dünya genelinde, yılda yaklaşık 20-30 milyon civarı sepsis vakasının oluştuğu öngörülmektedir. Aynı zamanda her sene, neonatal durumların neticesi olarak yaklaşık 4 milyon ölüm görülmektedir. Bu ölümlerin büyük çoğunluğu (%95) gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (Edmond, 2010). Neonatal sepsis, küresel düzeyde tüm yenidoğan sepsis vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır ve bu olguların yaklaşık %1'inin mortalite ile sonuçlanmasında belirleyici bir rol oynadığı düşünülmektedir. Yenidoğan dönemine

özgü immünolojik yetersizlik ve enfeksiyonlara karşı duyarlılık, neonatal sepsisin yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmesine neden olmaktadır (Edmond, 2010). Yenidoğanlarda sepsis durumunun prevalansı farklı coğrafyalarda küresel olarak değişkenlik göstermektedir. Neonatal sepsise bağlı en yüksek insidans, 1000 canlı doğumda 23 ila 38 ölüm oranıyla özellikle Asya ve Afrika gibi gelişmekte olan ülkelerde gözlemlenmektedir. Buna karşılık, Avustralya ve Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde bu oran, her 1000 canlı doğumda 1.5 ila 3.5 arasında değişmekte olup, daha düşük mortalite oranları ile seyretmektedir. Bu fark, sağlık altyapısındaki eşitsizlikler, prenatal bakım olanakları ve enfeksiyon kontrol uygulamalarının etkinliği ile doğrudan ilişkilidir. Küresel veriler doğrultusunda, sepsis nedeniyle her saat yaklaşık 50 kişinin yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir. Bu durum, sepsisin halen dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam ettiğini ve erken tanı ile etkili tedavi yaklaşımlarının gerekliliğini güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır. (Edmond, 2010). Sepsisle ilişkili mortalite oranı, meme kanseri, HIV/AIDS ve prostat kanserine bağlı ölümlerin toplamını aşmaktadır. Ayrıca, sepsisten klinik olarak iyileşen bireylerde, takip eden beş yıl içinde ölüm riski, benzer şekilde hastaneye yatırılmış kontrol grubu hastalarına kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksek bulunmuştur. Bu veriler, sepsisin yalnızca akut dönemde değil, uzun vadeli sağlık sonuçları açısından da ciddi bir tehdit oluşturduğunu göstermektedir (Bauer, 2013). Aynı zamanda fiziksel ya da bilişsel fonksiyon bozuklukları da oluşabilir (Bauer 2013; Wier, 2011). 2005 yılında, Dünya Sağlık Örgütü, beş yaşından küçük çocuklarda ölüm vakalarının %70'inden fazlasının doğumdan sonraki ilk 28 gün içinde gerçekleştiğini bildirdi. Rapora göre başlıca ölüm sebepleri arasında büyük oranda enfeksiyon ve beslenme eksikliği olduğu bildirilmiştir (Angus, 2001). Gelişmiş ülkelerden biri olan Amerika Birleşik Devletleri'nde, sepsis tanısıyla izlenen her 100.000 hastadan yaklaşık 300'ünün klinik seyir içerisinde şiddetli sepsis evresine ilerlediği bildirilmektedir. Bu durum, erken tanı ve tedaviye rağmen sepsisin ağır klinik formlara dönüşme potansiyelini koruduğunu ve hastalık yönetiminde etkin risk stratifikasyonunun önemini ortaya koymaktadır. Bu hastalardan yaklaşık yarısı yoğun bakım ünitelerinin dışında gerçekleşir. Sepsis tanısı alan hastaların yaklaşık %50'sinin ve şiddetli sepsis görülen septik hastaların %25'inin hastaneye kabul sırasında ölmesi öngörülmektedir (Black, 2008). Sepsisten kaynaklanan şok, gelişmiş ülkelerin koroner yoğun bakım üniteleri dışındaki ünitelerde en yaygın ve tüm ölümler içinde onuncu öne çıkan ölüm sebebidir (Kumar, 2001). Sepsis, tanısal süreçte karşılaşılan klinik güçlüklerin yanı sıra, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeler açısından önemli bir sağlık ekonomisi yükü oluşturmaktadır. Yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla birlikte yoğun bakım kaynaklarının uzun süreli kullanımı, tedavi maliyetlerini artırmakta ve

sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir finansal baskı yaratmaktadır. Wier ve Andrews'in (2011) (Wier, 2011) yaptıkları çalışmada, sepsisin ABD'deki hastanelere kabul edilişlerin pahalı olmasına sebep olan beş primer hastalıktan birisi olduğunu ifade etmişlerdir. Son 10 yılda sepsis hastalarının hastaneye kabullerinin Amerika'daki miyokard enfarktüsü geçiren hastaların oranının iki katına kadar çıktığını bildirmektedir. Amerika'da, 1997–2006 yılları arasında cerrahi girişim uygulanan hastalarda, postoperatif sepsis insidansının yaklaşık üç kat arttığı bildirilmiştir. Bu artış, cerrahi sonrası komplikasyonların yönetiminde sepsis tanı ve tedavi yaklaşımlarının gözden geçirilmesi gerekliliğini ortaya koymakta ve cerrahi hastalarda enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemini vurgulamaktadır (Martin, 2003).

Yetişkin sepsisinde olduğu gibi, pediatrik sepsis insidansı da benzer olarak artış göstermektedir. Amerika'da 1995 ile 2005 yılları arasında yedi eyalette gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar, pediatrik sepsis vakalarında yaklaşık %81'lik bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, sepsis prevalansının 1000 pediatrik birey başına 0.56'dan 0.89'a yükseldiğini göstermekte olup, çocukluk çağı sepsisine yönelik erken tanı, önleme ve tedavi stratejilerinin güçlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Pediatrik sepsise ilişkin güncel raporlar, dünya genelinde her yıl yaklaşık 40.000 şiddetli sepsis vakasının meydana geldiğini bildirmektedir. Bu veriler, çocukluk çağında sepsis yükünün küresel ölçekte önemli düzeyde olduğunu ve etkili önleme, tanı ve tedavi stratejilerine olan gereksinimi vurgulamaktadır (Zimmerman, 2013). Bu sayıların yaklaşık olarak %10 ila %15'inde septik şok gelişebildiği bildirilmiştir (Zimmerman, 2013). Bu hastaların yarısı bir yaş altı olan ve üçte biri yenidoğan döneminde olan hastalardır. Bu vakaların yaklaşık %50'si, bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlar, maligniteler, prematürite ve kardiyopulmoner hastalıklar gibi sepsise eşlik eden altta yatan medikal durumlara sahip pediatrik hastalarda görülmektedir. Bu bulgu, immün yetmezlik ve eşlik eden kronik hastalıkların, pediatrik sepsis gelişiminde başlıca predispozan faktörler arasında yer aldığını göstermektedir. Şiddetli olan sepsisli çocuklar arasında ölüm oranı %5 ila %10 arasında değişmekle birlikte, bu değerlerin eşlik eden hastalığı olan pediatri hastalarında yaklaşık %15'e çıktığı bilinmektedir. Gelişmiş ülkelerde, özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde, son yirmi yıllık süreçte sepsis insidansında artış gözlemlenmesine rağmen, sepsisle ilişkili mortalite oranlarının azaldığı bildirilmektedir. Bu azalma, başta erken tanı olanaklarının gelişmesi, destekleyici tedavi yaklaşımlarının yaygınlaşması ve yoğun bakım uygulamalarındaki ilerlemeler olmak üzere, sepsis yönetimine yönelik çok boyutlu klinik iyileştirmelerle ilişkilendirilmektedir (Zimmerman, 2013).

2.8. Sepsisin Patogenezi ve Fizyolojisi

Sepsis, vücudun enfeksiyona karşı verdiği aşırı ve düzensiz bağışıklık yanıtı sonucu gelişen sistemik bir inflamatuar tablodur. Patojenezi, enfeksiyöz bir ajanın (bakteri, virüs, mantar veya parazit) dolaşıma girmesi ve konak bağışıklık sisteminin buna anormal şekilde yanıt vermesiyle başlar. Sağlıklı bir kişide, immün ve fizyolojik tepkiler, patojenlerin elimine edilmesinde görevlidir. Sepsisin patofizyolojisi, normal immün yanıt mekanizmalarının uygunsuz ve kontrolsüz bir şekilde düzenlenmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu düzensizlik, enfeksiyona karşı fizyolojik savunma süreçlerinin aşırı ve dengesiz aktivasyonu ile karakterize olup, sistemik inflamasyon, hücresel disfonksiyon ve organ hasarı gibi ciddi klinik sonuçlara yol açmaktadır.

Konak organizma, bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak enfeksiyonun yayılımını engellemek veya sınırlamak ve doku onarımını başlatmak amacıyla bağışıklık sistemi aracılığıyla bir dizi karmaşık inflamatuar yanıt mekanizmasını devreye sokar. Bu immün yanıtlar, hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar süreçleri içererek enfeksiyona karşı dengeleyici bir savunma oluşturmayı hedefler (Horn vd., 1998).

Sepsis, bakteriyemiye bağlı olarak dolaşıma geçen mikrobiyal ürünlerin etkisiyle tetiklenen ve başta sitokinler olmak üzere çeşitli mediyatörlerin salınımıyla şekillenen, oldukça karmaşık bir patofizyolojik süreçtir. Bu süreç, konak immün yanıtının aşırı ve düzensiz aktivasyonu sonucunda sistemik inflamasyon, mikrovasküler disfonksiyon ve çoklu organ yetmezliği gelişimiyle karakterizedir. Literatürde, pediatrik sepsisin patofizyolojisinin çok faktörlü bir yapıya sahip olduğunu ortaya koyan güçlü kanıtlar bulunmaktadır.

Bu doğrultuda hiçbir patojen, mediatör ya da biyolojik yolun tek başına sepsisin patofizyolojik sürecini tam anlamıyla açıklayamadığı; aksine, konak yanıtı, enfeksiyonun tipi, immün sistemin durumu ve genetik yatkınlık gibi birçok etkenin etkileşimi sonucu bu kompleks klinik tablonun ortaya çıktığı vurgulanmaktadır (Hansen vd., 2011).

Geleneksel olarak sepsis, invaziv mikrobiyal patojenlere karşı gelişen aşırı, hipereaktif ve esasen proinflamatuar bir konak yanıtı sonucunda inflamasyona bağlı organ hasarı ile karakterize bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır (Hansel vd., 2011). Ancak güncel araştırmalar, sepsisin yalnızca hiperinflamatuar bir süreçten ibaret olmadığını, erken dönemde ortaya çıkan bu inflamatuar yanıtı takiben veya onunla eş

zamanlı olarak gelişen sepsis kaynaklı immünoparalizi olarak adlandırılan uzun süreli bir immünosupresyon fazının da önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Bu immün disfonksiyon fazı, hastalığın seyri ve sekonder enfeksiyonlara duyarlılık açısından klinik olarak belirleyici niteliktedir (Volk vd., 1999; Germain vd., 2012). Hem doğal hem de adaptif immün yanıtların bozulmasıyla karakterize edilen bu immün disfonksiyon durumunun, sepsise bağlı doku hasarının patogenezinde, çoklu organ yetmezliğinin gelişiminde ve mortalitenin artmasında belirleyici bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu süreçte immün sistemin savunma kapasitesinin ciddi şekilde zayıflaması, enfeksiyonun kontrol altına alınamamasına ve ikincil enfeksiyonlara yatkınlığın artmasına neden olmaktadır (Russell vd., 2006).

Septik hastalar arasında hücresel düzeyde belirgin bir heterojenlik ile inflamatuar yanıt profillerinde önemli farklılıklar gözlenmektedir. Bazı hastalarda immün sistem yanıtı baskılanmış (immünsüprese) bir tablo izlenirken, bazılarında ise aşırı uyarılmış (immünostimüle) bir durum hâkimdir. Güncel araştırmalar, sepsis sendromunun klinik olarak heterojen seyreden doğasını anlamaya yönelik olarak bu kompleks ve dinamik patofizyolojik süreçlerin aydınlatılmasına odaklanmakta; bu bağlamda literatürde giderek derinleşen bir bilgi birikimi oluşmaktadır.

Bu çalışmalar, sepsisin moleküler, hücresel ve sistem düzeyindeki mekanizmalarını daha derinlemesine ortaya koyarak tanı, prognostik değerlendirme ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Sepsis, enfeksiyöz bir ajana karşı konakta başlangıçta gelişen immün yanıtın giderek artması ve ardından bu yanıtın kontrolsüz bir hâle gelerek inflamatuar süreçlerde denge kaybına yol açmasıyla karakterize edilen bir durumdur. Bu immün yanıt dengesizliği, proinflamatuar ve antiinflamatuar mediatörlerin uyumsuz etkileşimi sonucu sistemik inflamasyon, doku hasarı ve çoklu organ disfonksiyonuna zemin hazırlar (Russell vd., 2006).

Klinik olarak sepsis, patojenlere karşı immün hücreler tarafından salınan karmaşık mediatörlerin etkisiyle ortaya çıkan sistemik bir yanıt olarak tanımlanmaktadır. Sepsis patofizyolojisinin başlangıcında, konak savunmasının ilk hattını oluşturan doğal (innate) bağışıklık yanıtının kritik bir rol oynadığı bildirilmiştir. Bu yanıt, istilacı patojenlere hızlı ve non-spesifik bir şekilde karşılık vererek inflamatuar sürecin erken evrelerini başlatmakta ve hastalığın seyrini belirleyici nitelikte olmaktadır (Hansen vd., 2011).

Doğal bağışıklık sistemi aktive olduğunda büyük miktarda sitokin üretimi

başlatılır. Sitokinler, bağışıklık yanıtının koordinasyonunda merkezi rol oynayan immünomodülatör proteinlerdir. Özellikle enfeksiyon odağına immün hücrelerin kemotaksisini yönlendirmek ve inflamatuar sürecin düzenlenmesini sağlamak gibi temel işlevleri bulunmaktadır. Bu süreç, enfeksiyonun lokalize kalmasını sağlayarak sistemik yayılımın önlenmesinde kritik bir rol oynar.

Bu bağlamda, sepsis patofizyolojisinin başlangıcında enfeksiyöz ajanın rolü önemli olmakla birlikte, hastalığın ilerleyişinin esas olarak sitokin aracılı immün yanıt disregülasyonu ile şekillendiğine dikkat çekilmektedir (Rivers vd., 2001). Bununla birlikte, sitokinlerin kontrolsüz ve düzensiz salınımı, vazodilatasyon ve artmış kapiller permeabilite ile karakterize edilen endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir.

Bu patofizyolojik süreç, sepsisli hastalarda sıklıkla gözlemlenen hipotansiyon, makromoleküllerin damar dışına sızması (ekstravazasyon), hemokonsantrasyon ve ödem gibi bulgularla kendini gösteren vasküler kaçış sendromu ile sonuçlanmaktadır. Bu sendrom, sepsis progresyonunda hemodinamik instabilitenin ve doku perfüzyon bozukluklarının temel belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (Germain vd., 2012; Rivers vd., 2001).

Monosit ve makrofajların aktivasyonu, bakteriler, mantarlar ve diğer enfeksiyöz ajanlara ait antijenik yapılar üzerinden türetilen endotoksinlerin, hücre yüzeyinde yer alan cluster of differentiation 14 (CD14) ve toll-like reseptör 4 (TLR4) ile etkileşime geçmesiyle başlar. Bu reseptör-ligand bağlanması, hücre içi sinyal iletim yollarını aktive ederek immün hücrelerin fonksiyonel olarak uyarılmasına ve inflamatuar yanıtın başlatılmasına neden olur (Van der Poll vd., 2008).

