



Günseli Orhun,
Figen Esen

Kritik Hastalıkta Akut Beyin Disfonksiyonunun Monitörizasyonu

Monitorization of Acute Brain Dysfunction in Critical Illness

Geliş Tarihi/Received : 09.07.2015
Kabul Tarihi/Accepted : 24.12.2015

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 2146-6416

Günseli Orhun, Figen Esen
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Figen Esen (✉),
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: esenf@istanbul.edu.tr
Tel.: +90 532 362 77 64

ÖZ Akut beyin disfonksiyonu, yoğun bakım ünitesinde yaygın olarak görülen ve deliryumdan komaya kadar değişen nörolojik değişikliklerin izlendiği klinik bir tablodur. Kritik hastalarda genellikle sepsis sırasında ortaya çıkan bu sendrom "sepsis ilişkili ensefalopati" olarak da adlandırılır ve bu durum, mortalite, morbidite artışı ve uzun dönem kognitif bozukluk gelişmesi ile ilişkili olduğu için önemlidir. Kritik hastalarda beyin fonksiyonlarının monitörizasyonu, ayrıntılı nörolojik muayene ile başlamalıdır ve değerlendirme sırasında nörolojik yanıtları değiştirebilecek sedatif ilaçların etkileri dikkate alınmalıdır. Beyin görüntüleme yöntemleri ve elektrofizyolojik incelemeler ise nörolojik muayeneyi tamamlayan tanı yöntemleridir. Bilgisayarlı tomografi, yapısal intraserebral lezyonların tanısını sağlarken, manyetik rezonans görüntüleme, sepsis ilişkili ensefalopatinin primer patolojik mekanizmalarına ve beyinde gelişen yapısal değişikliklere ilişkin önemli bilgiler sağlar. Elektroensefalografi kullanımı ile akut beyin disfonksiyonunun tanısı ve prognozu hakkında kanıtlar elde edilebilir. Nörolojik biyomarkırların tanıda ve prognozun tayin edilmesinde yararlı olabileceği düşünülmele beraber bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut beyin disfonksiyonu, sepsis ilişkili ensefalopati, nörolojik muayene, beyin manyetik rezonans görüntüleme, elektroensefalografi, nörolojik biyomarkırlar

SUMMARY Acute brain dysfunction is a clinical condition which is commonly observed in intensive care units and exhibits neurological changes ranging from delirium to coma. Typically observed during sepsis in critical patients, this syndrome is also named as "sepsis-associated encephalopathy" and this situation is of significance since it is related to mortality, increase of morbidity and long-term cognitive impairment. Monitorization of brain functions in critically ill patients should be commenced with detailed neurological examination and effects of sedative drugs, which can alter neurological responses during evaluation, should be taken into consideration. On the other hand, brain imaging methods and electrophysiological examinations are diagnostic procedures which complement neurological examination. While computed tomography enables diagnosis of structural intracerebral lesions, magnetic resonance imaging provides important information on primary pathological mechanisms of sepsis-associated encephalopathy and structural alterations developing in the brain. Evidence of diagnosis and prognosis of acute brain dysfunction can be acquired through use of electroencephalography for. Although it was believed that neurological biomarkers can be useful in determination of diagnosis and prognosis, further studies are needed in this subject.

Keywords: Acute brain dysfunction, sepsis-associated encephalopathy, neurological examination, brain magnetic resonance imaging, electroencephalography, neurological biomarkers

Giriş

Beyin fonksiyonları ve kritik hastalık arasındaki ilişki gerek kritik hastalığın klinik seyri sırasında, gerekse tedavi süreci sonrası uzun dönem etkileri açısından son yıllarda üzerinde yoğun çalışılan konulardan biri olmuştur. Daha önceki bilgilerimize göre inflamatuvar süreçler ve immün aktivasyonda tamamen korunmuş bir organ olarak bilinen beyinin, özellikle yoğun bakım sürecinde ciddi sistemik hastalığa eşlik eden nörolojik değişikliklerin gözlenmesi ile aslında bu süreçte çok önemli bir role sahip olduğu ortaya çıkmıştır (1). İnfeksiyon ve beyin arasında direkt bir ilişki olduğu ateş mekanizmasının ortaya çıkartılması için yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2). Mental fonksiyon değişikliklerinin infeksiyon ile ilişkilendirilmesi ise hipokrat dönemine kadar uzanmaktadır. Ağır infeksiyon ve sistemik inflamasyon sırasında kritik hastalıkta görülen mental ve davranışsal bozukluklara ait çalışmalarda son dönemde hız kazanmış ve beyni etkileyen patofizyolojik sürece ait otonomik, nöroendokrin ve nörokognitif komponentler konusunda daha fazla bilgi sahibi olunmuştur (1,3,4).

