



© Günseli Orhun,  
© Ahmet Ali,  
© Gülçin Alay,  
© Verda Tuna,  
© Emre Çeliksoy,  
© Figen Esen

## Yoğun Bakım Ünitesine Girişte Enflamasyon Biyobelirteçlerinin Düzeyi ile Sepsis Hastalarında Akut Beyin Disfonksiyonunun Süresi Arasındaki İlişki

### The Relationship Between the Level of Inflammation Biomarkers at Admission to the Intensive Care Unit and the Duration of Acute Brain Dysfunction in Sepsis Patients

Geliş Tarihi/Received : 31.05.2019  
Kabul Tarihi/Accepted : 05.08.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Yoğun Bakım Derneği  
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi  
tarafından yayınlanmıştır.

Günseli Orhun, Ahmet Ali, Gülçin Alay, Verda Tuna,  
Emre Çeliköz, Figen Esen  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

Günseli Orhun (✉),  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

E-posta : gunseli\_orhun@hotmail.com

Tel. : +90 212 414 20 00-31868

ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0173-3604

**ÖZ Amaç:** Akut beyin disfonksiyonu (deliryum ve koma) kritik hastalarda sıklıkla görülür ve morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilidir. Beyin disfonksiyonu olan sepsis hastaları genel kritik hasta popülasyonundan farklı olabilir. Bu araştırmanın amacı, sepsis hastalarında sistemik enflamasyon biyobelirteçleri ile akut beyin disfonksiyonunun süresi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Medikal ve cerrahi yoğun bakım ünitesine sepsis ile başvuran hastaların prospektif, tek merkezli, gözlemsel çalışmasıdır. Richmond Ajitasyon-Sedasyon Skalası ve Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon Değerlendirme Yöntemi ile koma ve deliryum için hastalar değerlendirildi. Yoğun bakıma girişte prokalsitonin ve C-reaktif protein (CRP) plazma düzeyleri ölçüldü. Biyobelirteçler ve deliryum/koma olmayan gün sayısı arasındaki ilişkileri belirlemek için doğrusal regresyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** Akut beyin disfonksiyonu olan toplam 79 sepsis hastası (45 erkek, 34 kadın;  $53,4 \pm 10,6$  yaş) kaydedildi. Daha yüksek prokalsitonin düzeyleri deliryum/koma olmayan gün sayısı ile ilişkiliydi [ $p=0,04$ , güven aralığı:  $-0,343$ ,  $R^2: 0,12$ ], buna karşılık CRP düzeyleri ile korelasyon yoktu.

**Sonuç:** Bu çalışmamızda, yoğun bakım ünitesine girişte ölçülen prokalsitonin akut beyin disfonksiyonunun daha uzun sürmesini öngörmektedir. Sepsis hastalarında akut beyin disfonksiyonunun enflamatuvar mekanizmaları daha ileri araştırmalarla incelenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Sepsis, beyin disfonksiyonu, enflamasyon, biyobelirteç

**ABSTRACT Objective:** Acute brain dysfunction (delirium and coma) occurs frequently in critically ill patients and is associated with increased morbidity and mortality. Septic patients with brain dysfunction may differ from the general critically ill population. The aim of this investigation was to study the relationship between systemic inflammation markers and duration of acute brain dysfunction in sepsis patients.

**Materials and Methods:** This study was a prospective, single-center, observational study of consecutive patients admitted with sepsis to the medical and surgical intensive care unit (ICU). Patients were assessed for coma and delirium with the Richmond Agitation-Sedation Scale and Confusion Assessment Method for the ICU. Plasma levels of procalcitonin and C-reactive protein (CRP) were measured on the day of ICU admission. Linear regression analysis was performed to determine the relationship between biomarkers and delirium/coma-free days.

**Results:** A total of 79 sepsis patients (45 men, 34 women;  $53.4 \pm 10.6$  years) with acute brain dysfunction were enrolled. Higher procalcitonin levels were associated with fewer delirium/coma-free days ( $p=0.04$ , Correlation confidence:  $-0,343$ ,  $R^2= 0,12$ ), whereas higher CRP levels were not correlated.

**Conclusion:** In our present study, procalcitonin measured on admission to ICU predicted prolonged periods of acute brain dysfunction. Further investigations are needed on the inflammatory mechanisms of acute brain dysfunction in sepsis patients.