Hücresel aktivasyon, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) salınımını uyarır; bu da sitokin salınım kaskadına neden olur (Van der Poll vd., 2008). TNF-α'nın salınmasından sonra, interlökinler (IL-1β, IL-6) gibi diğer proinflamatuar sitokinler de dolaşıma girer (Thiss vd., 1995). Bu sitokinler, başta lökositler ve endotel hücreleri olmak üzere çeşitli immün ve non-immün hücreler tarafından salgılanmakta olup, proinflamatuar yanıtın başlatılması ve sürdürülmesinde kilit rol oynamaktadır.

Söz konusu mediyatörler, inflamasyonun sistemik ve lokal bileşenlerini tetikleme kapasitesine sahiptir. Bu sitokinler arasında özellikle TNF-α, IL-1β ve IL-6, sepsis patofizyolojisinde merkezi öneme sahiptir. TNF-α, vasküler permeabiliteyi artırarak dokuya immün hücre geçişini kolaylaştırırken; IL-1β, ateş yanıtını tetikler ve diğer sitokinlerin ekspresyonunu indükler. IL-6 ise akut faz

yanıtını düzenler ve hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar özellikler gösterebilir.

Bu sitokinlerin kontrolsüz salınımı, sistemik SIRS ve çoklu organ disfonksiyon sendromuna yol açabilecek "sitokin fırtınası" olarak adlandırılan aşırı immün aktivasyona neden olabilir (Van der Poll vd., 2008). TNF-α, klinik belirtileri oluşturmak için IL-1β ile birlikte hareket eder ve bunların birleşik etkilerinin, şiddetli sepsisin erken aşamasında görülen hipotansiyon ve sonucunda ortaya çıkan organ disfonksiyonundan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (Rice vd., 2005).

Ayrıca bu inflamatuar süreç boyunca epitel bariyerlerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulması, patojenlerin ve onların mikrobiyal ürünlerinin sistemik dolaşıma geçişini kolaylaştırmakta; bu durum konağın immün sistemini daha da baskılayarak enfeksiyonun yayılımına ve sonuç olarak çoklu organ disfonksiyonuna zemin hazırlayabilmektedir (Emonts vd., 2007; Denk vd., 2012).

Konakta bakteremiye bağlı olarak ortaya çıkan klinik etkiler, özellikle solunum, üriner ve hepatik sistemlerde gelişen disfonksiyonlar, sepsis sırasında salınan sitokinlerle doğrudan ilişkilendirilmektedir. Ayrıca inflamatuar ve immün yanıtların, metabolik, hematolojik ve nöroendokrinolojik aktivasyon dâhil olmak üzere çeşitli fizyolojik sistemlerle yakından ilişkili olduğunu ortaya koyan çok sayıda bilimsel kanıt mevcuttur. Bu bulgular, sepsisin yalnızca lokal bir enfeksiyon yanıtı değil, çoklu organ sistemlerini etkileyen sistemik bir immün-metabolik bozulma süreci olduğunu göstermektedir (Bekeris vd., 2005; Atsumi vd., 2007; Mlinar vd., 2011).

2.9. Pediyatrik Sepsis Etiyolojisi

Gelişmiş Batı Avrupa ülkelerinde, ENS etiyolojisinde en sık izole edilen üç majör patojen, Grup B Streptokoklar (GBS), Escherichia coli ve Klebsiella türleridir. Buna karşılık, geç başlangıçlı neonatal sepsis (GNS) olgularında en yaygın etken mikroorganizma olarak koagülaz negatif stafilokoklar (CoNS) ön plana çıkmaktadır (Wang vd., 2013).

Afrika ve Asya'da bulunan gelişmekte olan ülkelerde, gram negatif basiller, özellikle Escherichia coli, artan pediatrik morbidite ve mortalite ile ilişkili temel etiyolojik ajanlardır (Tallur vd., 2000; Karthikeyan vd., 2001).

Gana'da Staphylococci, Salmonella ve Klebsiella türleri, çocuklarda sepsisin

temel nedenleridir. Acquah vd. (2013) tarafından hazırlanan raporda, Staphylococci, Salmonella ve Klebsiella türlerinin Gana'daki Tamale Eğitim Hastanesi'ndeki çocuklar arasında dolaşım sistemi enfeksiyonlarının önde gelen etiyolojik ajanları olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak, Gana'da beş yaş altı çocuklarda, tifoid olmayan Salmonella, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae ve Salmonella typhi, bakteriyeminin ana izolatları olarak ifade edilmiştir (Nielsen vd., 2012).

2.10. Laboratuvarda Sepsis Tanısı

2.10.1. Kan Kültürleri

Sepsis tanısında, etken mikroorganizmanın saptanması amacıyla kan kültürü alınarak morfolojik tanımlama, Gram boyama, biyokimyasal testler ve antimikrobiyal duyarlılık analizleri gerçekleştirilir. Kan örneği öncelikle uygun sıvı besiyerine inoküle edilir ve ardından etkenin izolasyonu ve tanımlanması amacıyla selektif ve diferansiyel katı besiyerlerine subkültür yapılır. Sonrasında bir koloni meydana getirmek için tüm gece inkübasyonda kalır (Patel vd., 2011).

Sepsis tanısında kan kültürü kullanımı, özellikle yaşamı tehdit eden enfeksiyona sahip kritik hastalarda, izole edilen patojenin antimikrobiyal duyarlılık paterninin belirlenmesine olanak tanıyarak uygun hedefe yönelik tedavinin planlanması açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Ancak bu yöntemin bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Özellikle pediatrik ve neonatal hastalarda yeterli miktarda kan örneği elde etmek teknik olarak güçtür ve bu durum, kültür duyarlılığını önemli ölçüde azaltarak sepsisin mikrobiyolojik doğrulamasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, pediatrik sepsis tanısında kan kültürü tek başına yeterli olmayıp, klinik ve laboratuvar verilerle birlikte bütüncül bir değerlendirme gerekmektedir (Saez-Llorens vd., 1995).

Ayrıca, ilk pozitif kültür sonuçlarının elde edilmesinin genellikle 48 saatten uzun sürmesi, klinisyenlerin erken ve hedefe yönelik tedavi kararlarını zamanında verebilmesini güçleştirmektedir. Buna ek olarak, tüm önleme çabalarına rağmen, özellikle deri florasında bulunan saprofit mikroorganizmalar kaynaklı kontaminasyon riski, kan kültürlerinin güvenilirliğini azaltmakta ve klinik yorumlamada belirsizliklere yol açmaktadır. Bu durum, sepsis yönetiminde tanısal gecikmelere ve potansiyel olarak uygunsuz tedavi yaklaşımlarına neden olabilecek önemli bir sınırlılık olarak değerlendirilmektedir (Gibot vd., 2012).

Yüksek kontaminasyon oranları, yalnızca tanısal güvenilirliği azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda sağlık hizmeti maliyetlerini artırmakta ve hastanede yatış

süresinin uzamasına neden olmaktadır. Bununla birlikte, sepsis şüphesiyle başlanan erken antibiyotik tedavisi, kan kültürü örneklerinin alınmasından önce uygulanması durumunda, mikrobiyal üremenin baskılanmasına yol açarak kültür duyarlılığını daha da düşürmekte ve tanının mikrobiyolojik doğruluğunu olumsuz yönde etkilemektedir (Gander vd., 2009).

Son yıllarda, kan kültürü laboratuvarlarında önemli teknolojik ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu gelişmeler arasında; zenginleştirilmiş üreme ortamlarının kullanımı, bakteriyel çoğalmayı daha etkin şekilde izleyebilen otomatik analiz sistemlerinin entegrasyonu ve bakteriyel büyüme eğrilerinin değerlendirilmesiyle patojenlerin daha hızlı saptanmasını sağlayan yazılımların geliştirilmesi yer almaktadır. Bu yenilikler, tanısal sürecin hızlandırılmasına katkı sağlamakta ve özellikle sepsis gibi acil müdahale gerektiren klinik durumlarda tedaviye yön verme açısından önemli avantajlar sunmaktadır (Mancini vd., 2010).

BACTEC gibi tam otomatik kan kültürü analiz sistemleri, manuel yöntemlere kıyasla mikroorganizma çoğalmasını daha kısa sürede saptayarak tanısal süreci hızlandırmaktadır. Bu sistemler, kültür şişelerinde üreyen mikroorganizmaların metabolik aktiviteleri sonucu ortaya çıkan karbondioksiti floresan ya da kolorimetrik sensörlerle tespit etmekte veya gaz üretimine bağlı basınç değişimlerini algılayarak mikrobiyal büyümeyi otomatik olarak belirlemektedir (Mancini vd., 2010).

Güncel klinik kılavuzlara göre, ampirik antibiyotik tedavisine başlanmadan önce, en az iki ayrı kan kültürü örneğinin alınması önerilmektedir. Bu örneklerden biri tercihen perkütan yolla, diğeri ise —eğer yakın zamanda yerleştirilmemişse— mevcut bir intravasküler kateter yoluyla elde edilmelidir. Bu yaklaşım, kontaminasyon riskini azaltmak ve kateter ilişkili bakteriyemi ile gerçek bakteriyemi ayrımını mümkün kılmak açısından önem taşımaktadır (Dellinger vd., 2013).

Yine de kan kültürü alınması gecikecek ise, hastanın kliniği de göz önünde bulundurularak en erken zamanda enfeksiyon odağı olabilecek şüpheli alana uygun ve geniş spektrumlu antibiyoterapi kullanılmaya başlanması önerilmektedir.

2.10.2. Sepsis Tanısında Biyobelirteçlerin Rolü

Sepsise karşı gelişen konak yanıtı, inflamatuar ve anti-inflamatuar mekanizmaların eş zamanlı olarak aktive olduğu, hücresel ve humoral immün yanıtların karmaşık bir etkileşim sergilediği ve dolaşım sistemine ilişkin hemodinamik ve mikrovasküler bozuklukların eşlik ettiği son derece dinamik ve çok

boyutlu bir patofizyolojik süreçtir. Bu süreç, hastalığın klinik seyrini ve prognozunu belirlemede temel rol oynamaktadır (Marshall vd., 2009).

Sepsis tanısında klinik bulgular genellikle non-spesifik ve değişkenlik göstermektedir. Bu durum, erken tanı ve tedaviyi zorlaştırmakta ve aynı zamanda mortalite oranlarını artırmaktadır. Biyobelirteçler, sepsisin yokluğunu, varlığını veya şiddetini gösterebilme, hastaların klinik izlemini yapabilme, sınıflandırmak ve sepsis sonucunu tahmin edebilme potansiyeline sahip oldukları için, son yıllarda tanı, prognoz tayini ve tedavi yanıtının izlenmesindeki rolü giderek daha fazla önem kazanmaya başlamıştır.

Biyobelirteçlerin potansiyel kullanım alanları arasında; antibiyotik tedavisinin yönlendirilmesi, hastanın tedaviye verdiği yanıtın ve sepsis iyileşme sürecinin izlenmesi, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonların birbirinden ayırt edilmesi ile sistemik enfeksiyonların lokal enfeksiyonlardan farklılaştırılması yer almaktadır. Bu bağlamda biyobelirteçler, sepsis yönetiminde tanısal doğruluğu artırmanın yanı sıra tedavi sürecinin optimizasyonuna katkı sağlayan önemli araçlar olarak değerlendirilmektedir (Kaplan vd., 2011; Colburn vd., 2001).

Biyobelirteç, "normal biyolojik süreçleri, patojenik mekanizmaları veya terapötik müdahalelere verilen farmakodinamik yanıtları nesnel ve kantitatif olarak yansıtan ölçülebilir herhangi bir biyolojik parametre" olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım doğrultusunda biyobelirteçler, hastalık tanısı, prognoz tayini, tedaviye yanıtın izlenmesi ve klinik karar verme süreçlerinde kritik rol oynamaktadır (Standage vd., 2001).

Söz konusu nicelik, hastaların değerlendirilmesinde kullanılan fizyolojik ve klinik parametreleri kapsamaktadır. Ancak bu tanım, laboratuvar uygulamaları açısından daha spesifik hale getirilerek, hekimlerin klinik tanı süreçlerine destek sağlayan ve genellikle vücut sıvılarından elde edilen örnekler aracılığıyla gerçekleştirilen testler yoluyla hastaya ilişkin kritik bilgiler sunan biyokimyasal analizler olarak daraltılmıştır. Bu çerçevede biyobelirteçler, klinik karar verme süreçlerinde objektif veri sağlayan ve tanısal doğruluğu artıran önemli araçlar olarak kabul edilmektedir (Standage vd., 2001; Schulte vd., 2013).

Sepsisteki tanısal rollerinin saptanmasını sağlamak için birçok biyobelirteç ile çalışılmıştır. Bu biyobelirteçler içinde bilhassa CRP, interlökinler, prokalsitonin, laktat, presepsin ve TNF-α özellikle dikkat çekmektedir. Klinik uygulamalar temelinde, biyobelirteçler dört ana gruba ayrılabilir: tanısal biyobelirteçler, izlem

amaçlı biyobelirteçler, sınıflandırma biyobelirteçleri ve temsili biyobelirteçler (Kaplan vd., 2011).

Tanısal biyobelirteçler, belirli bir hastalığın veya klinik durumun varlığını ya da yokluğunu ortaya koymak amacıyla kullanılan parametrelerdir. Bu biyobelirteçler, kullanım amaçlarına göre farklı kategorilere ayrılmaktadır. Tarama ve tanı amacıyla kullanılan biyobelirteçler, hastalığın erken saptanmasında rol oynarken; izlem biyobelirteçleri, hastalık sürecinin ilerleyişini ya da uygulanan tedaviye verilen yanıtı göstermek amacıyla kullanılır.

Bu grupta yer alan belirteçlerin kandaki konsantrasyonları, enfeksiyonun ilerleyişi veya antibiyotik tedavisinin etkinliği gibi faktörlere bağlı olarak dinamik biçimde değişiklik gösterebilir. Öte yandan, sınıflandırıcı (stratifikasyon) biyobelirteçler, olası terapötik müdahalelerin planlanabilmesi amacıyla hastaların hastalık şiddetine göre gruplandırılmasında kritik bir rol oynar. Temsili (prognostik) biyobelirteçler ise hastalık progresyonunu doğrudan izlemekten ziyade, hastalığın olası klinik seyri ve prognozu hakkında öngörüde bulunmak amacıyla kullanılmaktadır (Standage vd., 2001; Schulte vd., 2013).

Biyobelirteçlerin hastalık tanısındaki etkinliğini belirlemenin en uygun yaklaşımı, ilgili belirteçlerin özgüllük (spesifite) ve duyarlılık (sensitivite) düzeylerinin ölçülmesi ve bu parametrelerin biyobelirtece özgü referans aralıkları ile karşılaştırılarak tanısal kullanıma uygunluklarının değerlendirilmesidir. Bu yöntem, biyobelirteçlerin klinik güvenilirliğini ve tanı süreçlerindeki katkı düzeyini nesnel olarak ortaya koymada temel bir kriter olarak kabul edilmektedir (Raynor vd., 2012).

Bir tanı testinin veya biyobelirtecin duyarlılığı (sensitivite), hastalığa sahip bireyler arasında doğru pozitif sonuç verme oranını ifade ederken; özgüllüğü (spesifisite), hastalığa sahip olmayan bireyler arasında doğru negatif sonuç verme yetisini tanımlar. Yüksek spesifiteye sahip biyobelirteçler, düşük yanlış pozitif oranı ile karakterize olup, sağlıklı bireylerde yanlış tanı riskini en aza indirir. Öte yandan, yüksek sensitiviteye sahip biyobelirteçler, düşük yanlış negatif oranıyla dikkat çeker ve hastalığın gözden kaçırılma olasılığını azaltarak erken tanıya katkı sağlar (Standage vd., 2001).