Beyin, kritik hastalığın seyri sırasında gelişen patolojik nöroinflamatuvar süreçte olduğu gibi, sistemik olayların etkilerine karşı otonomik ve nöroendokrin düzeyde konağın verdiği yanıtların düzenlenmesinde merkezi bir rol oynarken, aynı zamanda, bu inflamatuvar süreçte hedef bir organ olarak karşımıza çıkar. Kritik hastalarda, beyinin aracılık ettiği adaptif immün yanıtlarda meydana gelen bozulmalar, akut beyin disfonksiyonu gelişmesine neden olur (1). Kritik hastalıkta, akut beyin disfonksiyonu ile diğer organ disfonksiyonlarının gelişmesi arasında karşılıklı bir ilişki bulunur. Beyin, bu süreçte ileri organ disfonksiyonlarına neden olan yanıtları düzenlerken, hipoksi, hipotansiyon, karaciğer ve böbrek disfonksiyonu ve hiperglisemi gibi metabolik değişiklikler sonucu gelişen sekonder organ yetersizlikleri de, beyin disfonksiyonunun daha fazla bozulmasına neden olur (1,3). Bu durumun klinik görüntüsü; bilinç düzeyinde, deliryumdan komaya kadar değişen akut değişiklikler ile karakterize bir tablodur. Bu tablo daha az sıklıkta nöbetler veya fokal nörolojik bulgular ile de karşımıza çıkabilir (5,6). Klinik olarak bakıldığında, kritik hastalarda görülen nörolojik değişiklikler belirli özellikleri taşırlar. Bunlar;

- 1- Akut bir başlangıç,
- 2- Kognitif fonksiyonda genel bir değişiklik,
- 3- Bilinç düzeyinde değişiklik,
- 4- Altta yatan yapısal veya metabolik bir süreç (7).

Söz konusu bu özellikler nedeniyle, yoğun bakım hastalarında görülen beyin disfonksiyonu psikojenik hastalıklardan ayırt edilebilir. Kritik hastalarda izlenen bu nörolojik değişiklikler, morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilidir

ve sağ kalan hastalarda uzun dönem kognitif bozukluğa neden olduğu için önemlidir (8-11).

Akut beyin disfonksiyonu, hastanede yatan hastalarda ortaya çıkar ve yoğun bakımda yatan hastalarda ensefalopati, deliryum, akut konfüzyonel durum, akut beyin yetersizliği, organik beyin sendromu, akut organik reaksiyon, beyin yetersizliği ve yoğun bakım psikozu gibi değişik isimlerle anılmıştır (12). Septik ensefalopati, hepatik ensefalopati veya deliryum tremens gibi spesifik terimler ise, etiyolojik varsayımların etkisi ile kullanılmıştır (13). Mental durumda değişiklik ile karakterize olan akut beyin disfonksiyonu, sıklıkla sepsisli hastalarda görülür (5,8,14). Sepsis nedeni ile gelişen ensefalopatinin günümüzde kullanılan tanımı halen tartışmalıdır. Çünkü, sepsis tanısı için gerekli kriterleri taşımayan bir hastada, infeksiyonun erken evrelerinde ensefalopati gelişebilmekte, abdominal ve kapalı duvarlı bir apse gibi uzak bir odakta infeksiyonu olan fakat septik bulgusu olmayan bir hastada mental fonksiyonlarda bozulma görülebilmektedir. Septik ensefalopatinin tanımı ile ilgili önemli zorluklardan bir diğeri; ilaç kullanımı, merkezi sinir sistemi hastalıkları veya elektrolit imbalansı gibi pek çok durumun akut beyin disfonksiyonuna neden olması ve septik ensefalopatinin ayırıcı tanısı için spesifik bir tanı testi olmamasıdır (5,15). Bu sendromdan, "sepsis ilişkili ensefalopati" olarak veya son zamanlarda, kritik hastalık ile ilişkili deliryum ile örtüştüğü için "sepsis ilişkili beyin disfonksiyonu" olarak da bahsedilmektedir (4,15).

Sepsisli hastaların yarısından fazlasında ensefalopati varolduğu için, sepsis ilişkili ensefalopati, medikal ve cerrahi yoğun bakım ünitesinde ensefalopatinin en sık nedeni olarak düşünülmektedir (8). Ensefalopati insidansının, özellikle bakteriyemisi olan ve böbrek, karaciğer veya çoğul organ yetersizliği olan hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16,17). Sepsisli hastaların %20-50'sinde deliryum olduğu gösterilmiş ve özellikle bakteriyemisi olan bu hastaların %70'inde letarjiden komaya kadar değişen nörolojik semptomlar ile %80'den fazlasında elektroensefalografi (EEG) anormallikleri bulunduğu saptanmıştır (9,17,18).