**Keywords:** Sepsis, brain dysfunction, inflammation, biomarker

## Giriş

Sepsis ile ilişkili patolojik nöroenflamatuvar süreç nedeniyle gelişen akut beyin disfonksiyonu, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) sıklıkla görülen bir durumdur (1-3). Sepsis, özellikle beyin olmak üzere birçok organda fonksiyon bozukluğuna neden olur ve beyin ilk etkilenen organlardan birisidir (4-6). Mental durumunda değişiklik olan veya uygulanmakta olan sedasyonun derecesi ile uyumsuz bilinç düzeyi gözlenen hastalarda, akut beyin disfonksiyonu düşünülmelidir (5,6). Sepsise bağlı beyin disfonksiyonu olan hastalar, deliryumdan komaya kadar değişen bilinç değişiklikleri, klinik veya elektrofizyolojik nöbet aktivitesi ve daha az olarak fokal nörolojik bulgular gösterirler (5,6). Sepsisli bir hastada beyin disfonksiyonunun tanısı, sepsise ek olarak, beyin disfonksiyonunun artmasına veya uzamasına neden olabilecek tüm potansiyel faktörlere yönelik sistematik tanısal bir yaklaşım gerektirir (5,6). Yapılan çalışmalar, akut nörolojik değişiklikleri olan sepsis hastalarında, morbidite ve mortalitenin arttığını gösterirken (3,7), sağ kalan hastalarda uzun dönem kognitif bozukluk ve yaşam kalitesinde azalma olduğunu göstermiştir (8-10). Hastaların klinik sonuçları üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle, beyin disfonksiyonunun gelişiminin önlenmesi, erken tanınması ve spesifik tedavi yaklaşımlarının uygulanması hayati önem taşır.

Sepsise bağlı beyin disfonksiyonunun patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (5,6). Sepsiste aşırı düzeyde oluşan enflamatuvar sitokinlerin kan beyin bariyerinin geçirgenliği ve nöronların fonksiyonları üzerindeki etkilerinin genel kritik hasta grubundan daha farklı mekanizmalar ile oluştuğu düşünülmektedir (5,6,11). Yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalar, interlökin-1 $\beta$ , interlökin-6, interlökin-8 ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin deliryum gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (12-14). Ancak bu sitokinlerin düzeyleri rutin klinik uygulamada ölçülmemektedir ve bazıları sadece araştırma amacıyla kullanılmaktadır. Buna karşılık, akut sistemik enflamasyon ve enfeksiyon varlığında serum düzeyleri yükselen iki biyobelirteç olan C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin, klinik uygulamada sıklıkla kullanılmaktadır (15,16). Bu biyobelirteçlerin yüksek düzeylerinin genel yoğun bakım hastalarında deliryum gelişimi ile ilişkisinin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte (17,18), sepsis hastalarında akut beyin disfonksiyonunun gelişimi üzerindeki rolü yeterince araştırılmamıştır.

Bu prospektif gözlem çalışmasında amacımız, sepsis hastalarında yoğun bakıma giriş sırasında ölçülen sistemik enflamasyonun biyobelirteçleri olan CRP ve prokalsitonin

düzeyi ile akut beyin disfonksiyonunun (deliryum ve koma) süresi arasındaki ilişkiyi ve bu enflamasyon biyobelirteçlerinin organ fonksiyon bozukluğu ile ilişkisini araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Bu prospektif gözlem çalışması, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal ve Cerrahi YBÜ'de, Ağustos 2013 ve Şubat 2017 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya, uluslararası sepsis tanı kriterlerine göre ciddi sepsis ve septik şok tanısı alan (19), 48 saatten fazla YBÜ'de yatan, 18 yaşın üstünde ve akut beyin disfonksiyonunun klinik bulgularını (deliryum ve koma) gösteren hastalar dahil edildi. Kritik hastalık öncesi, bilinen bir merkezi sinir sistemi hastalığı (nörodejeneratif, enflamatuvar, serebrovasküler, neoplastik, travmatik beyin hasarı) veya merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca, nörolojik değerlendirmeyi etkileyen ciddi demans ve hipoksik iskemik beyin hasarı olan hastalar ile yoğun bakıma kabulünden üç ay önce bypass geçiren hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Okuma-yazma bilmeyen, görme ve işitme engeli olan ve Türkçe bilmeyen hastalar ile yoğun bakıma girişte enflamasyon biyobelirteçlerinin düzeyi ölçülmeyen hastalar da çalışmaya alınmadı. Bu çalışma protokolü için İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan onam alındı (kabul numarası: 2013/98). Hastalardan veya yakın akrabalarından medikal kayıtların alınması ve çalışma protokolünün uygulanması ile ilgili gönüllü onam formu alındı.