2.10.3. Sepsiste NLRP-3'ün Rolü

NLRP-3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing 3) inflammazomu, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bileşenlerinden birisi olup, enfeksiyonlar

ve hücresel stres gibi çeşitli uyaranlara yanıt olarak inflamatuar yanıtın düzenlenmesinde kritik rol oynar. Sepsis patogenezinde NLRP-3 inflammazomu, aşırı inflamatuar yanıtın tetiklenmesinde ve organ disfonksiyonunun gelişiminde önemli bir faktördür (Schulte vd., 2013).

Sepsiste, bakteriyel veya viral patojenlerin bileşenleri (örneğin lipopolisakkarit [LPS], peptidoglikan, DNA/RNA fragmanları) ile hücresel hasar sonucu açığa çıkan endojen sinyaller (örneğin ATP, ürik asit kristalleri, mitokondriyal DNA) NLRP-3'ü aktive eder. Bu aktivasyon, kaspaz-1'in tetiklenmesine yol açarak proinflamatuar sitokinler olan IL-1β ve IL-18'in olgunlaşmasını ve salınımını sağlar (Raynor vd., 2012).

IL-1β ve IL-18'in aşırı üretimi, inflamasyonun sistemik yayılımını kolaylaştırarak endotel disfonksiyonuna, kapiller geçirgenlik artışına ve doku hipoksisine neden olur. Bunun sonucunda, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Ayrıca, NLRP-3 aktivasyonu, programlanmış hücre ölümü (piroptoz) mekanizmalarını da tetikleyerek hücresel yıkımı artırır ve immün yanıtın düzensizleşmesine yol açar (Shi vd., 2021).

NLRP-3 inflammazomu, hücresel stres, enfeksiyon ya da hasar sinyalleriyle aktive olur. Aktive olduğunda pro-kaspaz-1 aktive edilerek aktif kaspaz-1 oluşur. Apoptoz, daha "sessiz" ve düzenli bir hücre ölüm şeklidir. NLRP-3 inflammazomu, inflamatuvar yanıtları tetiklemenin yanı sıra, apoptoz gibi programlı hücre ölüm süreçleriyle de ilişkilidir. Aktivasyonu sırasında ortaya çıkan mitokondriyal stres, reaktif oksijen türleri (ROS) ve ASC gibi adaptör proteinler, inflamasyonla birlikte apoptozun da başlatılmasına katkı sağlayabilir. Böylece NLRP-3, yalnızca bir bağışıklık sensörü değil, aynı zamanda hücresel ölümün kritik bir düzenleyicisi olarak da işlev görmektedir (Arı vd., 2018).

NLRP-3'ün sepsisteki kritik rolü, terapötik hedef olarak değerlendirilmesini sağlamıştır. NLRP-3 inflammazomunun inhibisyonu veya aktivasyonunun düzenlenmesi, sepsis tedavisinde inflamatuar yanıtı kontrol altına alarak doku hasarını azaltabilecek potansiyel bir strateji sunmaktadır. Bu bağlamda, inflammazom inhibitörleri ve spesifik moleküler düzenleyiciler üzerinde yapılan çalışmalar, sepsis tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımlar geliştirilmesine olanak tanımaktadır (He vd., 2023).

2.10.4. Sepsiste Kaspas-1'in Rolü

Kaspas-1, sitoplazmada bulunan, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bir enzimidir ve inflamatuar yanıtın düzenlenmesinde kritik rol oynar. Sepsis sırasında, bağışıklık hücreleri enfeksiyöz patojenlere ve doku hasarına yanıt olarak inflamatuar yolları aktive eder. Bu süreçte NLRP-3 inflammazomu, kaspas-1'in aktivasyonunda merkezi bir rol oynar.

Sepsis patogenezinde, bakteriyel toksinler (örneğin lipopolisakkarit - LPS), mitokondriyal hasar ürünleri ve hücresel stres, NLRP-3'ün aktivasyonunu tetikler. NLRP-3 inflammazom kompleksi, pro-kaspas-1'i aktif kaspas-1'e dönüştürerek IL-1β ve IL-18 gibi güçlü proinflamatuar sitokinlerin olgunlaşmasını ve salınımını sağlar.

Bu sitokinler, endotel disfonksiyonunu artırarak damar geçirgenliğinde artışa, hipotansiyona ve çoklu organ yetmezliğine yol açan sistemik inflamatuar yanıtı (SIRS) şiddetlendirir (Wu vd., 2021).

Ayrıca, kaspas-1'in aktivasyonu piroptoz adı verilen inflamatuar hücre ölümünü tetikler. Piroptoz, enfekte veya hasarlı hücrelerin kontrollü şekilde parçalanarak içeriklerini çevreye yaymasına neden olur. Bu durum, sepsis sırasında bağışıklık hücrelerinin aşırı aktivasyonu ve doku hasarına yol açarak hastalığın şiddetini artırır.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, kaspas-1 inhibitörlerinin sepsis tedavisinde potansiyel bir hedef olabileceğini göstermektedir. Kaspas-1 aktivitesinin baskılanması, aşırı inflamatuar yanıtı kontrol altına alarak organ fonksiyonlarını koruyabilir ve mortalite oranlarını azaltabilir. Bu nedenle, kaspas-1 ve inflamatuar yolları hedef alan yeni tedavi stratejileri, sepsisle mücadelede umut vadeden yaklaşımlar arasında yer almaktadır (Sarkar vd., 2006).

2.10.5. Sepsiste IL-18'in Rolü

Interlökin-18 (IL-18), doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bir proinflamatuar sitokinidir ve NLRP-3 inflammazomu aracılığıyla kaspas-1 tarafından aktif hale getirilir. Sepsis sırasında IL-18'in üretimi ve salınımı, inflamatuar yanıtın düzenlenmesinde kritik bir rol oynar.

Sepsis patogenezinde, bakteriyel toksinler, viral bileşenler ve hücresel stres faktörleri, bağışıklık hücrelerinde NLRP-3 inflammazomunu aktive ederek kaspas-1'in IL-18'in olgunlaşmasını sağlamasına yol açar. Olgun IL-18, sistemik inflamatuar yanıtı şiddetlendirerek bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu, interferon-gamma (IFN-γ) salınımını ve doku hasarını artırır. Bu durum, makrofajların ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin aşırı aktivasyonuna yol açarak sepsisin ilerlemesini hızlandırır (Berghe vd., 2014).

IL-18'in aşırı üretimi, endotel disfonksiyonuna, damar geçirgenliğinin artmasına, doku hipoksisine ve çoklu organ yetmezliğine (MODS) neden olabilir. Ayrıca, yüksek IL-18 seviyeleri, sepsisli hastalarda artmış mortalite ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

Son dönemde yapılan araştırmalar, IL-18'in inhibisyonunun sepsis tedavisinde potansiyel bir hedef olabileceğini göstermektedir. IL-18 bağlayıcı proteinler (IL-18BP) ve spesifik IL-18 antagonistleri, inflamatuar yanıtı düzenleyerek sepsisin neden olduğu organ yetmezliğini azaltabilir. Bu nedenle, IL-18'in modülasyonu, sepsis tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımlar geliştirilmesi için önemli bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir (Novick vd., 2001).

2.11. Pediatrik Sepsis Yönetimi

Pediatrik sepsis yönetimi, temel olarak destekleyici tedavi yaklaşımları ve antibiyotik tedavisi olmak üzere iki ana kategoride değerlendirilmektedir. Destekleyici bakım, hemodinamik stabilizasyon, solunum desteği, sıvı replasmanı ve organ fonksiyonlarının korunmasına yönelik müdahaleleri kapsarken; antibiyotik tedavisi, enfeksiyöz etkenin eradikasyonuna yönelik hedefe yönelik farmakoterapiyi içermektedir. Bu iki yaklaşım, pediatrik sepsisin etkin ve zamanında yönetimi açısından tamamlayıcı unsurlar olarak kabul edilmektedir (Dellinger vd., 2012).

Destekleyici tedavinin temelini, öncelikli olarak resüsitasyon ve sıvı replasmanına yönelik girişimler oluşturmaktadır. Anatomik ve fizyolojik özellikleri gereği, yenidoğanlar ve çocuklar düşük fonksiyonel rezidüel kapasiteleri nedeniyle oksijen rezervleri sınırlıdır; bu durum, hipoksemiye karşı daha duyarlı olmalarına ve hızla desatürasyona uğramalarına yol açmaktadır. Sıvı resüsitasyon, hipotansiyonu tersine çevirmek ve normal kılcal işleve ulaşmak amacıyla normal ya da dekstroz salin gibi izotonik kristaloidlerin uygulanmasını gerektirirken, ilk resüsitasyonda takviye oksijen sağlayarak oksijen doygunluğunu sağlar. İlk sıvı resüsitasyonu

başarısız olursa genellikle vazopressör desteği gerekli olur (Dellinger vd., 2012; Aneja vd., 2011).

Afrika'da 3000'den fazla çocuk üzerinde gerçekleştirilen geniş ölçekli bir çalışmada, pediatrik sepsis yönetiminde sıvı tedavisinin sağkalım oranlarını iyileştirmeye yönelik etkili bir strateji olduğu düşünülmesine rağmen, bolus sıvı uygulanan çocuklarda, sıvı verilmeyen gruba kıyasla mortalite oranlarında artış gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu bulgu, özellikle düşük kaynaklı bölgelerde sıvı yönetiminin dikkatli ve hasta bazlı planlanması gerektiğini ortaya koymakta ve standart tedavi protokollerinin güvenliğini yeniden değerlendirme gerekliliğini gündeme getirmektedir (Maitland vd., 2011).

Ancak 2020 yılı pediatrik sepsis güncellemesi ile birlikte hastaya spesifik sıvı tedavisiyle birlikte yoğun bakıma ulaşılabilirlik göz önünde bulundurularak sıvı tedavisinin düzenlenmesi önerilmiştir. Böylelikle fazla sıvı tedavisinin oluşturabileceği akciğer ödemine bağlı solunum yetmezliği riskinin önüne geçilmiş olacağı bildirilmiştir.

Mümkün olan durumlarda ve antibiyotik tedavisinin gereksiz gecikmesine yol açmayacak şekilde, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygulanmasından önce kan kültürü örneklerinin alınması önerilmektedir. Antibiyotik başlama kararı, doğrulanmış enfeksiyon varlığı ile birlikte sepsise özgü klinik bulguların mevcudiyetine dayanmalıdır. Pediatrik sepsiste ampirik antibiyotik seçimi, yerel mikrobiyolojik floraya ve direnç paternlerine göre belirlenmeli; şiddetli sepsis gelişen çocuk olgularda ise tedaviye ilk saat içinde başlanması, mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından kritik öneme sahiptir (Aneja vd., 2011; Ali vd., 2016).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Araç Ve Gereçler

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya AR-GE Laboratuvarı'nda kullanılan, aşağıda yazılı olan araç-gereç ve cihazlar kullanılmıştır.

Santrifüj (Hettich Universal 30 RF)

Spektroflorometre (ThermoFısherScıentific, Fınland)Formik asit (Merc)

Derin dondurucu -80 oC (Thermo)

Vorteks (Nüve, NM 110 model, Türkiye)

Otomatik biyokimya analizörü (Aeroset, USA)

Distile su cihazı (Nüve)

Derin dondurucu (-80 ºC)

Otomatik pipet (Ependorf)

Biyokimya tüpleri (Jelli tüpler-BD Vacutainer)

Mikroplate Washer (BIORAD, Fransa)

7-Mıcro santfirüj (ISOLAB)

8-Etüv (Memmert, Germany)

9-1000, 100, 10 µl'lik pipet makinesi (Brand marka)

10-300 ve 50 µl'lik çoklu pipet makinesi (Brand marka)

Pipet uçları (Isolab)

Azot gazı (Ankara Gaz)

3.2. Etik Kurul İzni

Harran Üniversitesi Etik Kurulunda, Sepsis Tanısı ile Çocuk Yoğun Bakım

Hastalarında NLRP-3, Kaspas-1, IL-8 Düzeylerinin İncelenmesi başlıklı çalışmaya ilişkin, kurulun, 31.10.2022 tarih, 21 nolu oturum ve 22.21.28 sayılı kararla, Harran Üniversitesi etik kurul onayı alındı.

3.3. Örneklerin Elde Edilmesi

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde (ÇYBÜ) Kasım 2022- Ocak 2023 tarihleri arasında sepsis tanısı ile tedavi edilen 30 sepsisli hasta çocuk ve 30 sepsis tanısı olmayan çocuktan kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj edilip elde edilen plazma ve serum örnekleri deney gününe kadar -80 0C derecede saklandı. Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde Kasım 2022- Ocak 2023 tarihleri arasında yaş olarak 1 ay – 18 yaş dışında olanlar hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.

3.4. Biyokimyasal Parametreler

3.4.1. NLRP-3 Seviyelerinin ELISA Kit Yöntemiyle Belirlenmesi

Bu prosedür, sepsis tanısı konmuş çocuk yoğun bakım hastalarında NLRP-3 inflammasom seviyelerinin ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak belirlenmesini kapsamaktadır.

Gereçler ve Reaktifler

NLRP-3 ELISA Kiti (Elabscience, E-EL-H2557)

Mikrotitrasyon plakası (96 kuyucuklu).

Standart solüsyonlar

Yıkama tamponu

Numune seyreltme tamponu

Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu

HRP konjugatı

Substrat çözeltisi

Substrat çözeltisi

Stop solüsyonu

Mikropipet ve uçları

ELISA okuyucu (450 nm dalga boyunda okuma yapabilen)

Santrifüj

Örnek Hazırlığı

Kan örnekleri EDTA'lı veya heparinli tüplere alındı.

3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazma/serum elde edildi.

Üst faz (plazma/serum) dikkatlice alınarak -80°C'de saklandı.

Standart ve Numune Hazırlama

Standart solüsyonlar, kit talimatına göre uygun konsantrasyonlarda seyreltildi.

Numuneler, örnek seyreltme tamponu ile seyreltilerek test için hazırlandı.

Protokol

96 kuyucuklu mikrotitrasyon plakasının ilgili kuyucuklarına

100 µL Standart solüsyonlar

100 µL Numuneler

100 µL Boş (blank) ve negatif kontrol eklendi.

Plaka 37°C'de 90 dakika inkübe edildi.

Sonra kuyucuklardaki sıvı atıldı, ardından 100 µL Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu eklendi.

Ardından 37°C'de 1 saat inkübe edildi.

Her kuyucuk aspire edildi ve yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı.

Her kuyucuğa 100 µL HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi.

Ardından 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.

Her kuyucuk tekrar aspire edildi ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.

Her kuyucuğa 90 µL substrat reagent eklendi.

Ardından 37°C'de 15 dakika inkübe edildi.

50 µL stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı.

Plaka, 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucuda okundu.

3.4.2. Kaspas-1 Seviyelerinin ELISA Kit Yöntemiyle Belirlenmesi

Bu prosedür, sepsis tanısı ile izlenen çocuk yoğun bakım hastalarında Kaspas-1 seviyelerinin belirlenmesi için ELISA yönteminin uygulanmasını kapsamaktadır.

Gereçler ve Reaktifler

Kaspas-1 ELISA Kiti (Elabscience, E-EL-H0016)

96 kuyucuklu Mikrotitrasyon plakası

Standart solüsyonlar (kit ile sağlanan)

Örnek seyreltme tamponu

Yıkama tamponu

Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu

HRP konjugatı

Substrat çözeltisi

Stop solüsyonu (2N H_2SO_4 veya eşdeğer durdurucu reaktif)

Mikropipetler ve uygun uçlar

Multikanal pipet

Santrifüj cihazı

ELISA plak okuyucu (450 nm dalga boyunda okuma yapabilen)

Örnek Hazırlığı

Kan örnekleri steril koşullarda EDTA'lı veya heparinli tüplere alındı.

Kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazma/serum fazı ayrıldı.

Plazma/serum dikkatlice pipetlenerek steril tüplere aktarılır ve -80°C'de saklandı.