Kritik hastalarda, sepsis ilişkili ensefalopati ile ilgili artan bilgiler ışığında, beyin monitörizasyonunun önemi giderek artmıştır. Bu hastalarda monitörizasyonun temel amacı; nörolojik fonksiyonlarda kötüleşme olan hastada değişiklikleri tespit etmek, akut beyin disfonksiyonuna neden olan ve altta yatan patofizyolojiyi anlamak, tedaviyi kişiselleştirmek ve yol göstermek için belirgin fizyolojik veri sağlamak, prognozu tahmin etmeye yardımcı olmaktır (19). Akut beyin disfonksiyonu olan bir hasta değerlendirilirken, sepsise ek olarak beyin disfonksiyonunda kötüleşmeye neden olabilecek

olası tüm faktörleri içerecek şekilde sistematik, tanısal bir yaklaşım yapılmalıdır (3). Bu amaçla kullanılabilir bir dizi tanı aracı vardır. Bu tanı araçları; a) Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi beyin görüntüleme yöntemleri, özellikle yapısal beyin lezyonlarının saptanması ve prognozun belirlenmesinde kullanılır, b) EEG veya somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SUP) gibi nöbet aktivitesinin non-invaziv olarak saptanmasını sağlayan, ayırıcı tanı ve komanın prognozunu belirlenmesinde klinisyene yardım eden elektrofizyolojik incelemeler, c) Beyin disfonksiyonunun akut döneminde yükselen ve kantitatif göstergeleri olan nörolojik biyomarkırlar.

Bu derlemenin amacı, kritik hastalıkta akut beyin disfonksiyonunun monitörizasyonu için kullanılabilen farklı araçlara ilişkin klinik araştırmaları özetlemek ve ayırıcı tanı ve prognoz hakkında beyin monitörizasyonunun klinisyene nasıl yardım edebileceğini tanımlamaktır.

Nörolojik İnceleme

Nörolojik inceleme, nöromonitörizasyonun temel bir komponentidir ve kritik hasta grubunda nörolojik yanıtları önemli derecede değiştirebilecek sedatif ilaçların etkileri daima göz önünde tutulmalıdır (13). Sedasyon amacı ile verilen herhangi bir ilacın oluşturduğu sedasyon düzeyinin dışında mental durum veya bilinç düzeyinde değişiklik olan hastalarda, akut beyin disfonksiyonundan şüphelenilmelidir (15). Koma ve deliryum, akut beyin disfonksiyonunun kritik hastalarda en sık karşılaşılan klinik görüntüsüdür. Deliryum; oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon, dikkatte azalma ve düşüncede organizasyon bozukluğu ile karakterize bir tablodur. Huzursuzluk, uyku/uyanıklık siklusunda bozulma veya hipoaktiviteden ajitasyona kadar değişen aralıkta motor aktivite değişiklikleri gibi belirtiler de deliryumda izlenebilmektedir (20,21).

Klinisyen tarafından deliryumun değerlendirilmesi son derece önemlidir. Çünkü deliryum, sepsis ilişkili ensefalopatinin majör klinik görüntüsü olmasına rağmen, bu iki durum, birbiri ile aynı anlamı taşımamaktadır. Sepsis ilişkili ensefalopati, septik hastalık ile ilgili herhangi bir beyin disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır ve deliryumun nedenlerinden yalnızca bir tanesi olduğu unutulmamalıdır (22). Akut beyin disfonksiyonu olan bir hasta değerlendirilirken, temel amaç, bu nörolojik değişikliklere neden olabilecek olası primer merkezi sinir sistemi patolojisini araştırmak ve ayırt etmek olmalıdır (19,23).

Yoğun bakımda, beyin disfonksiyonunun değerlendirilmesi için, günlük nörolojik muayene yapılmalıdır (23). Nörolojik muayenede beyin disfonksiyonu saptandığı zaman, nörolojik inceleme, ense sertliği, motor yanıtlar, kas gücü, plantar ve

derin tendon refleksleri ile kraniyal sinirleri değerlendirecek şekilde genişletilmelidir. Nörolojik değerlendirme sırasında kullanılan sedatif ilaçlar klinik bulguların yorumlanmasını güçleştirse dahi, yakın zamanda yapılan bir çalışma, sedatize kritik hastalarda beyin sapı yanıtlarının değerlendirilmesinin mümkün olduğunu ve seçilmiş beyin sapı yanıtlarının kaybının mental durumdaki bir değişikliği ve mortaliteyi tahmin etmeyi sağlayacağını ileri sürmektedir (24).