Hasta çalışmaya alındıktan sonra, temel klinik ve demografik bilgileri kayıt edildi. Hastanın yaşı, cinsiyeti, eşlik eden sistemik hastalıkları, yoğun bakıma kabul nedeni ve kabul kategorisi (medikal veya cerrahi), nörolojik hastalık hikayesi, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi dahil olmak üzere klinik ve demografik özellikleri kayıt edildi. Yoğun bakıma kabul sırasında hastalık ciddiyetini değerlendirmek için Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-2 (APACHE-2) ve Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru-2 (SAPS-2) kullanıldı. Organ fonksiyon bozukluğunun ciddiyetini değerlendirmek için yoğun bakıma kabulden taburcu oluncaya kadar Sepsisle İlgili Organ Yetersizliği Skoru (SOFA) kullanıldı ve günlük olarak değerlendirme yapıldı.

Yoğun bakıma kabulden itibaren çalışma süresince, hastaların vital ve klinik muayene bulguları kayıt edildi. Hastalar düzenli olarak tam kan sayımı, kan biyokimyası ve kan gazı analizlerini içeren standart bir laboratuvar protokolü ile takip edildi. CRP ve prokalsitonin düzeyi rutin laboratuvar

incelemeleri içinde çalışıldı. Biyobelirteç düzeyinin ölçümü için kan örnekleri yoğun bakıma kabulden sonra ilk 24 saat içinde alındı. Plazma CRP düzeyi immüno turbidimetric yöntemi ile COBAS INTEGRA-800 otoanalizator cihazı (Roche Diagnostics) kullanılarak ölçüldü. Plazma prokalsitonin düzeyi immünofloresan yöntemi ile 'Time Resolved Amplified Cryptate Emission Technology' (KRYPTOR) (B.R.A.H.M.S. Kryptor®) cihazı kullanılarak ölçüldü. Sedasyon süresi, septik şok süresi, mekanik ventilasyon ve hemofiltrasyon süresi günlük olarak kayıt edildi. Sepsise neden olan enfeksiyon odağı ve kültür sonuçları kayıt edildi. Mikrobiyolojik veriler kabul sırasında ve yoğun bakımda takip sırasında kayıt edildi. Sepsis kaynaklı hipotansiyon, sistolik kan basıncı (SKB) <90 mmHg veya ortalama arter basıncı <70 mmHg veya SKB azalması >40 mmHg veya diğer nedenlerin yokluğunda yaş için normalin altında iki standart sapmanın altında düşmesi olarak tanımlandı (19). Septik şok, hipotansiyonun diğer nedenlerinin yokluğunda yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden sepsis kaynaklı hipotansiyon olarak tanımlandı (19).

Hasta YBÜ'ye kabul edildikten sonra ayrıntılı nörolojik muayene yapıldı. Tüm hastalara günlük sedasyon kesilme periyotları dışında analjezi ağırlıklı (remifentanil) sedatif infüzyonu yapıldı ve ek sedatif ihtiyacı olan hastalarda benzodiyazepin (midazolam) infüzyonu eklendi. YBÜ'de günlük sedasyon tatili protokolü uygulanarak deliryum ve koma değerlendirmesi yapıldı. Deliryum tanısı için YBÜ'de Konfüzyon Değerlendirme Yöntemi (CAM-ICU) (20) ve Richmand Ajitasyon ve Sedasyon Skalası (RASS) kullanıldı (21). Tüm hastalar eğitimli yoğun bakım hemşiresi veya yoğun bakım uzmanı tarafından, günde 2 kez CAM-ICU kullanılarak değerlendirildi. Sözel uyarana yanıt veren ve RASS skoru  $\geq 3$  olan (örneğin; RASS -3 ve +4 arasında ise) bir hastada CAM-ICU testinde en az bir testte pozitiflik saptandığı zaman deliryum tanısı koyuldu. RASS skoru -4 (sadece fiziksel uyarana cevap verir) ve -5 (tamamen yanıtız) olan hastaların koma tablosunda olduğu düşünülür ve bilinç düzeyi Glasgow Koma Skalası (GKS) ile değerlendirildi (22). Sedasyon uygulanmayan veya daha önce sedatize olup sedasyon kesildikten sonra GKS  $\leq 8$ 'in altında olan hastalara koma tanısı koyuldu. Çalışmaya dahil olan tüm hastalar gün ışığı görmeyen aydınlatılmış bir yoğun bakım ortamında takip edildi. YBÜ'de klinik durumu uygun olan hastalarda günlük erken mobilizasyon ve fizik tedavi programı uygulandı. Hastalar yakınları tarafından günde en az bir kez ziyaret edildi. Deliryum tanısı alan hastaların tedavisinde