Tekrar dondurulup çözülme işlemi örnek stabilitesini bozabileceğinden kaçınılmalıdır.

Standart ve Numune Hazırlama

Standart solüsyonlar, kit talimatına göre uygun konsantrasyonlarda seyreltildi.

Numuneler, örnek seyreltme tamponu ile seyreltilerek test için hazırlandı.

Protokol

96 kuyucuklu mikrotitrasyon plakasının ilgili kuyucuklarına

100 µL Standart solüsyonlar

100 µL Numuneler

100 µL Boş (blank) ve negatif kontrol eklendi.

Plaka 37°C'de 90 dakika inkübe edildi.

Sonra kuyucuklardaki sıvı atıldı, ardından 100 µL Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu eklendi.

Plaka 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.

Her kuyucuk aspire edildi ve yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı.

Her kuyucuğa 100 µL HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi.

Plaka 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.

Her kuyucuk tekrar aspire edildi ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.

Her kuyucuğa 90 µL substrat reagent eklendi.

Ardından 37°C'de 15 dakika inkübe edildi.

50 µL stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı.

Plaka, 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucuda okundu.

3.4.3. IL-8 Seviyelerinin ELISA Kit Yöntemiyle Belirlenmesi

Bu prosedür, sepsis tanısı ile izlenen çocuk yoğun bakım hastalarında

IL-18 seviyelerinin belirlenmesi için ELISA yönteminin uygulanmasını kapsamaktadır.

Gereçler ve Reaktifler

IL-18 ELISA Kiti (Elabscience, E-EL-H0253)

96 kuyucuklu Mikrotitrasyon plakası

Standart solüsyonlar (kit ile sağlanan)

Örnek seyreltme tamponu

Yıkama tamponu

Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu

HRP konjugatı

Substrat çözeltisi

Stop solüsyonu (2N H_2SO_4 veya eşdeğer durdurucu reaktif)

Mikropipetler ve uygun uçlar

Multikanal pipet

Santrifüj cihazı

ELISA plak okuyucu (450 nm dalga boyunda okuma yapabilen

Örnek Hazırlığı

Kan örnekleri steril koşullarda EDTA'lı veya heparinli tüplere alındı.

3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazma/serum fazı ayrıldı.

Plazma/serum dikkatlice pipetlenerek steril tüplere aktarılıp -80°C'de saklandı.

Tekrar dondurulup çözülme işlemi örnek stabilitesini bozabileceğinden kaçınılmalıdır.

Standart ve Numune Hazırlama

Standart solüsyonlar, kit talimatına göre uygun konsantrasyonlarda seyreltildi.

Numuneler, örnek seyreltme tamponu ile seyreltilerek test için hazırlandı.

Protokol

96 kuyucuklu mikrotitrasyon plakasının ilgili kuyucuklarına

100 µL Standart solüsyonlar

100 µL Numuneler

100 µL Boş (blank) ve negatif kontrol eklendi.

Plaka 37°C'de 90 dakika inkübe edildi.

Sonra kuyucuklardaki sıvı atıldı, ardından 100 µL Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu eklendi.

Plaka 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.

Her kuyucuk aspire edildi ve yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı.

Her kuyucuğa 100 µL HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi.

Plaka 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.

Her kuyucuk tekrar aspire edildi ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.

Her kuyucuğa 90 µL substrat reagent eklendi.

Ardından 37°C'de 15 dakika inkübe edildi.

50 µL stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı.

Plaka, 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucuda okundu.

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri SPSS 27.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak araştırılmıştır. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri sayı (n), yüzde (%), ortalama, standart sapma (SS), ortanca, minimum ve maksimum kullanılarak gösterilmiştir. Araştırmada kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığını göstermek için Ki Kare Testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşıyanlarının karşılaştırılmasında Student-t Testi, bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşımayanlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Sayısal ölçümle kaydedilmiş bir değişkenin tanı koydurucu ya da ekarte edici özelliği olup olmadığını göstermek için ROC Analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'den küçük saptanması koşulu aranmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Verileri

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 41,21 ± 52,67 ay olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı %46,7 erkek (n=28) ve %53,3 kız (n=32) şeklinde olup hastaların %65'inde (n=39) ek hastalık (komorbidite) bulunurken, %35'inde (n=21) ek hastalık bulunmamaktadır.

Çizelge 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş (ay) *Ortalama±SS*		41,21±52,67
Cinsiyet *n(%)*	**Erkek**	28(46,7)
	Kız	32(53,3)
Ek hastalık *n(%)*	**Var**	39(65,0)
	Yok	21(35,0)

4.2. Hastaların Enfeksiyon Kaynaklarına Göre Üreme Durumları

Çalışmaya dahil edilen hastalar sepsis varlığı açısından iki eşit grupta incelenmiştir. %50'sinde (n=30) sepsis var (sepsis grubu), %50'sinde (n=30) yoktur (kontrol grubu). Sepsise neden olan enfeksiyon kaynakları arasında solunum (%60, n=18) ve kan (%40, n=12) öne çıkmaktadır. Kültür üreme oranına bakıldığında %36,7 (n=22) olup, bunların %68,2'si (n=15) Gram negatif bakteri, %22,7'si (n=5) Gram pozitif bakteri ve %9,1'i (n=2) mantar kaynaklı olduğu bulunmuştur. Sepsis grubundaki hastaların enfeksiyon kaynaklarına göre üreme durumları Tablo 2.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Enfeksiyon kaynaklarına göre üreme durumları

Sepsis varlığı *n(%)*	**Var**	30(50,0)
	Yok	30(50,0)
Sepsis kaynağı *n(%)*	**Solunum**	18(60,0)
	Kan	12(40,0)
	İdrar	0(0)
	Yumuşak doku	0(0)

Kültür üreme *n(%)*	**Var**	22(36,7)
	Yok	38(63,3)
Etken *n(%)*	**Gram negatif bakteri**	15(68,2)
	Gram pozitif bakteri	5(22,7)
	Mantar	2(9,1)

4.3. Hastaların Klinik ve Yatış Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Tüm hastaların yatış anında bakılan PRISM III skoru ortalaması 22,13 ± 26,35 olarak belirlenmiştir. Hastaların yatışında solunum desteği türleri incelendiğinde, hastaların %65'i (n=39) entübasyon ile invaziv mekanik ventilasyon, %23,3'ü (n=14) nazal non-invaziv ventilasyon, %6,7'si (n=4) spontan solunum ve %5'i (n=3) yüksek akımlı nazal kanül ile oksijen tedavisi (YANKOT) desteği almıştır. Hastaların %46,7'sinde (n=28) tedavi sürecinde normal kan basıncını sürdürebilmek için inotrop infüzyon tedavisi ihtiyacı bulunurken, %1,7'sinde (n=1) ise ekstraskorporeal destek tedavileri gerekmiştir. Ortalama yatış sürelerine bakıldığında tüm hastaların ortalama 26,28 ± 42,53 gün yatışı olduğu görülmüştür. Çalışmadaki hastaların %70'i (n=42) taburcu edilirken, %30'u (n=18) hayatını kaybetmiştir.

Çizelge 4.1. Klinik ve yatış özelliklerinin değerlendirilmesi

PRISM III skoru *Ortalama±SS*		22,13±26,35
Solunum desteği türü *n(%)*	**Spontan solunum**	4(6,7)
	YANKOT	3(5,0)
	Nazal NIV	14(23,3)
	Entübe IMV	39(65,0)
İnotrop ihtiyacı *n(%)*	**Var**	28(46,7)
	Yok	32(53,3)
Ekstrakorporeal tedavi *n(%)*	**Var**	1(1,7)
	Yok	59(98,3)
Yatış süresi (gün) *Ortalama±SS*		26,28±42,53
Çıkışı *n(%)*	**Yaşıyor**	42(70,0)

	Exitus	18(30,0)

4.4. Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Laboratuvar bulgularına bakıldığında, hemoglobin (Hb) ortalaması 10,28 ± 1,81, hematokrit (Htc) ortalaması %30,40 ± 4,87, beyaz küre sayısı (White Blood Cell/WBC) ortalaması 12443,17 ± 8950,92 ve trombosit sayısı (Platelet/PLT) ortalaması 286183,33 ± 188888,68 olarak tespit edilmiştir. CRP ortalaması 56,49 ± 62,95 olup kan gazı analizi incelendiğinde pH ortalaması 7,36 ± 0,09, pCO2 ortalaması 45,40 ± 14,55, HCO3 ortalaması 24,32 ± 5,85, laktat ortalaması 1,65 ± 1,01 bulunmuştur. Serum albumin ortalaması ise 32,54 ± 7,12 olarak ölçülmüştür. Hastaların laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi Tablo 4'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Hastaların laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi

	Ortalama±SS	**Ortanca(Min-Maks)**
HB (gr/dL)	10,28±1,81	10,15(7,00-14,90)
HTC (%)	30,40±4,87	30,70(20,70-42,40)
WBC (10^3/µL)	12443,17±8950,92	9940,00(1000,00-53850,00)
PLT (10^3/µL)	286183,33±188888,68	267500,00(22000,00-827000,00)
CRP (mg/L)	56,49±62,95	35,25(0,09-208,00)
pH	7,36±,09	7,38(6,98-7,59)
pCO_2 (mmHg)	45,40±14,55	42,15(21,10-95,00)
HCO_3 (mmol/L)	24,32±5,85	24,15(9,80-44,00)
Laktat (mmol/L)	1,65±1,01	1,29(0,66-6,80)
Albumin (g/L)	32,54±7,12	33,00(17,70-48,30)

Bu çalışmada çalışmaya dahil edilen hastalar sepsis varlığı olan ve olmayan

hastalar olarak ikiye ayrıldıktan sonra iki grup arasında demografik, klinik ve yatış tedavi süreci özellikleri karşılaştırılmıştır.

Sepsis grubunda ortalama yaş 44,23 ± 58,09 iken, kontrol grupta ortalama yaş 38,18 ± 47,44 olarak belirlenmiş ve yaş açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,865). Cinsiyet dağılımına bakıldığında, sepsis grubunda %40 (n=12) erkek ve %60 (n=18) kız, kontrol grupta ise %53,3 (n=16) erkek ve %46,7 (n=14) kız bulunmaktadır (p=0,301). Ek hastalık varlığı açısından her iki grup benzerdir ve sepsis grubunda %63,3 (n=19), kontrol grupta ise %66,7 (n=20) oranında ek hastalık saptanmıştır (p=0,787). PRISM III skoru ortalaması sepsis grubunda 32,12 ± 32,56, kontrol grupta 12,14 ± 12,11 bulunmuş ve sepsis olan grupta anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir (p<0,001).

Solunum desteği türleri arasında ise sepsis grubunda entübasyon ile IMV (%80, n=24) daha yaygınken, kontrol grupta nazal NIV tedavisi (%30, n=9) ve spontan solunum (%13,3, n=4) daha sık görülmektedir (p=0,040). Kültür üreme oranı incelendiğinde sepsis olan grupta %73,3 (n=22) iken, sepsis olmayan grupta kültür üremesi yoktur (p<0,001). İnotrop ihtiyacı sepsis grubunda (%83,3, n=25) kontrol gruba (%10,0, n=3) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,001). Ekstrakorporeal destek tedavi ihtiyacı ise sadece sepsis olan grupta (%3,3, n=1) görülmüştür.

Yatış süresi sepsis grubunda ortalama 28,77 ± 39,17 gün, kontrol grupta ise 23,80 ± 46,17 gün bulunmuş ve sepsis olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir (p=0,019). Çıkış durumuna göre, sepsis olan grupta %53,3 (n=16) taburcu ve %46,7 (n=14) exitus, sepsis olmayan grupta ise %86,7 (n=26) taburcu ve %13,3 (n=4) exitus oranı bulunmaktadır (p=0,005). Her iki grubun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 5.'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Sepsis olan ve olmayanlar arasında demografik, mikrobiyal üreme, klinik ve yatış özelliklerinin karşılaştırılması

		Sepsis +	**Sepsis -**	**p**
Yaş *Ortalama±SS*		44,23±58,09	38,18±47,44	0,865*
Cinsiyet *n(%)*				
	Erkek	12(40,0)	16(53,3)	0,301
	Kız	18(60,0)	14(46,7)	

Ek hastalık *n(%)*				
	Var	19(63,3)	20(66,7)	0,787
	Yok	11(36,7)	10(33,3)	
PRISM III *Ortalama±SS*		32,12±32,56	12,14±12,11	**<0,001***
Solunum desteği *n(%)*				
	Spontan	0(,0)	4(13,3)	**0,040**
	YANKOT	1(3,3)	2(6,7)	
	Nazal NIV	5(16,7)	9(30,0)	
	Entube IMV	24(80,0)	15(50,0)	
Kültür üreme *n(%)*				
	Var	22(73,3)	0(,0)	**<0,001**
	Yok	8(26,7)	30(100,0)	
İnotrop ihtiyacı *n(%)*				
	Var	25(83,3)	3(10,0)	**<0,001**
	Yok	5(16,7)	27(90,0)	
Eks trakorporeal *n(%)*				
	Var	1(3,3)	0(,0)	1,000
	Yok	29(96,7)	30(100,0)	
Yatış süresi *Ortalama±SS*		28,77±39,17	23,80±46,17	**0,019***
Çıkışı *n(%)*				
	Yaşıyor	16(53,3)	26(86,7)	**0,005**
	Exitus	14(46,7)	4(13,3)	

Tablo'da sepsis olan ve olmayan hastalar grupları arasında laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır. Sepsis olan grupta Hb ortalaması 9,79 ± 1,87 iken, sepsis olmayan grupta bu değer 10,76 ± 1,63 olarak ölçülmüştür (p=0,036). Htc değerleri de sepsis

olan grupta %29,15 ± 5,08, sepsis olmayan grupta ise %31,65 ± 4,37 olarak belirlenmiştir (p=0,046). WBC sepsis olan grupta 15044,00 ± 10891,56, sepsis olmayan grupta 9842,33±5511,76 bulunmuş ve sepsis olan grupta sepsis olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir (p=0,019). Trombosit sayısı ise sepsis olan grupta 237133,33 ± 165546,27, sepsis olmayan grupta 335233,33 ± 200511,53 olarak ölçülmüştür (p=0,043). CRP değerleri sepsis olan grupta belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (103,29 ± 57,40) (p<0,001). pH, pCO2 ve HCO3 değerleri her iki grupta benzer olup laktat düzeyleri ise sepsis olan grupta daha yüksek olma eğiliminde saptanmıştır (1,87 ± 1,20) (p=0,090). Albumin düzeyleri incelendiğinde ise sepsis olan grupta (28,66 ± 5,95) sepsis olmayan gruba (36,41 ± 6,04) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0,001).