Akut beyin disfonksiyonu olan bir hastada, koma ve deliryumun varlığını saptamak amacıyla, klinisyenlerin yatak başında kullanabileceği ve mekanik ventilasyon sırasında dahi değerlendirmeyi sağlayan, geçerliliği kanıtlanmış monitörizasyon araçları bulunmaktadır. Uyanıklığı değerlendirmek için, Glasgow Koma Skalası (GKS) ve Full Outline of UnResponsiveness skoru kullanılabilirken, sedasyon düzeyinin değerlendirilmesi için Riker Sedasyon Ajitasyon Skalası ve Richmand Ajitasyon Sedasyon Skalası kullanılabilir araçlardır (25-28). Bu monitörizasyon araçları dışında, yakın zamanda, yoğun bakım hastalarında deliryumu tahmin etmek için bir model de önerilmiştir (29). Kritik hastalarda mental durumda akut değişiklik ve değişkenlik gösteren bir klinik seyir ile karakterize olan deliryumun tanımı, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders kriterlerine göre büyük oranda kabul edilmiş olmasına rağmen, bu kriterlerin sedasyon ve endotrakeal entübasyon nedeni ile uygulanması zorluk göstermektedir (7). Bu nedenle yoğun bakımda uygulanabilirliği olan testlerin tanı için kullanımları büyük önem taşır. Bu testlerden iki tanesi, Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon Değerlendirme Methodu (Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit, CAM-ICU) ve Yoğun Bakım Deliryum İzlemi Kontrol Listesi (Intensive Care Delirium Screening Checklist, ICDSC), deliryum tanısında sensitivite ve spesifitesi en yüksek olan ve kullanım kolaylığı olan testlerdir(30-32). Bu testlerden özellikle CAM-ICU'nun deliryum tanısı için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu, ICDSC'nin ise yüksek duyarlılık fakat düşük özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (33). Ayrıca, bu testlerle deliryum tanısı koyulan hastalarda, klinik sonuçları tahmin etmek de mümkün olabilir (34). Klinik pratikte ve araştırma çalışmalarında bu testlerin kullanımının son on yılda hızla artmasına ve bildirilen deliryum sıklığında yükselmeler sağlanmasına rağmen, bu testlerle deliryum tanısının koyulmasında yetersizlikler de bulunmaktadır (35). Özellikle kritik hastalarda yaygın olarak kullanılan sedatif ve analjezik ilaçlar nedeniyle, akut mental değişikliğin bu testlerle değerlendirilmesi zordur. Bu ilaçlar ile deliryumun değerlendirilmesi arasındaki etkileşimler son yıllara kadar ihmal edilmiştir ve CAM-ICU ve ICDSC testlerinin sonuçları üzerinde sedasyonun etkileri, ne bu testlerin güvenilirliği için yapılan çalışmalarda ne de bu testler ile yapılan birçok

araştırmada düşünülmüştür (36). Sedasyon, bilinç düzeyinde değişikliğe ve dalgalı bir seyire neden olmaktadır ve hafiften ortaya kadar değişen sedasyon düzeylerinde, hastalarda göz kontağını sürdürme veya göz kontağı olmaksızın sese karşı gösterilen hareket yanıtında yetersizlikler olduğu gösterilmiştir (28). Kritik hastalarda sedasyon, pozitif bir CAM-ICU testinin tüm özelliklerini karşılamak için tek başına yeterli olabilmektedir ve sedasyon ile CAM-ICU'ya göre artan deliryum riski arasındaki ilişki yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (37,38). Sedasyon verilen hastalarda deliryumun değerlendirilmesi ile ilgili problem yakın zamanda Haenggi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada vurgulanmıştır (39). Bu çalışmada, sedasyon kesildikten sonra CAM-ICU ve ICDSC testleri ile deliryum değerlendirmesi yapılan hastalarda çok yüksek deliryum oranları izlenmiştir. Araştırmacılar, sedatize hastalarda bu testlerin salt sedasyon etkilerini ölçebileceğinden dolayı böyle bir sonucun olabileceği sonucuna varmışlardır.