ketiapin (25 mgr/gün başlangıç dozunda başlanarak düzelme sağlanıncaya kadar en fazla 100 mgr/gün doza kadar arttırıldı) ve haloperidol (5-20 mgr/gün aralıklı uygulama) kullanıldı. Deliryum semptomları çözülmeden ve antipsikotik tedavi verilmesinin uygun olmadığı hastalarda deksmedetomidin infüzyonu (1 mikrogram/kg/saat yükleme dozunu takiben 0,2-0,7 mikrogram/kg/saat idame dozu) başlandı.

Bu çalışmada, yoğun bakıma giriş sırasında ölçülen enflamasyon biyobelirteçlerinin düzeyi ile deliryum/koma olmayan gün sayısı arasındaki ilişkiyi araştırmak için 28 günlük çalışma döneminde bir hastanın deliryum/koma olmadan geçirdiği günleri klinik sonuç parametresi olarak kullandık. Çalışmaya dahil olan hastaların izlemi sırasında ilk 28 gün içinde deliryum ve koma kayıt edildiği için bu süreyi çalışma dönemi olarak belirledik. Deliryum süresi, 28 günlük bir değerlendirme döneminde hastaların CAM-ICU pozitif olduğu gün sayısı olarak hesaplandı. Sadece deliryum olmayan gün sayısını bir sonuç ölçütü olarak seçmedik çünkü koma olan bir hastada "deliryum olmayan gün sayısı" komanın yaygın olduğu bir hasta grubunda daha iyi bir nörolojik sonucu yansıtmamaktadır (11). Deliryum/koma olmayan gün sayısının, bir hastanın akut beyin disfonksiyonu olmadan hayatta kaldığı ve "normal" kognitif duruma sahip olduğu günleri gösteren en iyi sonuç parametresi olduğu gösterilmiştir (11). Bu sonuç parametresi aynı zamanda ölümün katkısını dikkate alan en iyi ölçüttür ve ölümün deliryum ve koma gün sayısı üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak için seçilmiştir. Eğer bir hasta erken ölürse beyin disfonksiyonu süresi daha kısa olacağı için nörolojik sonuçta gerçek olmayan bir iyileşme olduğu görülecektir. İlaveten, deliryum/koma olmayan gün sayısı sadece beyin fonksiyon bozukluğunu yansıtmakla kalmayıp aynı zamanda sağkalımdan da etkilendiği için, sağkalımı etkileyen diğer organ fonksiyon bozukluklarının olmadığı gün sayısı (örneğin; solunum ve hemodinamik fonksiyon bozukluğu) ile CRP ve prokalsitonin arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.

### **İstatistiksel Analiz**

Temel demografik ve klinik veriler normal dağılan değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen parametreler için medyan ve minimum-maksimum, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde olarak sunuldu. Hastalık ciddiyet skorları (APACHE-2, SOFA, SAPS-2) ve yoğun bakıma giriş lökosit, CRP ve prokalsitonin değerleri ile deliryum/koma olmayan gün sayısı, sedasyon uygulanmayan gün sayısı, yapay solunum uygulanmayan gün sayısı ve vazopressör uygulanmayan gün sayısı arasındaki

ilişkileri değerlendirmek için lineer regresyon analizi kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS Windows sürüm 15.0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı.