Çizelge 4.1. Sepsis grubu ve kontrol grup arasında laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Sepsis (+)	**Sepsis (-)**	**P**
	Ortalama±SS	**Ortalama±SS**	
HB	9,79±1,87	10,76±1,63	**0,036***
HTC	29,15±5,08	31,65±4,37	**0,046***
WBC	15044,00±10891,56	9842,33±5511,76	**0,019****
PLT	237133,33±165546,27	335233,33±200511,53	**0,043***
CRP	103,29±57,40	9,68±15,34	**<0,001****
pH	7,36±,09	7,37±,10	0,579**
pCO_2	44,82±13,94	45,97±15,35	0,923**
HCO_3	24,30±6,62	24,34±5,08	0,673**
Laktat	1,87±1,20	1,43±,74	0,090**
Albumin	28,66±5,95	36,41±6,04	**<0,001****

4.5. Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

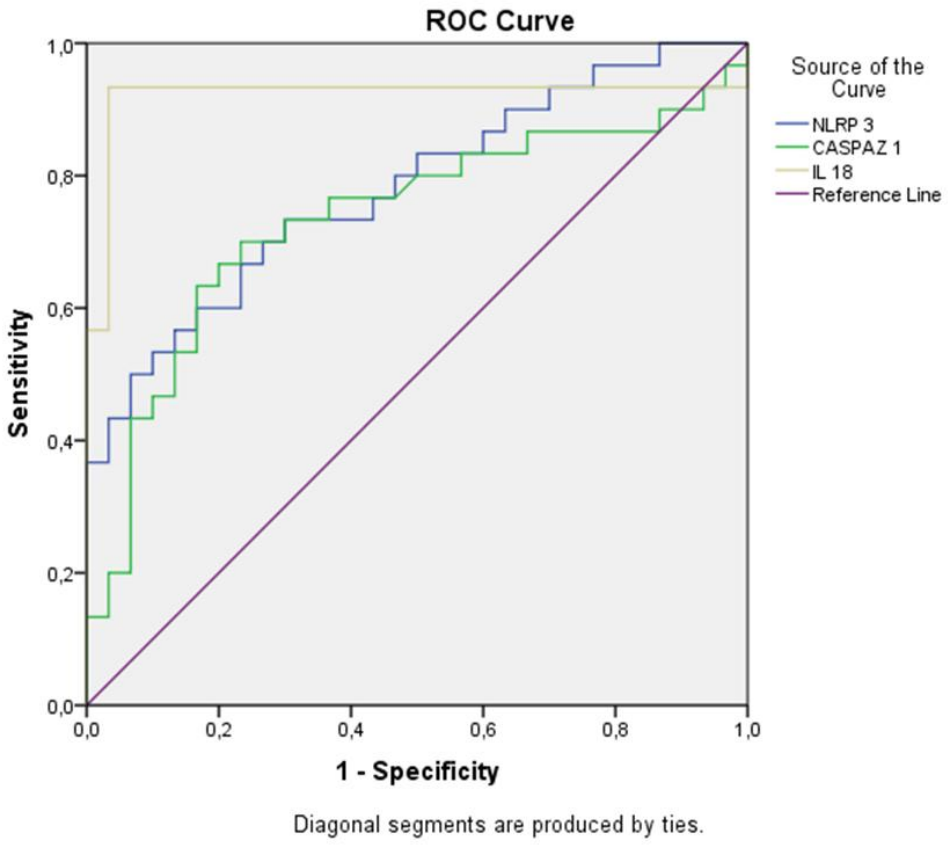
yapıldığında NLRP3 düzeyleri sepsis olan grupta 1,63 ± 1,21, sepsis olmayan grupta ise 0,96 ± 0,22 olarak ölçülmüştür (p<0,001). Kaspas-1 düzeyleri sepsis olan grupta 288,87 ± 131,55, sepsis olmayan grupta ise 185,55 ± 95,32 olarak belirlenmiştir (p=0,002). IL-18 düzeyi sepsis olan grupta 284,06 ± 149,16, sepsis

olmayan grupta 124,84 ± 30,56 bulunmuş ve sepsis olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir (p<0,001). Tablo 7.'de her iki grubun biyobelirteçler açısından karşılaştırılması gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Sepsis varlığı olan ve olmayanlar arasında NLRP 3, Kaspas-1, IL 18 ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

	Sepsis (+)		**Sepsis (-)**		**p**
	Or talama±SS	**Ortanca(min-maks)**	**O rtalama±SS**	**Ortanca(min-maks)**	
NLRP 3	1,63±1,21	1,30 (0,74-6,02)	0,96±0,22	0,93 (0,61-1,45)	**<0,001***
Kaspas-1	288,87±131,55	301,00 (56,00-504,00)	185,55±95,32	165,92 (58,80-431,20)	**0,002***
IL 18	284,06±149,16	224,97 (27,09-657,95)	124,84±30,56	124,43 (54,06-213,06)	**<0,001***

Tablo 7 ve Şekil 1'de NLRP 3, Kaspas-1 ve IL 18 değişkenlerinin sepsis gelişimini öngörme gücü ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre, IL 18 biyobelirteci 0,921 AUC değeri ile en yüksek öngörü gücüne sahipken, NLRP 3 ve Kaspas-1 sırasıyla 0,780 ve 0,734 AUC değerleri ile daha düşük tahmin gücü göstermektedir. Duyarlılık (sensitivite) ve seçicilik (spesifite) açısından değerlendirildiğinde, IL 18 %93,3 duyarlılık ve %93,3 seçicilik ile en güçlü belirteç olarak öne çıkmaktadır. Buna karşılık, NLRP 3 ve Kaspas-1'in PAZ 1'in duyarlılığı %73,3, seçiciliği ise %70,0 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, her üç belirteç için de p değeri <0,05 olup, bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Genel olarak, elde edilen bulgular IL 18'in sepsis gelişimini öngörmede en güçlü biyobelirteç olduğunu ortaya koymaktadır .



Şekil 4.64. NLRP 3, Kaspas-1, IL 18 ölçüm değerlerinin sepsis gelişimini predikte edebilme gücünün ROC analizi ile değerlendirilmesi

Çizelge 4.1. NLRP 3, Kaspas-1, IL 18 ölçüm değerlerinin sepsis gelişimini predikte edebilme gücünün ROC analizi ile değerlendirilmesi

	AUC	95% GA		Duyarlılık	Seçicilik	p
		Alt limit	Üst limit			
NLRP 3 (kesme puanı=1,0608)	0,780	0,664	0,896	**%73,3**	**%70,0**	**<0,001**
Kaspas-1 (kesme puanı=202,1299)	0,734	0,601	0,867	**%73,3**	**%70,0**	**0,002**
IL 18 (kesme puanı=173,7815)	0,921	0,830	1,000	**%93,3**	**%93,3**	**<0,001**

5. TARTIŞMA

Sepsis, ÇYBÜ'de karşılaşılan en ciddi klinik tablolardan biridir. Mortalite ve morbidite oranlarını etkileyen sistemik inflamatuvar bir yanıt sürecidir. Erken tanı ve etkili tedaviye rağmen, özellikle çocukluk yaş grubu gibi immün sistemi henüz tam gelişmemiş hastalarda prognozu öngörmek güçtür. Bu nedenle erken tanının yapılabilmesi için çok fazla araştırmalar yapılmaktadır. Hızlı ve etkin müdahalelerin yapıldığı özellikli merkezler olan gelişmiş çocuk yoğun bakım ünitelerinde hastanın yönetimi önem taşımaktadır. Kritik sepsis hastalarını erken tanımak ve uygun tedaviyi hızlıca başlamak, hastayı çok yakın takip ederek her türlü müdahalelere hazır olmak mortalite ve morbiditeyi azalttığı bildirilmektedir (Gai vd., 2022).

Pediatrik sepsis, çocukluk çağında yüksek mortalite ile seyreden ciddi bir klinik tablo olup erken tanı konulması ve tedaviye yanıtın izlenebilmesi açısından yalnızca klinik değerlendirme değil, aynı zamanda laboratuvar parametrelerinin de kullanımı önem arz etmektedir. Bu bağlamda, geleneksel olarak bilinen akut faz reaktanlarının yanı sıra günümüzde inflamatuar yanıtın erken dönemde belirteçleri olan NLRP3 inflamozomu, kaspas-1 ve IL-18 gibi biyobelirteçler üzerine yapılan güncel çalışmalar dikkat çekmektedir (Esposito vd., 2025).

Yetişkin hastalarda sepsis, çocukluk çağına benzer şekilde yüksek morbidite ve mortaliteye sahip ciddi bir klinik tablo olup yine çocukluk çağında olduğu gibi erken tanı ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yalnızca klinik bulgular değil, aynı zamanda biyobelirteçlerin kullanımı da giderek önem kazanmaktadır. Son yıllarda inflamatuar yanıtın belirleyicileri olarak NLRP3 inflamozomu, kaspas-1 ve IL-18 gibi mediatörler, erişkin hastalarda da yoğun şekilde araştırılmıştır. NLRP3 inflamozomu, hücresel stres ve patojenlerin tanınmasıyla aktive olarak kaspas-1'i uyarır; bu da IL-1β ve IL-18 gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımına neden olur (Tschopp & Schroder, 2010). Bu inflamatuar yolak, sepsis patofizyolojisinde önemli bir rol oynamakta olup; özellikle NLRP3 ve IL-18 düzeylerinin sepsisli erişkin hastalarda hastalık ciddiyeti, çoklu organ yetmezliği gelişimi ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (van der Poll vd., 2017; Yang vd., 2019). Bu nedenle, pediatrik hastalarda olduğu gibi yetişkin popülasyonda da bu parametrelerin tanı ve prognostik izlem açısından potansiyel biyobelirteçler olduğu düşünülmektedir.

Literatüre bakıldığında bildirilen sepsis insidansı, coğrafi bölge, hastane türü ve tanı kriterlerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Örneğin, ABD'de yapılan bir çalışmada pediatrik sepsis insidansının yılda 72,7/100.000 çocuk olduğu bildirilmiştir. Avrupa'da yapılan bir başka çalışmada ise ÇYBÜ'de sepsis

insidansının %8,2 olduğu bildirilmiştir (Aygün, 2020; Solmaz, 2019; Weiss, 2020; Yeğin, 2017). Ülkemizden yapılan güncel bir çalışmada ise çocuklarda hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları incelenmiş, sıklık hızı 14,7/1000 hasta günü olarak bildirilmiştir (Akgül, 2021). Çocukluk çağında yetersiz immün sistem gelişmesi nedeniyle küçük yaş grubunda sepsis insidansı daha yüksek olup hızla progresyon göstermektedir (Goldstein, 2005). Bizim çalışmamız da üçüncü basamak bir çocuk yoğun bakım ünitesinin hastalarını kapsamakta olup yıllık yatış sayısı 1400 hasta olan klinikteki hastalardan oluşmaktaydı. Üç aylık bir dönemi kapsayan çalışmamızda sepsis tanısı alan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu nedenle çalışma ÇYBÜ'nin sepsis oranı literatürle uyumlu olup %8,6 olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 41,21 ± 52,67 ay olup hastalarımızın çoğunluğu ilk 5 yaşın altındadır.

Ülkemizde ÇYBÜ'de yapılan 5 yıllık pediatrik sepsis hastalarının incelendiği retrospektif bir çalışmada 607 çocuk hastadan 68 (%11,2) sepsisli hasta incelenmiş olup yaşları 1 ay–17,8 yıl olan bu hastaların sepsis nedeni olan enfeksiyon kaynakları en sık solunum sistemi (n = 30, %44,1) ve sindirim sistemi (n = 12, %17,6) bulunmuştur. Alınan kültürlerden en sık üreyen etken mikroorganizmalar ise Klebsiella pneumoniae (10 hasta), Neisseria meningitidis (7 hasta) ve Escherichia coli (7 hasta) bulunmuştur. Hastaların yatış süresi ise ortalama 7,0 gün (26 saat–97 gün) olarak bildirilmiştir (Aygün, 2020). Bir başka retrospektif dizaynlı 3 yıllık ÇYBÜ'nde sepsisli hastaların incelendiği çalışmada ise 115 (%12,9) kan kültüründe üreme saptanan hasta incelenmiştir. Kan kültüründe üreme olan hastaların 49'u (%42,6) kız, 66'sı (%57,4) erkek olup yaş ortalamaları 2,14 (min: 1 ay, maks.: 16 yaş), ortanca yaş 1 yaş altı (0 yaş) bildirilmiştir. Kültürde üreyen mikroorganizmalar ise 28 (%24,3) gram pozitif, 44 (%38,3) gram negatif ve 43 (%37,4) candida bulunmuştur. En sık üreyen etken bu çalışmada 43 (%37,4) Candida grubu mantarlardır. Diğer etkenler: %13,9 Klebsiella pneumoniae, %8,7 Acinetobacter baumannii kompleks, %7,8 metisiline dirençli koagulaz-negatif stafilokok, %7,8 Pseudomonas aeruginosa, %5,2 Escherichia coli, %5,2 metisiline dirençli Staphylococcus aureus, %4,3 metisiline duyarlı Staphylococcus aureus, %4,3 metisiline duyarlı koagulaz-negatif stafilokok, %2,6 Serratia marcescens, %2,6 Corynebacterium grubu olarak raporlanmıştır (Solmaz, 2019). Çalışmamıza dahil edilen sepsis grubundaki hastaların enfeksiyon kaynaklarına bakıldığında literatür ile benzer şekilde solunum (%60, n = 18) ve kan (%40, n = 12) öne çıkmaktadır. Kültür üreme oranına bakıldığında ise %36,7 (n = 22) bulunmuştur. Üreyen etkenler detaylı incelenerek gruplandırıldığında bunların %68,2'si (n = 15) gram-negatif bakteri, %22,7'si (n = 5) gram-pozitif bakteri ve %9,1'i (n = 2) mantar kaynaklı olduğu

bulunmuştur. Bu durum Aygün vd. (2020) çalışmasının sonuçlarına benzer, ancak Solmaz vd. (2019) çalışmasından farklıdır. Bu farklılık, hastanelerin ÇYBÜ floralarındaki etkenlerin de sepsis kaynağını etkilediğini göstermektedir. Çalışmamızdaki sepsis grubunda ortalama yaş 44,23 ± 58,09 iken, kontrol grupta ortalama yaş 38,18 ± 47,44 olarak bulunmuş olup cinsiyet dağılımına bakıldığında sepsis grubunda %40 (n = 12) erkek ve %60 (n = 18) kız, kontrol grupta ise %53,3 (n = 16) erkek ve %46,7 (n = 14) kız bulunmaktadır. Yatış süresi çalışmamızda sepsis grubunda ortalama 28,77 ± 39,17 gün bulunmuş olup literatürdeki çalışmalardan daha uzun olması dirençli mikroorganizmaların üremiş olması ile ilişkilendirilmiştir.

Dünya çapında çocukluk çağında sepsis görülen çocukların %49'unda vücudu enfeksiyona karşı savunmasız bırakan bir komorbid durum bulunur. Bu komorbiditeler yaşa özgü değişiklik gösterebilir. İnfantil yaş grubunda kronik akciğer hastalığı veya konjenital kalp hastalığı bu durumu tetiklerken, 1–9 yaş grubu arasında ise altta yatan nöromüsküler hastalık ve adölesan çağda da önceden var olan hemato-onkolojik durumlar yer alır (Watson, 2005). Yine çocukluk çağında malignite, aspleni, kemik iliği ve solid organ nakli, santral kateter kullanılması, ağır mental retardasyon, serebral palsi ve immün yetmezlik veya baskılanma durumları sepsis ve septik şok için yüksek riskli durumlardır (Angus, 2013). Bizim çalışmamızda da her iki grup birlikte incelendiğinde hastaların %65'inde (n = 39) komorbidite bulunurken, %35'inde (n = 21) bulunmamaktadır. Ancak çalışmamızda literatürdeki verilerin aksine sepsisli grupta 19 (%63,3) ve kontrol grubunda 20 (%66,7) komorbidite saptanmış olup her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çocuk yoğun bakımda mortaliteyi öngörmek amacıyla pek çok skorlama sistemi kullanılmakla birlikte altın standart yöntem bulunmamaktadır. ÇYBÜ'de 68 sepsisli çocuk hastanın incelendiği bir çalışmada PRISM III skoru ortanca 12,0 bulunmuştur (Aygün, 2020). Mortalite skorlama sistemlerinin karşılaştırıldığı, %52 komorbiditesi ve %8,3 oranında sepsis tanısı olan ÇYBÜ'de yatan 300 hastayı kapsayan retrospektif tek merkezli bir çalışmada tüm hastalarda PRISM III medyanı (IQR) 20 (20), yaşayanlarda 16 (15,2) ve vefat edenlerde 35 (17) bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada dört farklı mortalite öngördürücü skorlama sistemi karşılaştırılmış olup hem en sensitif hem de en spesifik olan PRISM III bulunmuştur (Arı, 2024). Bu çalışmalara benzer şekilde bizim de çalışmamızda PRISM III skoru ortalaması sepsis grubunda 32,12 ± 32,56, kontrol grupta 12,14 ± 12,11 bulunmuş ve sepsis olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir.