Beyin Görüntülemesi

Akut beyin disfonksiyonu olan bir hastada, fokal nörolojik bulgu ve nöbet aktivitesi varlığında, komanın nedeninin açıklanamadığı veya ensefalopatinin nedeninin ayırt edilemediği durumlarda, sistematik olarak beyin görüntülemesi yapılmalıdır (4). Nörolojik muayenede fokal nörolojik bulgular saptandığı zaman, iskemik veya hemorajik beyin hasarını ekarte etmek amacıyla BT incelemesi yapılabilir (40,41). MRG incelemesi ise, özellikle akut nörolojik defisit gelişen veya beyin BT incelemesi ile mental durum değişikliğinin açıklanamadığı ve fokal nörolojik defisit işaretleri veya anormal beyin sapı refleksleri olan hastalara önerilir. Sepsis varlığında ise, sepsis kontrol altına alındıktan sonra, persistan ensefalopati bulguları gösteren hastalarda veya tanıda karışıklığa neden olan majör patolojileri ayırt etmek amacıyla MRG incelemesi düşünülür (23). MRG incelemesi, difüzyon ağırlıklı görüntüleme veya gradyan eko kesitlerinin kullanılması ile, özellikle yakın zamanda geçirilmiş iskemik veya hemorajik inme gibi akut santral sinir sistemi hastalıklarının tanısında, BT'den daha yüksek bir duyarlılığa sahip olmuştur (3). MRG görüntülerindeki akut değişiklikler aynı zamanda sepsis ilişkili ensefalopati için prognostik bir değer taşır (41,42).

Mental durumda akut değişiklik gözlenen hastaların beyin görüntülemeleri, çoğu zaman çeşitli özellikler gösterir. Septik hastalarda beyin MRG'de diffüz veya lokalize beyaz cevher lezyonları (lökoensefalopati olarak adlandırılır) veya posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), vazojenik ödem ile ilişkilendirilmiştir (41,43,44). Akut beyin disfonksiyonu gelişen septik şoktaki hastaların yarısında,

beyin MRG'de iskemik ve lökoensefalopati, en sık karşılaşılan iki lezyon olarak bildirilmiş ve özellikle iskemik, mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir (42). Beyin MRG'de parankimal beyin hasarının sıklığı, tipi ve öneminin değerlendirildiği yeni bir çalışmada ise, akut beyin disfonksiyonu olan hastaların %89'da beyin hasarı bulunmuş ve beyaz cevher yoğunluğunda artma (%71) ve akut beyin enfarktı (%40) en sık karşılaşılan lezyon olarak tanımlanmıştır (45). PRES gelişen 106 hastanın klinik ve görüntüleme özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, yoğun bakımda ağır infeksiyon, sepsis veya septik şok nedeni ile tedavi gören 25 hastada (%23,6) saptanan vazojenik ödem, PRES sendromunu gösteren bir bulgu olarak bildirilmiştir (46). Sepsisli hastaların postmortem beyin histopatoloji incelemeleri, kan beyin bariyer bozukluğu, ödem, doku infarktları, hemoraji, vasküler tromboz, mikroabseler ve nöral hücre ölümü gibi hasar mekanizmalarının varlığını da göstermiştir (40). Deliryumu olan yoğun bakım hastalarından elde edilen beyin MRG'de ise periventriküler beyaz cevher lezyonlarının varlığı gösterilmiş ve bu hastaların daha sonraki takiplerinde işlevsel kognitif fonksiyonlarda ciddi bozulmalar olduğu saptanmıştır (47).

Elektrofizyolojik İncelemeler

EEG ve SUP, akut beyin disfonksiyonunun varlığını ve derecesini gösterebilen objektif testlerdir ve anoksik beyin hasarını takipte olduğu gibi özellikle yoğun bakım hastalarında klinik incelemeyi tamamlayıcı testler olarak kullanılırlar (48,49). Ancak, sepsis ilişkili ensefalopatinin tanısı ve niteliğinin saptanmasında, bu incelemelerin potansiyel rolü olup olmadığı veya herhangi bir prognostik bilgi sağlayıp sağlamadığı halen belirsizliğini korumaktadır (50).

Sepsis nedeni ile akut beyin disfonksiyonu gelişen hastalarda, %10-30 oranında EEG anormalliklerinin olduğu gösterilmiştir (18,51,52). EEG anormallikleri ensefalopatinin ciddiyeti ile ilişkili olmakla beraber ensefalopatinin klinik belirtilerinin olmadığı hastalarda da saptanmıştır (50). Sepsisli hastalardan elde edilen EEG kayıtları, septik ensefalopatinin artan ciddiyeti ile beyin aktivitesinde ilerleyici bir yavaşlama olduğunu göstermiştir. Hafif ensefalopatide, EEG'de teta aralığındaki beyin aktivitesinde yavaşlama olduğu, ciddi ensefalopatide ise genellikle artan delta dalgaları ve daha az sıklıkta elektriksel aktivitede burst supresyon paterni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Sepsis ilişkili ensefalopatideki bu EEG değişikliklerinin beyin disfonksiyonunun ciddiyeti ve kötü klinik sonuçlar ile ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (18,51-53). EEG'de özellikle trifazik dalga veya burst supresyon paterninin izlendiği hastaların mortalite oranları anormal