## Bulgular

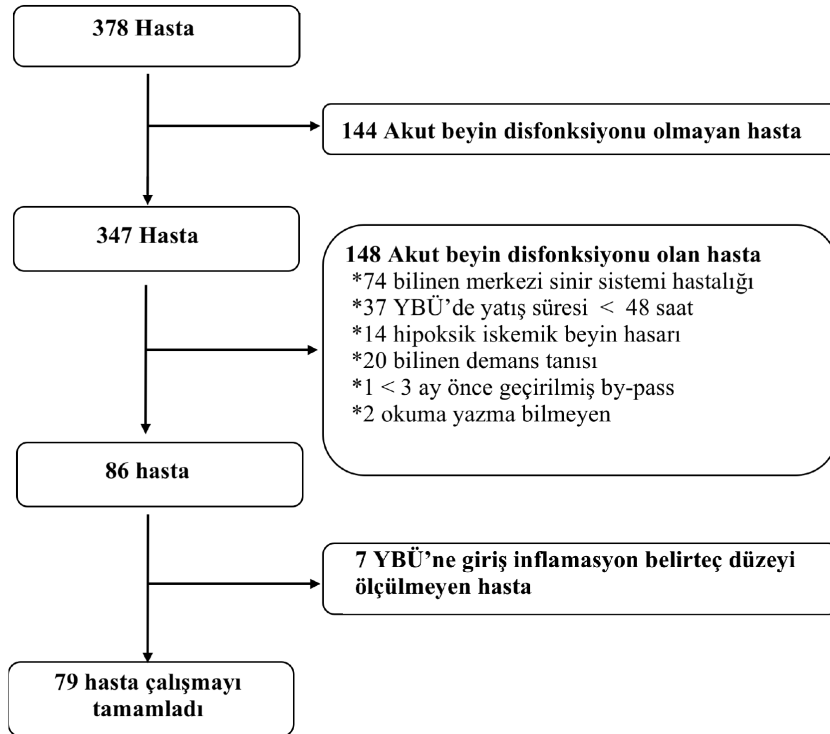
Çalışmamızda YBÜ'ye sepsis ve septik şok tanısı ile kabul edilen 378 hastayı inceledik. Çalışmanın akış şeması Şekil 1'de gösterilmiştir. Yetmiş dokuz sepsis hastası (45 erkek, 34 kadın;  $53,4 \pm 10,6$  yaş) bu çalışmaya dahil edildi. Hastaların %41,8'i (n=38) medikal ve %51,9'u (n=41) cerrahi nedenle yoğun bakıma kabul edildi. Çalışmaya dahil olan hastaların, 61'inde deliryum (%77,2) ve 18'inde koma (%22,8) tablosu izlendi. Tüm hastalara mekanik ventilasyon ve sedasyon uygulandı. Deliryum hastalarında sedatif ilaç olarak %100 (n=61) remifentanil, %13,1 (n=8) midazolam ve %17,1 (n=17) deksmedetomidin kullanılırken, koma hastalarında ise %100 (n=18) remifentanil ve %16,7 (n=3) midazolam kullanıldı. Yoğun bakım takibi sırasında 68 hastada (%75) septik şok gelişti ve 18 hastada (%22,8) bakteriyemi vardı. Hastaların yoğun bakıma girişte APACHE-2, SOFA ve SAPS-2 skorları sırasıyla  $22,8 \pm 4,8$ ,  $8,4 \pm 3,7$  ve  $47,9 \pm 17,9$  bulundu.

Otuz altı hasta yoğun bakım takibi sırasında kaybedildi. Çalışma hastalarının temel demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri Tablo 1'de, klinik sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Deliryum/koma olmayan gün sayısı ile yoğun bakıma giriş APACHE-2, SOFA, SAPS-2 skorları, giriş lökosit, giriş CRP ve giriş prokalsitonin değerleri arasında lineer regresyon analizi yapıldı. Bağımsız değişkenler arasından sadece giriş prokalsitonin değerinin deliryum/koma olmayan gün sayısı ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı ( $p=0,04$ , güven aralığı:  $-0,343$ ,  $R^2: 0,12$ ) (Şekil 2).

Sedasyon olmayan gün sayısı ile yoğun bakıma giriş APACHE-2, SOFA, SAPS-2 skorları, giriş lökosit, giriş CRP ve giriş prokalsitonin değerleri arasında lineer regresyon analizi yapıldı. Bağımsız değişkenler arasından giriş prokalsitonin ( $p=0,045$ , CC:  $-0,197$ ,  $R^2: 0,05$ ) ve giriş CRP ( $p=0,014$ , güven aralığı:  $-0,301$ ,  $R^2: 0,06$ ) değeri ile sedasyon olmayan gün sayısı arasında negatif korelasyon saptandı.