Pediatrik sepsisin yönetimi konusunda yıllardır süreğen çalışmalar mevcuttur. Erken tanımanın yanı sıra basamaklı tedavi yaklaşımı da önerilmiştir (Kawasaki, 2017). Bir enfeksiyöz tetikleyici tarafından başlatıldıktan sonra tüm organ sistemlerini etkiler ve vital organların yönetimi çok önemlidir. Bu aşamada hastaların hem kardiyak hem de solunumsal destek alması gerekir. Kan basıncı regülasyonu ve hemodinamik stabilite için sıvı resüsitasyonu yanı sıra inotropik tedaviler uygulanır. Hastanın klinik ve laboratuvar verileri kullanılarak hangi inotropik ajanın kullanılacağına klinisyen karar verir. Ayrıca hemodinamik stabilite ile birlikte ağır bir hastalık sürecinde olan hastaların solunum iş gücünü desteklemek için en erken dönemde oksijen tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. Bu tedavi stratejileri non-invaziv olabileceği gibi hasta entübe edilerek invaziv mekanik ventilasyon desteği de sağlanabilir (McIntosh, 2017; Weiss, 2024). Bu destek tedavilerin yanı sıra ağır ve dirençli septik şoktaki hastalara daha invaziv "ekstrakorporeal" tedaviler olan sürekli hemodiyafiltrasyon, plazma değişimi (plazmaferez), ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu gibi seçenekler de uygulanabilmektedir (Lima, 2018; Weiss, 2020). Çalışmamızda da güncel sepsis kılavuzlarına uygun şekilde yönetilen hastalarımızın solunum desteği türleri arasında sepsis grubunda entübasyon ile IMV (%80, n = 24) daha yaygınken, kontrol grupta nazal NIV tedavisi (%30, n = 9) ve spontan solunum (%13,3, n = 4) istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazla uygulanmıştır. Hemodinamik stabilite için kullanılan inotropik tedavi ihtiyacı sepsis grubunda (%83,3, n = 25) kontrol gruba (%10,0, n = 3) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ekstrakorporeal destek tedavi ihtiyacı ise sadece sepsis olan grupta (%3,3, n = 1) görülmüş olup hastaya plazmaferez uygulanmıştır.

Septik şoklu çocukların hastane içi ölüm oranı, yüksek ve düşük kaynaklı ortamlarda sırasıyla %10,8 ve %33,5 bulunmuş olup tüm ülkeleri ve şartları kapsayan güncel kılavuz geliştirilmiştir (Schlapbach vd., 2024). Erken tanınarak uygun ve etkin tedavi ile mortalite azaltılabilir. Bunun için tedavi algoritmaları ve paketleri geliştirilmiştir (Scott vd., 2018). Beş yıllık retrospektif ÇYBÜ hastalarının incelendiği bir çalışmada toplam 68 sepsis hastası değerlendirilmiş olup çalışmamızdaki gibi sıklıkla enfeksiyon kaynağı solunum sistemi olan hastalar incelenmiştir ve mortalite oranı %19,1 bulunmuştur (Aygün, 2020). Yine 4 yıllık ÇYBÜ yatışlarındaki kültür üremesi ile kanıtlanmış sepsis hastalarının incelendiği bir başka çalışmada 115 hastada mortalite oranı %16,52 olarak bildirilmiştir (Solmaz, 2019). Ülkemizden güncel ve pediatrik sepsisli hastalarda oksidatif stres ile antioksidan durumun incelendiği bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen 126 hastadan 64'ü sepsis tanılı olup mortalite oranı %43,7 bulunmuştur (Arı, 2025). Çocuklarda ÇYBÜ'de nozokomiyal sepsisli hastalarda laktat/albümin oranı ve mortalite

ilişkisinin incelendiği 106 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise %67,9 komorbiditeli hastalar varlığında mortalite oranı %48,1 bulunmuştur (Arı vd., 2024). Sepsisli ve kontrol gruplarını içeren toplam 60 hastanın dahil edildiği çalışmamızda yatış süresi sepsis grubunda ortalama 28,77 ± 39,17 gün, kontrol grupta ise 23,80 ± 46,17 gün bulunmuştur. Yatış süresi sepsis olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Çıkış durumuna göre incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup sepsis olan grupta %53,3 (n = 16) taburcu ve %46,7 (n = 14) eksitus (vefat), sepsis olmayan grupta ise %86,7 (n = 26) taburcu ve %13,3 (n = 4) eksitus oranı bulunmuştur. Çalışmamızdaki sepsisli hasta grubundaki %46,7 mortalite oranı bölgemizde yapılan güncel çalışmalar ile benzerdir.

Pediatrik sepsis hastalarında inflamasyon belirteçleri, hastalığın hem tanısında hem de tedavi izleminde önemli yere sahiptir. Bilinen geleneksel inflamasyon belirteçlerinden tam kan sayımı parametreleri (lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet), kan gazı ile laktat ve albümin değerleri, serum CRP düzeyi sıklıkla sepsis yönetiminde kullanılmaktadır. Pediatrik sepsisin güncel kılavuzunda da yer aldığı gibi laktat düzeyi sepsisin prognozunda da önemli yere sahiptir (Schlapbach vd., 2024). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da benzer bulgular saptanmıştır. Sepsis olan grup ile kontrol grubu arasında Hb, Htc, WBC ve trombosit sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Ek olarak CRP değerleri de sepsis olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca albümin, bilindiği gibi negatif akut faz reaktanı olduğundan laktat/albümin oranının kullanımı sepsisli hastanın prognozunda önem taşır. Bölgemizden yapılan retrospektif bir çalışmada (2024) nozokomiyal sepsisli hastalarda laktat/albümin oranının mortaliteyi öngörmede anlamlı olduğu gösterilmiştir (Arı vd., 2024). Yine ülkemizden bir başka çalışmada kritik hasta çocuklarda sepsis tanısı için hemoglobin, CRP ve RDW'nin yararlı olduğu ve ROC analizinde en duyarlı belirteçlerin hemoglobin, CRP ve RDW olduğu; RDW, MPV, platelet sayısı, hemoglobin, lökosit sayısı ve CRP'nin de sepsis ile ilişkili parametreler olarak anlamlı bulunduğu bildirilmiştir (Aygün, 2020). Çalışmamızda albümin düzeyleri sepsis olan grupta sepsis olmayan gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Erişkin sepsisli hastalarda yapılan bir çalışmada (2020) arter kan gazı anormalliklerinin sepsis prognozu ile ilişkili olduğu; en yüksek mortalitenin respiratuvar asidozu olanlarda, daha sonra metabolik asidozu olanlarda görüldüğü; anormal kan gazı olanların hastanede ve YBÜ'de kalış sürelerinin daha uzun olduğu belirtilmiştir (Mukherjee vd., 2020). Bizim gruplarımızda pH, pCO_2 ve HCO_3 değerleri benzer olmakla birlikte laktat düzeyleri sepsis grubunda daha yüksek olma eğiliminde saptanmıştır; albümin düzeyleri ise sepsis grubunda anlamlı derecede düşüktür.

Reaktif oksijen türleri, sepsis geliştiğinde enerji metabolizması ve solunum disfonksiyonu tarafından tetiklenmektedir. Bu durum yalnızca dokulara ve organellere oksidatif hasar vermekle kalmaz, aynı zamanda doğrudan ve dolaylı olarak NOD-, LRR- ve NLRP3 inflamozom aktivasyonunu da tetikler. NLRP3 inflamozomları inflamatuvar yanıtı büyütür ve ardından sepsis progresyonunu şiddetlendirmek için immün sistem hücrelerinde apoptozu tetikler. Sepsis patogenezinde NLRP3 konusunda güncel çalışmalar yapılmaya devam etmektedir (Zhao vd., 2020).

Sepsis hastalarında trombosit aktivasyonunun yoğun bakım kontrol hastalarına göre anlamlı derecede artmış olmasından hareketle başlatılan ve 2021'de yayımlanan bir çalışmada trombosit inhibisyonunun NLRP3 inflamozom aktivasyonunu ve sepsis bağımlı renal hasarı önleyip önlemediği incelenmiştir. Çekal ligasyon-ponksiyon (CLP) modelinde klopidogrel tedavisiyle trombositlerde inflamozom birleşiminin inhibe edildiği; plazma ve böbrekte IL-1β ve IL-18 artışlarının azaldığı gösterilmiştir. Bulgular, aktive trombositlerin sepsis kaynaklı renal hasara NLRP3 aktivasyonu yoluyla katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Borges-Rodriguez vd., 2021).

Sepsis, enfeksiyon sonrası ortaya çıkan ve organ disfonksiyonuna yol açan karmaşık bir konak bağışıklık dengesizliğidir. Etkili tedavilerin sınırlı olması nedeniyle mortalitesi yüksektir. Son dönemde çok sayıda çalışma NLRP3 inflamozomunun sepsiste terapötik hedef potansiyeline işaret etmektedir. NLRP3 inflamozomu, kaspas-1 aktivasyonunu ve ardından IL-1β ile IL-18 salınımını indükleyen bir protein kompleksidir. Sepsis gelişimi ve ilerleyişinde NLRP3'ün rolü hem klinik hem de preklinik çalışmalarda gösterilmiştir; bu nedenle NLRP3 aktivasyonunun inhibisyonu inflamatuar yanıtı hafifletebilir, organ fonksiyonunu koruyabilir ve sonuçları iyileştirebilir (He vd., 2023). Sepsis-3 kriterlerine göre tanı almış erişkin sepsisli hastalar ve sepsis olmayan kritik hastaların dahil edildiği prospektif bir çalışmada 0., 3. ve 7. günlerde IL-1β düzeyleri ve NLRP3 ekspresyonu ölçülmüş; başlangıç ve 3. günde sepsisli hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. NLRP3'ün ilk hafta boyunca süren aktivasyonu sepsisi işaret eden bir belirti olarak değerlendirilmiştir (Garnacho-Montero vd., 2020). Bizim pediatrik kohortumuzda da NLRP3 seviyeleri sepsis grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Kaspas-1'in sepsis tanı ve izlemindeki rolü de önemlidir. 2019'da yayımlanan bir çalışmada kaspas-1 inhibitörü VX-765'in sepsis fare modelinde sepsisle ilişkili

ensefalopati ve bilişsel bozukluklara karşı koruyucu etkiler gösterdiği; piroptozu ve inflamatuvar sitokin düzeylerini azalttığı; kan-beyin bariyeri bozulmasını hafiflettiği ve sinaptik plastisiteyi koruduğu bildirilmiştir (Xu vd., 2019). Daha eski bir deneysel çalışmada da kaspas-1 blokajının sepsiste koruyucu olabileceği, hatta inhale aerosol gibi lokal uygulamalarda dahi sistemik düzeyde sitokin yanıtını etkileyebileceği öne sürülmüştür (Matute-Bello vd., 2007). Sepsis kaynaklı kardiyomiyopati (SICM) üzerine yapılan yakın tarihli bir çalışmada PLD2 geninin yokluğunun NLRP3/kaspas-1/GSDMD yolunu baskılayarak miyokardiyal inflamasyonu ve piroptozu azalttığı gösterilmiştir (Li vd., 2024). Akut akciğer hasarı (ALI) bağlamında güçlü bir HO-1 indükleyicisi olan heminin CLP modeliyle indüklenen akciğer hasarında NLRP3 aktivasyonunu, kaspas-1'i ve IL-1β/IL-18 salınımını azalttığı da bildirilmiştir (Luo vd., 2014). Tüm bu veriler, kaspas-1 ve NLRP3'ün sepsis patogenezindeki merkezi rolünü desteklemekte ve hedeflenmelerinin klinik sonuçları iyileştirebileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da kaspas-1 düzeyleri sepsis olan grupta 288,87 ± 131,55, kontrol grupta 185,55 ± 95,32 olup, sepsis grubundaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sepsis ile IL-18 arasındaki ilişki de yoğun şekilde araştırılmaktadır. IL-18, doğuştan ve adaptif bağışıklığın önemli bir bileşeni olup dengesinin sıkı düzenlenmesi gerekir; aşırı aktivasyon fatal sistemik inflamasyona yol açabilir. Neonatal modellerde IL-18 noksanlığının polimikrobiyal sepsise karşı belirgin koruyuculuk sağladığı; IL-18 düzeylerinin artırılmasının mortaliteyi yükseltebildiği gösterilmiştir (Wynn vd., 2016). Sepsiste LIGHT (TNFSF14) ve IL-18'in organ yetmezliği ile ilişkisini inceleyen geniş bir kohortta, IL-18'in septik olgularda büyük değişkenlik gösterdiği ve septik organ disfonksiyonuyla ilişkili olduğu raporlanmıştır (Qu vd., 2022). Pediatrik prospektif bir çalışmada ise sepsisli çocuklarda akut böbrek hasarını öngörmede idrar IL-18'in yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir (Ganda vd., 2022). Yenidoğan kesitsel bir çalışmada salivada CRP'nin erken tanıda yararlı olabileceği, salivada IL-18 için ise anlamlılık saptanmadığı bildirilmiştir (Barekatain vd., 2021). Bizim 60 hastalık kohortumuzda IL-18 seviyeleri sepsis grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Duyarlılık-seçicilik değerlendirmesinde IL-18 %93,3 duyarlılık ve %93,3 seçicilik ile en güçlü belirteç olarak öne çıkmıştır. Buna karşılık NLRP3 ve kaspas-1 için duyarlılık %73,3 ve seçicilik %70,0 olarak hesaplanmıştır. Her üç belirteç de istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, IL-18 sepsisin belirlenmesinde en güçlü biyobelirteç olarak görünmektedir.

6. SONUÇLAR

Pediatrik sepsis, çocukluk çağında mortalitesi yüksek bir durum olup erken tanısı ve tedaviye yanıtın izlemi için klinik takibin yanı sıra laboratuvar parametreleri de kullanılmaktadır. Üzerinde çok çalışılan NLRP3, kaspas-1 ve IL-18 ile yapılan ve sepsisli hastalar ile sepsis tanısı olmayan hastaların karşılaştırıldığı çalışmamızda, bu üç parametre de anlamlı farklı bulunmuştur. IL-18'in %93,3 duyarlılık ve %93,3 seçicilik ile en güçlü biyobelirteç olduğunu söyleyebiliriz.