teta veya delta dalga paterni olan hastalardan daha yüksek olarak saptanmıştır (18,51). Medikal ve cerrahi YBÜ'deki sepsis hastalarından elde edilen EEG kayıtlarında, %17-29 oranında periyodik ve ritmik deşarjlar tanımlanmış ve bu elektriksel aktivite değişiklikleri de ciddi ensefalopati ve kötü klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (51,52). Özellikle son yıllarda, sürekli EEG monitörlerinin kullanımının artışı ile birlikte sepsisli hastalarda tanı koyulan nonkonvulsif nöbetlerin oranları artmış ve generalize periyodik deşarjların nonkonvulsif nöbet gelişimi ile ilişkili olduğu ve beyin hasarının bir göstergesi olabileceği gösterilmiştir (53). Sepsisli hastalarda görülen nöbetlerin sıklıkla nonkonvulsif özellikler taşımasından dolayı, sürekli EEG monitörizasyonu, deliryum ve komanın muhtemel nedenlerini değerlendirmek ve epileptik bir aktiviteyi tespit etmek amacıyla klinik pratikte önemi giderek artan bir yöntem olarak yerini almıştır (54).

EEG ile, akut beyin disfonksiyonunun nedenlerine ilişkin önemli bilgiler sağlanmasına rağmen, YBÜ'de EEG kayıtlarının elde edilmesi ve yorumlanması birçok nedenden dolayı problemlidir. Sedasyon ile ilişkili faktörler, terleme, kas aktivitesi, deliryumu ve ajitasyonu olan hastalarda gözlenen hareketler, elektrotların yerleştirilmesini zorlaştıran faktörler, mekanik ventilatörler, renal replasman tedavisi için kullanılan makineler, infüzyon pompaları ve elektronik yataklar gibi elektriksel etkileşime neden olan çevresel faktörler, bunlar arasında sayılabilir (54).

Diğer bir elektrofizyolojik inceleme yöntemi olan SUP ise, EEG'den farklı olarak, değerlendirme sonuçları sedatif ilaçlar tarafından çok az etkilendiği için, beynin kortikal ve subkortikal yollarında bozulmayı gösterebilecek bir yöntem olarak sepsisli hastaların değerlendirilmesinde kullanılabilir (55). Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ile SUP'un subkortikal ve kortikal tepe gecikme süresi arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (55). Fakat birçok merkezde YBÜ'de yatak başında elde edilmesi zordur, kullanımı pratik değildir ve bu nedenle sepsis ilişkili deliryumun saptanmasında rutin klinik pratikte önerilmemektedir (4).

Nörolojik Biyomarkırlar

Nörolojik biyomarkırlar, beyin disfonksiyonu veya hasarının kantitatif göstergeleridir. Akut nöronal hasar için duyarlılık ve özgünlüğünü gösteren çalışmalar giderek artmaktadır. Günümüzde kullanılan çeşitli biyomarkırlar arasında S-100 beta (S-100β) ve nöron spesifik enolaz (NSE) proteinleri en umut verici olan iki biyomarkırdır (56). S-100β ve NSE proteinleri, farklı tip beyin hasarında klinik sonucu tahmin güçleri değişken olan beyin hasarının güvenilir göstergeleridir (57,58). Sepsisli hastaların yönetiminde,

nöronal biyomarkırlar, gerçek rollerinin belirsizliğini halen korumalarına rağmen, beyin disfonksiyonunun monitörize edilmesinde ve mortalitenin tahmin edilmesinde yardımcı olabileceği düşünülmüştür (59,60). Sepsiste nörolojik biyomarkırlar ile ilişkili veriler netleşmemiştir. Ciddi sepsis ve septik şoku olan bir hasta grubunda, S-100β ve NSE düzeyleri dört gün boyunca her gün ölçülmüştür (60). Erken ölen hastalarda, bu biyomarkırların düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiş ve bu durum sepsisin şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, sedasyon kesildikten sonra ensefalopatisi olan hastalar arasında artan S-100β düzeyleri, ensefalopatinin ciddiyeti ile ilişkilendirilmiş fakat NSE ve ensefalopati gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum araştırmacılar tarafından beyin hasarı olmaksızın kan beyin bariyeri bütünlüğünün bozulmasına eşlik eden S-100β'nin artışı ile açıklanmıştır (60). Yüz on iki hastanın dahil olduğu diğer bir çalışmada (48 hasta septik ensefalopati tanısı almıştır), serum S-100β ve NSE düzeylerinin beyin disfonksiyonu olan hastalarda önemli derecede yüksek olduğu ve düzeylerinin hastaların GKS ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu hasta grubunda, beyin disfonksiyonunun tanısı ve klinik sonucun tahmini için serum S-100β'nin NSE'den daha iyi bir markır olduğu gösterilmiştir (61). Deliryum ile ilişkisi olan biyomarkırların değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise, inflamasyonu olan hastalarda proinflamatuvar bir sitokin olan interlökin (İL)-8'in artan düzeyleri ile deliryum ilişkilendirilmiş, inflamasyonu olmayan hastalarda ise artan İL-10 ve amyloid-β (Aβ)1-42/40 oranı ile deliryum ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca çalışmanın sonucunda, artmış serum Aβ düzeylerinin uzun dönem kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda inflamasyonu olmayan hastalardaki deliryumun subklinik demans gelişiminin ilk işaretini temsil ettiği öne sürülmüştür (62). Ciddi sepsis tanısı alan hastalarda serum prokalsitonin ve İL-6 düzeylerinde artmanın izlendiği bir çalışmada düzeyleri yükselen prokalsitonin ve İL-6'nın santral sinir sistemi için spesifik biyomarkır olmadığı fakat septik ensefalopati hipotezine göre direkt santral sinir sistemi hasarının bir sonucu olabileceği öne sürülmüştür (63).