Vazopressör olmayan gün sayısı ile yoğun bakıma giriş APACHE-2, SOFA, SAPS-2 skorları, giriş lökosit, giriş CRP ve giriş prokalsitonin değerleri arasında lineer regresyon analizi yapıldı. Bağımsız değişkenler arasından sadece SAPS-2 skoru ( $p=0,023$ , güven aralığı:  $-0,360$ ,  $R^2: 0,162$ ) ile vazopressör olmayan gün sayısı arasında negatif korelasyon saptandı.



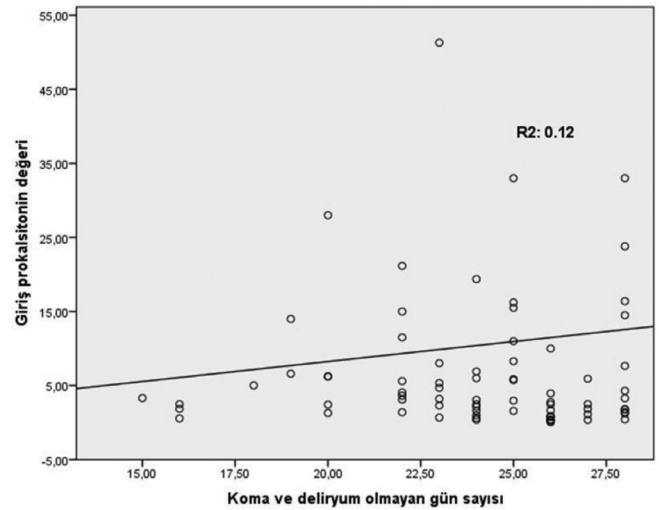
Şekil 1. Çalışmaya dahil olma ve çalışma dışı kalma akış şeması

**Tablo 1. Çalışma hastalarının temel demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri**

Değişkenler	n=79
Yaş (yıl)	53,4±10,6
Kadın, n (%)	34 (48,0)
APACHE-2	22,8±4,8
SAPS-2	47,9±17,9
SOFA giriş (0-24)	8,4±3,7
Maksimum SOFA (0-24)	11,9±4,9
Glasgow Koma Skalası skoru giriş	15 (8-15)
Sistemik hastalıklar, n (%)	
Kardiyak hastalık	29 (36,7)
Diyabetes mellitus	16 (20,3)
Solunum yolu hastalığı	11 (13,9)
Kronik böbrek yetersizliği	12 (15,2)
Kanser	28 (35,4)
Enfeksiyon odağı, n (%)	
Pnömoni	54 (68,4)
İntra-abdominal	19 (24,1)
Yumuşak doku enfeksiyonu	4 (5,06)
İdrar yolu enfeksiyonu	2 (2,53)
Bazal lökosit sayısı	15836,7±10129,2
Bazal CRP düzeyi (mgr/L)	250,3±33,0
Bazal prokalsitonin düzeyi (ng/L)	1,26 (0,01-192,1)
Septik şok	
Sıklığı, n (%)	68 (75,0)
Süresi (gün)	6 (1-26)
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	13 (2-50)
Sadece remifentanil infüzyonu	
Sıklığı, n (%)	54 (68,3)
Ortalama doz (mcg/kg/dk)	0,21±0,05
Ek sedatif ilaç ile remifentanil infüzyonu	
Sıklığı, n (%)	27 (34,1)
Ortalama doz (mcg/kg/dk)	0,12±0,04
Midazolam infüzyonu	
Sıklığı, n (%)	10 (12,7)
Ortalama doz (mgr/gün)	0,038±0,01
Deksmedetomidin infüzyonu	
Sıklığı, n (%)	17 (21,5)
Ortalama doz (mcg/kg/saat)	0,43±0,1
Sedasyon süresi (gün)	11 (2-50)
Hemofiltrasyon	
Sıklığı, n (%)	34 (38,0)
Süresi (gün)	8 (1-50)
Değerler ortalama ± standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum olarak gösterildi. Kalitatif veriler frekans ve yüzde olarak sunuldu. APACHE-2: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-2, SOFA: Sepsise İlgili Organ Yetersizliği Skoru, SAPS-2: Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru-2, CRP: C-reaktif protein	