7. ÖNERİLER

Biyoteknolojinin gelişimi ve sağlık alanına entegrasyonu ile birlikte yeni, hassas ve farklı biyobelirteçlerin çok merkezli, randomize kontrollü ve prospektif çalışmalarla araştırılarak hastaların tedavi sürecine katkısı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., & Pinsky, M. R. (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Critical Care Medicine, 29(7), 1303–1310. https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00002

Aneja, R. K., Varughese-Aneja, R., Vetterly, C. G., & Carcillo, J. A. (2011). Antibiotic therapy in neonatal and pediatric septic shock. Current Infectious Disease Reports, 13(5), 433–441. https://doi.org/10.1007/s11908-011-0201-0

Angus, D. C., Pires Pereira, C. A., & Silva, E. (2006). Epidemiology of severe sepsis around the world. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets, 6(2), 207–212. https://doi.org/10.2174/187153006777442332

Aykac, K., Karadag-Oncel, E., Tanır Basaranoglu, S., Alp, A., Cengiz, A. B., Ceyhan, M., & Kara, A. (2019). Respiratory viral infections in infants with possible sepsis. Journal of Medical Virology, 91(2), 171–178. https://doi.org/10.1002/jmv.25309

Babu, S., Sreedhar, R., Munaf, M., & Gadhinglajkar, S. V. (2023). Sepsis in the pediatric cardiac intensive care unit: An updated review. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 37(6), 1000–1012. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.02.011

Bone, R. C., Balk, R. A., & Cerra, F. B. (1992). Definitions for Sepsis and Organ Failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest, 101(6), 1644–1655. https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644

Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., ... & Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest, 101(6), 1644–1655. https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644

Cawcutt, K. A., & Peters, S. G. (2014). Severe sepsis and septic shock: Clinical overview and update on management. Mayo Clinic Proceedings, 89(11), 1572–1578. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.07.009

De Souza, D. C., Paul, R., Mozun, R., Sankar, J., Jabornisky, R., Lim, E., ... & Kissoon, N. (2024). Quality improvement programmes in paediatric sepsis from a global perspective. The Lancet Child & Adolescent Health, 8(9), 695–706. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(24)00142-1

Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., … Moreno, R. (2013). Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Medicine, 39(2), 165–228. https://doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8

Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., … Moreno, R. (2013). Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Medicine, 39(2), 165–228. https://doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8

Dünser, M. W., Festic, E., Dondorp, A., Kissoon, N., Ganbat, T., Kwizera, A.,... & Global Intensive Care Working Group of the European Society of Intensive Care Medicine. (2012). Recommendations for sepsis management in resource-limited settings. Intensive Care Medicine, 38(4), 557–574. https://doi.org/10.1007/s00134-012-2468-5

Giordano, V., Stummer, S., Lindtner, C., Fuiko, R., Berger, A., & Pichler, K. (2022). Neonatal sepsis is associated with behavioral abnormalities in very low birthweight infants at preschool age. Frontiers in Pediatrics, 10, 906379. https://doi.org/10.3389/fped.2022.906379

Goldstein, B., Giroir, B., & Randolph, A. (2005). International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatric Critical Care Medicine, 6(1), 2–8. https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6

Graciano, A. L., Balko, J. A., Rahn, D. S., Ahmad, N., & Giroir, B. P. (2005). The Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): Development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children. Critical Care Medicine, 33(7), 1484–1491. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000166993.23660.45

Horak, J., Martinkova, V., Radej, J., & Matejovič, M. (2019). Back to basics: Recognition of sepsis with new definition. Journal of Clinical Medicine, 8(11), 1838. https://doi.org/10.3390/jcm8111838

Ingels, C., Gunst, J., & Van den Berghe, G. (2018). Endocrine and metabolic alterations in sepsis and implications for treatment. Critical Care Clinics, 34(1), 81–96. https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.006

Keskin, A., Aci, R., Arı, M., & Duran, U. (2023). Cellular senescence, mTOR

signaling pathway and polyphenol. International Journal of Advanced Biochemistry Research, 7(1), 01–04. https://doi.org/10.33545/26174693.2022.v6.i2a.155

Keskin, A., Aci, R., Taşkın, M. H., Erdem, M., Bilgin, M., & Arı, M. (2021). Comparison of laboratory findings and mortality rates of variant ALPHA and SARS-COV-2 infected patients. International Anatolia Academic Online Journal Health Sciences, 7(3), 79–88.

Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., ...& Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Medicine, 29(4), 530–538. https://doi.org/10.1007/s00134-003-1662-x

Liu, V. X., Bhimarao, M., Greene, J. D., Escobar, G. J., & Yang, L. (2021). The presentation, pace, and profile of infection and sepsis patients hospitalized through the emergency department: An exploratory analysis. Critical Care Explorations, 3(3), e0344. https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000344

Menon, K., Schlapbach, L. J., Akech, S., Argent, A., Chiotos, K., Chisti, M. J., ... & Zimmerman, J. J. (2020). Pediatric sepsis definition-A systematic review protocol by the pediatric sepsis definition taskforce. Critical Care Explorations, 2(6), e0123. https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000123

Menon, K., Schlapbach, L. J., Akech, S., Argent, A., Chiotos, K., Chisti, M. J.,... & Zimmerman, J. J. (2022). Criteria for pediatric sepsis-A systematic review and meta-analysis by the pediatric sepsis definition taskforce. Critical Care Medicine, 50(1), 21–36. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005294

Muszynski, J. A., Nofziger, R., Moore-Clingenpeel, M., Greathouse, K., Anglim, L., Steele, L., ... & Hall, M. W. (2018). Early immune function and duration of organ dysfunction in critically ill children with sepsis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 198(3), 361–369. https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2006OC

Pierrakos, C., & Vincent, J. L. (2010). Sepsis biomarkers: A review. Critical Care, 14(1), R15. https://doi.org/10.1186/cc8872

Pierrakos, C., & Vincent, J. L. (2010). Sepsis biomarkers: A review. Critical Care, 14(1), R15. https://doi.org/10.1186/cc8872

Schlapbach, L. J., Goertz, S., Hagenbuch, N., Aebi, M., Agyeman, P. K. A., Atkinson, A., ... Zenz, W. (2024). Organ dysfunction in children with blood culture-proven sepsis: Comparative performance of four scores in a national cohort study. Pediatric Critical Care Medicine, 25(3), e117–e128. https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000003388

Schlapbach, L. J., Watson, R. S., Sorce, L. R., Argent, A. C., Menon, K., Hall, M. W., … Scott, H. F. (2024). International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock. JAMA, 331(8), 665–674. https://doi.org/10.1001/jama.2024.0179

Ali, I., Ullah, A. R., Hussain, A., Samad, A., Shah, S. T. A., Yousef, M., & Khan, T. M. (2016). A prospective observational study assessing the outcome of Sepsis in intensive care unit of a tertiary care hospital, Peshawar. Journal of Critical Care, 35, 1–5.

Arı, M., Karul, A., & Sakarya, S. (2018). Investigation of antiproliferative, apoptotic and antioxidant effects of oleuropein and vitamin D on breast cancer cell lines (MCF-7). Proceedings, 2(25), 1534. https://doi.org/10.3390/proceedings2251534

Aygün, F., Durak, C., Varol, F., Çokuğraş, H., Camcıoğlu, Y., & Çam, H. (2020). Pediatrik yoğun bakım ünitesinde sepsisli çocuklarda tanı için tam kan sayımı parametrelerinin değerlendirilmesi. Journal of Pediatric Infection, 14(2), 66–73.

Sanchez-Pinto, L. N., Bennett, T. D., DeWitt, P. E., Flynn, A. F., Harwayne-Gidansky, I., Maa, T., ... & Yehya, N. (2024). Development and validation of the Phoenix criteria for pediatric sepsis and septic shock. JAMA, 331(8), 675–686. https://doi.org/10.1001/jama.2024.0196

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 315(8), 801–810. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287

Srdić, T., Đurašević, S., Lakić, I., Stojkov, D., Drakulić, D., & Mitić, M. (2024). From molecular mechanisms to clinical therapy: Understanding sepsis-induced multiple organ dysfunction. International Journal of Molecular Sciences, 25(14), 7770. https://doi.org/10.3390/ijms25147770

Tallur, S. S., Kasturi, A. V., Nadgir, S. D., & Krishna, B. V. (2000). Clinico-bacteriological study of neonatal septicemia in Hubli. The Indian Journal of Pediatrics, 67(3), 169–174. https://doi.org/10.1007/BF02723653

Uffen, J. W., Oosterheert, J. J., Schweitzer, V. A., Thursky, K., Kaasjager, H. A. H., & Ekkelenkamp, M. B. (2021). Interventions for rapid recognition and treatment of sepsis in the emergency department: A narrative review. Clinical Microbiology and Infection, 27(2), 192–203. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.02.022

Wilkinson, J. D., Pollack, M. M., Glass, N. L., Kanter, R. K., Katz, R. W., & Steinhart, C. M. (1987). Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. The Journal of Pediatrics, 111(3), 324–328. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(87)80445-4

Atsumi, T., Cho, Y. R., Leng, L., McDonald, C., Yu, T., Danton, C., ... & Bucala, R. (2007). The proinflammatory cytokine macrophage migration inhibitory factor regulates glucose metabolism during systemic inflammation. The Journal of Immunology, 179(8), 5399–5406. https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.8.5399

Weiss, S. L., Parker, B., Bullock, M. E., Swartz, S., Price, C., Wainwright, M. S., & Goodman, D. M. (2012). Defining pediatric sepsis by different criteria: Discrepancies in populations and implications for clinical practice. Pediatric Critical Care Medicine, 13(4), e219–e226. https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31823c98c7

Weiss, S. L., Peters, M. J., Alhazzani, W., Agus, M. S. D., Flori, H. R., Inwald, D. P., ... Tissieres, P. (2020). Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Pediatric Critical Care Medicine, 21(2), e52–e106. https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198

Acquah, S. E., Quaye, L., Sagoe, K., Ziemah, C., Gbedema, S. Y., Boamah, V. E., & Saah, S. A. (2013). Susceptibility of bacterial etiological agents to commonly-used antimicrobial agents in children with sepsis at the Tamale Teaching Hospital. BMC Infectious Diseases, 13(1), 1–8. https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-1

Akgül, F., Arslan, G., Karaarslan, Ü. U., Duman, M., & Köroğlu, T. F. (2021). Çocuk yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu insidans ve risk faktörleri. Journal of Pediatric Emergency and Intensive Care Medicine, 8(3), 159–165. https://doi.org/10.4274/cayd.galenos.2021.81994

Angus, D. C., & van der Poll, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. New England Journal of Medicine, 369(9), 840–851. https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623

Arı, H. F., Arı, M., & Ogut, S. (2025). Oxidative stress and anti-oxidant status in children with sepsis. BMC Pharmacology and Toxicology, 26, 64. https://doi.org/10.1186/s40360-025-00895-2

Arı, H. F., Keskin, A., Arı, M., & Aci, R. (2024). Importance of lactate/albumin ratio in pediatric nosocomial infection and mortality at different times. Future Microbiology, 19, 51–59. https://doi.org/10.2217/fmb-2023-0125

Arı, H. F., Reşitoğlu, S., Tuncel, M. A., & Şerbetçi, M. C. (2024). Çocuk yoğun bakım ünitesinde mortalite skorlama sistemlerinin güvenilirliği ve etkinliğinin karşılaştırılması. Pamukkale Tıp Dergisi, 17(3), 664–673. https://doi.org/10.31362/patd.1479595

Arı, M. (2017). Kanserin önlenmesinde antioksidanların rolü. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 1(2), 67–74.

Barekatain, B., HasanGhalyaei, N., Mohammadizadeh, M., & Tavakolifard, N. (2021). Investigation of salivary C-reactive protein and interleukin-18 for the diagnosis of neonatal sepsis. Journal of Research in Medical Sciences, 26, 131. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_1256_20

Bauer, M. E., Bateman, B. T., Bauer, S. T., Shanks, A. M., & Mhyre, J. M. (2013). Maternal sepsis mortality and morbidity during hospitalization for delivery: Temporal trends and independent associations for severe sepsis. Anesthesia & Analgesia, 117(4), 944–950. https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182a009c0

Bekeris, L. G., Tworek, J. A., Walsh, M. K., & Valenstein, P. N. (2005). Trends in blood culture contamination: A College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 129(10), 1222–1225. https://doi.org/10.5858/2005-129-1222-TIBCCA

Berghe, T. V., Demon, D., Bogaert, P., Vandendriessche, B., Goethals, A., Depuydt, B., ... & Vandenabeele, P. (2014). Simultaneous targeting of interleukin-1 and interleukin-18 is required for protection against inflammatory and septic shock. Critical Care, 18(Suppl 2), P20. https://doi.org/10.1186/cc14023

Black, R. E., Cousens, S., Johnson, H. L., Lawn, J. E., Rudan, I., Bassani, D. G., ... & Mathers, C. (2010). Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: A systematic analysis. The Lancet, 375(9730), 1969–1987. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60549-1

Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., ... &Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest, 101(6), 1644–1655. https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644

Borges-Rodriguez, M., Shields, C. A., Travis, O. K., Sheehan, A. M., Madesh, M., Miriyala, S., & Cunningham, M. W., Jr. (2021). Platelet inhibition prevents NLRP3 inflammasome activation and sepsis-induced kidney injury. International Journal of Molecular Sciences, 22(19), 10330. https://doi.org/10.3390/ijms221910330

Born, S., Dame, C., Matthäus-Krämer, C., Grotelüschen, R., Ziegler, K., Thiele, H., & Herting, E. (2021). Epidemiology of Sepsis Among Children and Neonates in Germany: Results From an Observational Study Based on Nationwide Diagnosis-Related Groups Data Between 2010 and 2016. Critical Care Medicine, 49(7), 1049–1057. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004919

Bryce, J., Boschi-Pinto, C., Shibuya, K., Black, R. E., & WHO Child Health Epidemiology Reference Group. (2005). WHO estimates of the causes of death in children. The Lancet, 365(9465), 1147–1152. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71877-8

Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., Hoth, D. F., Oates, J. A., ... & Zeger, S. L. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 69(3), 89–95. https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989

Denk, S., Perl, M., & Huber-Lang, M. (2012). Damage- and pathogen-associated molecular patterns and alarmins: Keys to sepsis? European Surgical Research, 48(4), 171–179. https://doi.org/10.1159/000338196

Edmond, K., & Zaidi, A. (2010). New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. PLOS Medicine, 7(3), e1000213. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000213

Emonts, M., Sweep, F. C., Grebenchtchikov, N., Geurts-Moespot, A., Knaup, M., Chanson, A. L., ... Calandra, T., & the MIF in Sepsis (MISS) Study Group. (2007). Association between high levels of blood macrophage migration inhibitory factor, inappropriate adrenal response, and early death in patients with severe sepsis. Clinical Infectious Diseases, 44(10), 1321–1328. https://doi.org/10.1086/514344

Esposito, S., Mucci, B., Alfieri, E., Tinella, A., & Principi, N. (2025). Advances and

challenges in pediatric sepsis diagnosis: Integrating early warning scores and biomarkers for improved prognosis. Biomolecules, 15(1), 123. https://doi.org/10.3390/biom15010123

Gai, X., Wang, Y., Gao, D., Ma, J., Zhang, C., & Wang, Q. (2022). Risk factors for the prognosis of patients with sepsis in intensive care units. PLOS ONE, 17(9), e0273377. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273377

Ganda, I. J., Kasri, Y., Susanti, M., Hamzah, F., Rauf, S., Albar, H., ... & Massi, M. N. (2022). Kidney injury molecule type-1, interleukin-18, and insulin-like growth factor binding protein 7 levels in urine to predict acute kidney injury in pediatric sepsis. Frontiers in Pediatrics, 10, 1024713. https://doi.org/10.3389/fped.2022.1024713

Gander, R. M., Byrd, L., DeCrescenzo, M., Hirany, S., Bowen, M., & Baughman, J. (2009). Impact of blood cultures drawn by phlebotomy on contamination rates and health care costs in a hospital emergency department. Journal of Clinical Microbiology, 47(4), 1021–1024. https://doi.org/10.1128/JCM.02162-08

Garnacho-Montero, J., Palacios-García, I., Díaz-Martín, A., Leal-Noval, S. R., Rojas, Y., & García-Cabrera, E. (2020). Sequential changes of NLRP3 inflammasome activation in sepsis and its relationship with death. Shock, 54(3), 294–300. https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001521

Germain, R. N. (2012). Maintaining system homeostasis: The third law of Newtonian immunology. Nature Immunology, 13(10), 902–906. https://doi.org/10.1038/ni.2404

Gibot, S., Béné, M. C., Noel, R., Massin, F., Guy, J., Cravoisy, A., ... & Charles, P. E. (2012). Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 186(1), 65–71. https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0037OC

Goldstein, B., Giroir, B., & Randolph, A. (2005). International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatric Critical Care Medicine, 6(1), 2–8. https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6

Hansen, J. D., Vojtech, L. N., & Laing, K. J. (2011). Sensing disease and danger: A survey of vertebrate PRRs and their origins. Developmental & Comparative Immunology, 35(9), 886–897. https://doi.org/10.1016/j.dci.2011.01.008