Sonuç

Kritik hastalarda akut beyin disfonksiyonu sıklıkla gelişir ve özellikle sepsisli hastalarda mortalite artışı ile ilişkili olduğu için erken tanı koyulması son derece önemlidir. Beyin disfonksiyonundan şüphelenildiği zaman, tanı öncelikle nörolojik incelemeye dayanmalıdır. Sedatize ve komatöz hastalarda sınırlı klinik bilgi sağlanmasına rağmen, tüm

yoğun bakım hastalarına günlük rutin nörolojik muayene yapılmalıdır. Sepsisli hastaların beyin görüntülemelerinde, akut serebrovasküler lezyonlar ve beyaz cevher anormallikleri yüksek oranda saptandığı için, MRG beyin monitörizasyonunda önemli bir tanı yöntemidir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

- Sharshar T, Hopkinson NS, Orlikowski D, Annane D. Science review: The brain in sepsis—culprit and victim. *Crit Care* 2004;9:37-44.
- Hart BL. Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosci Biobehav Reviews* 1988;12:123-37.
- Sonneville R, Verdonk F, Rauturier C, Klein IF, Wolff M, Annane D, et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care* 2013;3:15.
- Adam N, Kandelman S, Mantz J, Chretien F, Sharshar T. Sepsis-induced brain dysfunction. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:211-21.
- Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med* 2009;37:331-6.
- Oddo M, Carrera E, Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37:2051-6.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition Text Revision. Washington DC: American Psychiatric Association;2000.
- Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 1996;14:470-3.
- Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291:1753-62.
- Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38:1513-20.
- Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 2010;304:1787-94.
- Liston EH. Delirium in the aged. *Psychiatr Clin North Am* 1982;5:49-66.
- Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:115-26.
- Taccone FS, Scolletta S, Franchi F, Donadello K, Oddo M. Brain perfusion in sepsis. *Vasc Pharmacol* 2013;11:170-86.
- Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol* 2012;8:557-66.
- Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 1990;13:297-304.
- Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993;33:94-100.
- Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1992;9:145-52.
- Stocchetti N, Le Roux P, Vespa P, Oddo M, Citerio G, Andrews PJ, et al. Clinical review: neuromonitoring - an update. *Crit Care* 2013;17:201.
- Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med* 2007;33:941-50.
- Jacob A, Brorson JR, Alexander JJ. Septic encephalopathy: inflammation in man and mouse. *Neurochem Int* 2011;58:472-6.
- Zampieri FG, Park M, Machado FS, Azevedo LC. Sepsis-associated encephalopathy: not just delirium. *Clinics* 2011;66:1825-31.
- Sharshar T, Citerio G, Andrews PJ, Chiaregato A, Latronico N, Menon DK, et al. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med* 2014;40:484-95.
- Sharshar T, Porcher R, Siami S, Rohaut B, Bailly-Salin J, Hopkinson NS, et al. Paris-Ouest Study Group on Neurological Effect of Sedation (POSGNES). Brainstem responses can predict death and delirium in sedated patients in intensive care unit. *Crit. Care Med* 2011;39:1960-7.
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-4.
- Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: the FOUR score. *Ann Neurol* 2005;58:585-93.
- Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;27:1325-29.
- Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1338-44.
- van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, Kuiper MA, Spronk PE, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ* 2012;344:e420.
- Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *The Journal of the American Medical Association* 2001;286:2703-10.
- Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobic Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Medicine* 2001;27:859-64.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Günseli Orhun, Figen Esen, Dizayn: Günseli Orhun, Figen Esen, Veri Toplama veya İşleme: Günseli Orhun, Figen Esen, Analiz ve Yorumlama: Günseli Orhun, Figen Esen, Literatür Tarama: Günseli Orhun, Yazan: Günseli Orhun, Figen Esen.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

32. Salluh JI, Dal-Pizzol F, Mello PV, Friedman G, Silva E, Teles JM, et al. Delirium recognition and sedation practices in critically ill patients: a survey on the attitudes of 1015 Brazilian critical care physicians. *J Crit Care* 2009;24:556-62.
33. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhoub RA, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care* 2012;6:R115.
34. Tomasi CD, Grandi C, Salluh J, Soares M, Giombelli VR, Cascaes S, et al. Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *J Crit Care* 2012;27:212-7.
35. Devlin JW, Fraser GL, Joffe AM, Riker RR, Skrobik Y. Can delirium Assessments Be Accurately Labelled (CABAL) Investigators group. The accurate recognition of delirium in the ICU: the emperor's new clothes? *Intensive Care Med* 2013;39:2196-99.
36. Takala J. Of delirium and sedation. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:622-4.
37. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006;104:21-6.
38. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA Jr, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma* 2008;65:34-41.
39. Haenggi M, Blum S, Brechbuehl R, Brunello A, Jakob SM, Takala J. Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDSC. *Intensive Care Med* 2013;39:2171-9.
40. Sharshar T, Annane D, de la Grandmaison GL, Brouland JP, Hopkinson NS, Françoise G. The neuropathology of septic shock. *Brain Pathology* 2004;14:21-33.
41. Sharshar T, Carlier R, Bernard F, Guidoux C, Brouland JP, Nardi O, et al. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med* 2007;33:798-806.
42. Polito A, Eischwald F, Maho AL, Polito A, Azabou E, Annane D, et al. Pattern of brain injury in the acute setting of human septic shock. *Crit Care* 2013;17:R204.
43. Bartyński WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2179-90.
44. Morandi A, Gunther ML, Vasilevskis EE, Girard TD, Hopkins RO, Jackson JC, et al. Neuroimaging in delirious intensive care unit patients: a preliminary case series report *Psychiatry* 2010;7:28-33.
45. Sutter R, Chalela JA, Leigh R, Kaplan PW, Yenokyan G, Sharshar T, et al. Significance of Parenchymal Brain Damage in Patients with Critical Illness. *Neurocrit Care* 2015;23:243-52.
46. Bartyński WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2179-90.
47. Morandi A, Rogers BP, Gunther ML, Merkle K, Pandharipande P, Girard TD, et al. The relationship between delirium duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: the VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study. *Critical Care Medicine* 2012;40:2182-9.
48. Guerit JM. Neurophysiological testing in neurocritical care. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:98-104.
49. Oddo M, Rossetti AO. Early multimodal outcome prediction after cardiac arrest in patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2014;42:1340-7.
50. Hosokawa K, Gaspard N, Su F, Oddo M, Vincent JL, Taccone FS. Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: a systematic review. *Crit Care* 2014;18:674.
51. Oddo M, Carrera E, Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37:2051-6.
52. Kurtz P, Gaspard N, Wahl AS, Bauer RM, Hirsch LJ, Wunsch H, et al. Continuous electroencephalography in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med* 2014;40:228-34.
53. Foreman B, Claassen J, Abou Khaled K, Jirsch J, Alschuler DM, Wittman J, et al. Generalized periodic discharges in the critically ill: a case-control study of 200 patients. *Neurology* 2012;79:1951-60.
54. Sutter R, Stevens RD, Kaplan PW. Continuous electroencephalographic monitoring in critically ill patients: indications, limitations, and strategies. *Crit Care Med* 2013;41:1124-32.
55. Zauner C, Gendo A, Kramer L, Funk GC, Bauer E, Schenk P, et al. Impaired subcortical and cortical sensory evoked potential pathways in septic patients. *Crit Care Med* 2002;30:1136-9.
56. Zenaide PV, Gusmao-Flores D. Biomarkers in septic encephalopathy: a systematic review of clinical studies. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013;25:56-62.
57. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:1956-60.
58. Georgiadis D, Berger A, Kowatschev E, Lautenschläger C, Börner A, Lindner A, et al. Predictive value of S-100beta and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:138-47.
59. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15.
60. Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schiettecatte J, Shi L, Hachimi-Idrissi S, et al. Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1967-74.
61. Yao B, Zhang LN, Ai YH, Liu ZY, Huang L. Serum S100 is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its prognosis: a prospective and observational study. *Neurochem Res* 2014;39:1263-9.
62. van den Boogaard M, Kox M, Quinn KL, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Schoonhoven L, et al. Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients. *Crit Care* 2011;15:R297.
63. Fioretto JR, Martin JG, Kurokawa CS, Carpi MF, Bonatto RC, Ricchetti SM, et al. Interleukin-6 and procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *Cytokine* 2008;43:160-4.