Hartman, M. E., Linde-Zwirble, W. T., Angus, D. C., & Watson, R. S. (2013). Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. Pediatric Critical Care Medicine, 14(7), 686–693. https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182917fad

He, W., Dong, H., Wu, C., Zhong, Y., & Li, J. (2023). The role of NLRP3 inflammasome in sepsis: A potential therapeutic target. International Immunopharmacology, 115, 109697. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109697

He, W., Dong, H., Wu, C., Zhong, Y., & Li, J. (2023). The role of NLRP3 inflammasome in sepsis: A potential therapeutic target. International Immunopharmacology, 115, 109697. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109697

Horn, K. (1998). Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). QJM: An International Journal of Medicine, 91(4), 265–277. https://doi.org/10.1093/qjmed/91.4.265

Kaplan, J. M., & Wong, H. R. (2011). Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. Pediatric Critical Care Medicine, 12(2), 165–173. https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e28876

Karthikeyan, G., & Premkumar, K. (2001). Neonatal sepsis: Staphylococcus aureus as the predominant pathogen. The Indian Journal of Pediatrics, 68(8), 715–717. https://doi.org/10.1007/BF02752410

Kawasaki, T. (2017). Update on pediatric sepsis: A review. Journal of Intensive Care, 5, 47. https://doi.org/10.1186/s40560-017-0240-1

Kirk, A. H. P., Ong, C., Wong, J. J., Loh, S. W., Mok, Y. H., & Lee, J. H. (2021). Nutritional intake in children with septic shock: A retrospective single-center study. Journal of Pediatric Intensive Care, 13(1), 18–24. https://doi.org/10.1055/s-0041-1736146

Kumar, G., Kumar, N., Taneja, A., Kaleekal, T., Tarima, S., McGinley, E., ... & Nanchal, R. (2011). Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). Chest, 140(5), 1223–1231. https://doi.org/10.1378/chest.11-0352

Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., ...&Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Medicine, 29(4), 530–538.

https://doi.org/10.1007/s00134-003-1662-x

Li, J., Teng, D., Jia, W., Liu, Y., Wang, Y., Li, Y., Zhang, Y., & Yang, L. (2024). PLD2 deletion ameliorates sepsis-induced cardiomyopathy by suppressing cardiomyocyte pyroptosis via the NLRP3/caspase 1/GSDMD pathway. Inflammation Research, 73(6), 1033–1046. https://doi.org/10.1007/s00011-024-01881-w

Lima, L. M., McCracken, C. E., Fortenberry, J. D., & Hebbar, K. B. (2018). Use of plasma exchange in pediatric severe sepsis in children's hospitals. Journal of Critical Care, 45, 114–120. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.01.028

Luo, Y. P., Jiang, L., Kang, K., Fei, D. S., Meng, X. Q., Nan, C. C.,... & Zhao, M. Y. (2014). Hemin inhibits NLRP3 inflammasome activation in sepsis-induced acute lung injury, involving heme oxygenase-1. International Immunopharmacology, 20(1), 24–32. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.02.017

Maitland, K., Kiguli, S., Opoka, R. O., Engoru, C., Olupot-Olupot, P., Akech, S. O., ... & Gibb, D. M. (2011). Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. New England Journal of Medicine, 364(26), 2483–2495. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1101549

Mancini, N., Carletti, S., Ghidoli, N., Cichero, P., Burioni, R., & Clementi, M. (2010). The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. Clinical Microbiology Reviews, 23(1), 235–251. https://doi.org/10.1128/CMR.00043-09

Marshall, J. C., & Reinhart, K. (2009). Biomarkers of sepsis. Critical Care Medicine, 37(7), 2290–2298. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a02afc

Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., & Moss, M. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. New England Journal of Medicine, 348(16), 1546–1554. https://doi.org/10.1056/NEJMoa022139

Matute-Bello, G. (2007). Targeting caspase-1 in sepsis: A novel approach to an old problem. Intensive Care Medicine, 33(5), 755–757. https://doi.org/10.1007/s00134-007-0589-z

Mayr, F. B., Yende, S., & Angus, D. C. (2014). Epidemiology of severe sepsis. Virulence, 5(1), 4–11. https://doi.org/10.4161/viru.27372

McIntosh, A. M., Tong, S., Deakyne, S. J., Davidson, J. A., & Scott, H. F. (2017). Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in pediatric sepsis. Pediatric Critical Care Medicine, 18(8), 750–757. https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001191

Mlinar, B., & Marc, J. (2011). New insights into adipose tissue dysfunction in insulin resistance. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 49(12), 1925–1935. https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.697

Mukherjee, S., Das, S., Mukherjee, S., Ghosh, P. S., & Bhattacharya, S. (2020). Arterial blood gas as a prognostic indicator in patients with sepsis. Indian Journal of Medical Microbiology, 38(3–4), 457–460. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_19_478

Nielsen, M. V., Sarpong, N., Krumkamp, R., Dekker, D., Loag, W., Amemasor, S., ... & Ehrhardt, S. (2012). Incidence and characteristics of bacteremia among children in rural Ghana. PLOS ONE, 7(9), e44063. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044063

Novick, D., Schwartsburd, B., Pinkus, R., Suissa, D., Belzer, I., Sthoeger, Z., ... & Rubinstein, M. (2001). A novel IL-18BP ELISA shows elevated serum IL-18BP in sepsis and extensive decrease of free IL-18. Cytokine, 14(6), 334–342. https://doi.org/10.1006/cyto.2001.0914

Patel, R., Vetter, E. A., Harmsen, W. S., Schleck, C. D., Fadel, H. J., & Cockerill, F. R. (2011). Optimized pathogen detection with 30-compared to 20-milliliter blood culture draws. Journal of Clinical Microbiology, 49(12), 4047–4051. https://doi.org/10.1128/JCM.01314-11

Qu, H. Q., Snyder, J., Connolly, J., Glessner, J., Kao, C., Sleiman, P., & Hakonarson, H. (2022). Circulating LIGHT (TNFSF14) and interleukin-18 levels in sepsis-induced multi-organ injuries. Biomedicines, 10(2), 264. https://doi.org/10.3390/biomedicines10020264

Raynor, L. L., Saucerman, J. J., Akinola, M. O., Lake, D. E., Moorman, J. R., & Fairchild, K. D. (2012). Cytokine screening identifies NICU patients with Gram-negative bacteremia. Pediatric Research, 71(3), 261–266. https://doi.org/10.1038/pr.2011.45

Rice, T. W., & Bernard, G. R. (2005). Therapeutic intervention and targets for sepsis. Annual Review of Medicine, 56, 225–248. https://doi.org/10.1146/annurev.med.56.082103.104356

Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E., & Tomlanovich, M. (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. New England Journal of Medicine, 345(19), 1368–1377. https://doi.org/10.1056/NEJMoa010307

Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., … Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. The Lancet, 395(10219), 200–211. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7

Russell, J. A. (2006). Management of sepsis. New England Journal of Medicine, 355(16), 1699–1713. https://doi.org/10.1056/NEJMra043632

Saez-Llorens, X., Vargas, S., Guerra, F., & Coronado, L. (1995). Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections. The Pediatric Infectious Disease Journal, 14(7), 557–560. https://doi.org/10.1097/00006454-199507000-00001

Sarkar, A., Hall, M. W., Exline, M., Hart, J., Knatz, N., Gatson, N. T., & Wewers, M. D. (2006). Caspase-1 regulates Escherichia coli sepsis and splenic B cell apoptosis independently of interleukin-1beta and interleukin-18. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 174(9), 1003–1010. https://doi.org/10.1164/rccm.200604-546OC

Schulte, W., Bernhagen, J., & Bucala, R. (2013). Cytokines in sepsis: Potent immunoregulators and potential therapeutic targets—an updated view. Mediators of Inflammation, 2013, 165974. https://doi.org/10.1155/2013/165974

Scott, H. F., Balamuth, F., & Paul, R. M. (2018). Sepsis bundles and mortality among pediatric patients. JAMA, 320(21), 2271–2272. https://doi.org/10.1001/jama.2018.16748

Shalaby, M. A., Alhasan, K. A., Sandokji, I. A., Aljohani, M. A., Alzahrani, M. S., Alharbi, R. A.,... & Aljohani, N. J. (2024). Sepsis-associated acute kidney injury in critically ill children: Incidence and outcomes. Journal of Clinical Medicine, 13(22), 6720. https://doi.org/10.3390/jcm13226720

Shi, X., Tan, S., & Tan, S. (2021). NLRP3 inflammasome in sepsis (Review). Molecular Medicine Reports, 24(1), 514. https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12153

Solmaz, A., & Güzelçiçek, A. (2019). Çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenen sepsis olgularının geriye dönük analizi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 16(1), 24–28.

Standage, S. W., & Wong, H. R. (2011). Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. Expert Review of Anti-infective Therapy, 9(1), 71–79. https://doi.org/10.1586/eri.10.154

Tallur, S. S., Kasturi, A. V., Nadgir, S. D., & Krishna, B. V. (2000). Clinico-bacteriological study of neonatal septicemia in Hubli. The Indian Journal of Pediatrics, 67(3), 169–174. https://doi.org/10.1007/BF02723653

Thijs, L. G., & Hack, C. E. (1995). Time course of cytokine levels in sepsis. Intensive Care Medicine, 21(Suppl 2), S258–S263. https://doi.org/10.1007/BF01740764

Tschopp, J., & Schroder, K. (2010). NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? Nature Reviews Immunology, 10(3), 210–215. https://doi.org/10.1038/nri2725

Van der Poll, T., & Opal, S. M. (2008). Host-pathogen interactions in sepsis. The Lancet Infectious Diseases, 8(1), 32–43. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70265-7

Van der Poll, T., van de Veerdonk, F. L., Scicluna, B. P., & Netea, M. G. (2017). The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. Nature Reviews Immunology, 17(7), 407–420. https://doi.org/10.1038/nri.2017.36

Volk, H. D., Reinke, P., & Döcke, W. D. (1999). Clinical aspects: From systemic inflammation to 'immunoparalysis'. In R. S. Jack & F. Stelter (Eds.), CD14 in the inflammatory response (pp. 162–177). Karger.

Wang, Z. L., & Yu, J. L. (2013). [Recent progress in the diagnosis of neonatal septicemia]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 15(3), 236–241.

Watson, R. S., & Carcillo, J. A. (2005). Scope and epidemiology of pediatric sepsis. Pediatric Critical Care Medicine, 6(3 Suppl), S3–S5. https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000161289.22464.C3

Weiss, S. L., Fitzgerald, J. C., & Balamuth, F. (2024). Pediatric sepsis diagnosis,

management, and sub-phenotypes. Pediatrics, 153(1), e2023062967. https://doi.org/10.1542/peds.2023-062967

Weiss, S. L., Fitzgerald, J. C., Pappachan, J., Wheeler, D., Jaramillo-Bustamante, J. C., Salloo, A., ... Thomas, N. J., Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators, & Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. (2015). Global epidemiology of pediatric severe sepsis: The sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 191(10), 1147–1157. https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2323OC

Weiss, S. L., Parker, B., Bullock, M. E., Swartz, S., Price, C., Wainwright, M. S., & Goodman, D. M. (2012). Defining pediatric sepsis by different criteria: Discrepancies in populations and implications for clinical practice. Pediatric Critical Care Medicine, 13(4), e219–e226. https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31823c98c7

Weiss, S. L., Peters, M. J., Alhazzani, W., Agus, M. S. D., Flori, H. R., Inwald, D. P., ... Tissieres, P. (2020). Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Pediatric Critical Care Medicine, 21(2), e52–e106. https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198

Weiss, S. L., Peters, M. J., Alhazzani, W., Agus, M. S. D., Flori, H. R., Inwald, D. P., ...Tissieres, P. (2020). Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Pediatric Critical Care Medicine, 21(2), e52–e106. https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198

Wier, L. M., & Andrews, R. M. (2011). The national hospital bill: The most expensive conditions by payer, 2011 (HCUP Statistical Brief #204). Agency for Healthcare Research and Quality.

Wu, Z., Tian, Y., Alam, H. B., Li, Y., Williams, A. M., Kuebler, J. F., ... & Li, J. (2021). Peptidylarginine deiminases 2 mediates caspase-1-associated lethality in Pseudomonas aeruginosa pneumonia-induced sepsis. The Journal of Infectious Diseases, 223(6), 1093–1102. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa475

Wynn, J. L., Wilson, C. S., Hawiger, J., Scumpia, P. O., Marshall, A. F., Liu, J. H., ... Mohamadzadeh, M. (2016). Targeting IL-17A attenuates neonatal sepsis mortality induced by IL-18. Proceedings of the National Academy of Sciences, 113(19), E2627–E2635. https://doi.org/10.1073/pnas.1515793113

Xu, X. E., Liu, L., Wang, Y. C., Wang, C. T., Zheng, Q., Liu, Q. X., ... & Liu, X. H. (2019). Caspase-1 inhibitor exerts brain-protective effects against sepsis-associated encephalopathy and cognitive impairments in a mouse model of sepsis. Brain, Behavior, and Immunity, 80, 859–870. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.038

Yang, Q., Li, X., Liu, Y., Chen, S., Li, Y., & Zhang, Y. (2019). Interleukin-18 as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis: A systematic review and meta-analysis. Cytokine, 123, 154783. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154783

Yeğin, L., Sancak, Y., Aşut, Ç., & Özdel, Z. E. (2017). Çocuk yoğun bakım ünitesine yatan hastaların değerlendirilmesi. Journal of Current Pediatrics, 15(2), 1–9. https://doi.org/10.4274/jcp.2017.0009

Yorgancı, K., & Sayek, İ. (2005). Sepsis ve ilgili tanımlamalar. Yoğun Bakım Dergisi, 5(2), 75–79.

Zhao, S., Chen, F., Yin, Q., Wang, D., Han, W., & Zhang, Y. (2020). Reactive oxygen species interact with NLRP3 inflammasomes and are involved in the inflammation of sepsis: From mechanism to treatment of progression. Frontiers in Physiology, 11, 571810. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.571810

Zimmerman, J. E., Kramer, A. A., & Knaus, W. A. (2013). Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. Critical Care, 17(2), R81. https://doi.org/10.1186/cc12695

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

İsim Soyisim : SADULLAH TOPRAK
Doğum Tarihi : 1982-05-13
Doğum Yeri : ŞANLIURFA
Telefon : 05423930033
E-Posta : sadullahtoprak@yaani.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Okul	Bölüm	Baş. Yılı	Bit. Yılı
ege üniversitesi	biyokimya	2001	2007
şanlıurfa lisesi	fen	1996	1999

T.C
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

[Ljava.lang.String;@4dae6483

Referans No	10749969
Yazar Adı / Soyadı	SADULLAH TOPRAK
Orcid	0009-0009-3207-1296
T.C.Kimlik No	21839690682
Telefon	5423930033
E-Posta	sadullahtoprak@yaani.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	Sepsis tanısı ile izlenen çocuk yoğun bakım hastalarında NLRP-3, KASPAS-1, IL-18 düzeylerinin incelenmesi
Tezin Tercümesi	İnvestigation of NLRP-3, CASPAS-1, IL-18 levels in pediatric intensiva care unit patients followed up with sepsis diagnosis
Konu	Biyokimya = Biochemistry
Üniversite	Harran Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ana Bilim Dalı	Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı
Bilim Dalı	Tıbbi Biyokimya Bilim Dalı
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2025
Sayfa	47
Tez Danışmanları	PROF. İSMAİL KOYUNCU
Dizin Terimleri	Yoğun bakım üniteleri-pediyatrik=Intensive care units-pediatric ; Sepsis=Sepsis ; İnflamasyon=Inflammation
Önerilen Dizin Terimleri	NLRP-3 CASPAS-1 IL-18

17.11.2025

İmza:.....