**Tablo 2. Çalışma hastalarının klinik sonuçları**

Değişkenler	n=79
Akut beyin disfonksiyonunun süresi	
Deliryum ve koma olmayan gün sayısı <sup>a</sup>	24,0±2,3
Deliryum süresi (gün)	4 (1-13)
Koma süresi (gün)	4 (1-12)
Akut beyin disfonksiyonunun sıklığı <sup>b</sup>	
Deliryum, n (%)	61 (77,2)
Koma, n (%)	18 (22,8)
Diğer klinik değişkenler	
Sedasyon uygulanmayan gün sayısı <sup>c</sup>	17 (0-26)
Vazopressör uygulanmayan gün sayısı <sup>d</sup>	21,9±5,7
Hemofiltrasyon uygulanmayan gün sayısı <sup>e</sup>	28 (0-28)
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)	18 (3-74)
Mortalite, n (%)	36 (46,0)
Değerler ortalama ± standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum olarak gösterildi. Kalitatif veriler frekans ve yüzde olarak sunuldu. <sup>a</sup> Çalışmanın 1. ve 28. günleri arasında beyin disfonksiyonu olmayan gün sayısı <sup>b</sup> 28 günlük çalışma süresinde beyin disfonksiyonunun görülme sıklığı <sup>c</sup> Çalışmanın 1. ve 28. günleri arasında sedasyon uygulanmayan gün sayısı <sup>d</sup> Çalışmanın 1. ve 28. günleri arasında vazopressör uygulanmayan gün sayısı <sup>e</sup> Çalışmanın 1. ve 28. günleri arasında hemofiltrasyon uygulanmayan gün sayısı	

**Şekil 2.** Yoğun bakıma giriş prokalsitonin değerinin deliryum/koma olmayan gün sayısı arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon eğrisi

Yapay solunum uygulanmayan gün sayısı ile yoğun bakıma giriş APACHE-2, SOFA, SAPS-2 skorları, giriş lökosit, giriş CRP ve giriş prokalsitonin değerleri arasında lineer regresyon analizi yapıldı. Bağımsız değişkenler arasından giriş lökosit ( $p=0,008$ , güven aralığı:  $-0,320$ ,  $R^2: 0,08$ ) ve giriş PCT ( $p=0,034$ , güven aralığı:  $-0,267$ ,  $R^2: 0,01$ ) değeri ile yapay solunum uygulanmayan gün sayısı arasında negatif korelasyon saptandı.

## Tartışma

Bu prospektif gözlem çalışmasında, sepsis hastalarında yoğun bakıma giriş sırasında ölçülen sistemik enflamasyonun biyobelirteçlerinden prokalsitonin düzeyi ile akut beyin disfonksiyonu (deliryum ve koma) gelişmesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Sepsise bağlı gelişen akut beyin disfonksiyonu ile YBÜ'lerde sıklıkla karşılaşılmaktadır. Çalışmamızdaki beyin disfonksiyonu görülme sıklığı daha önce yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir (3,6,23,24). Akut sistemik enflamasyon, beyinde, kan beyin bariyerinin yapı ve fonksiyonlarının bozulmasına, mikrosirkülatuar kan akımının ve nörotransmitter dengesinin değişmesine yol açar (5,6). Bunun sonucu olarak sepsiste, periferde oluşan pro-enflamatuvar sitokinlerin kan beyin bariyerini geçmesi, beyin disfonksiyonunun gelişiminde en önemli patofizyolojik mekanizma olduğu düşünülen nöroenflamasyonun başlamasına ve mikrogliyanın aktivasyonu ile nöronal apoptoza neden olur (25,26). Son zamanlarda yapılan bazı klinik çalışmalar, kritik hasta grubunda beyin fonksiyonlarının sistemik enflamasyon ile ilişkisinin olduğunu göstermiştir (12-14,17). Yine yapılan bazı çalışmalarda, genel yoğun bakım hastalarında IL-6 gibi bazı enflamatuvar biyobelirteçlerin yüksek plazma düzeyinin, deliryum gelişimi ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (27-29).

Prokalsitonin, enfeksiyonun ciddiyetini gösteren ve erken dönemde düzeyi yükselen bir biyobelirteçtir (16). Yoğun bakım hastalarında peri-ekstübasyon periyodunda ölçülen yüksek prokalsitonin düzeyinin, deliryum gelişimiyle ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (29,30). Çalışma grubunda %68 oranında sepsis hastalarının bulunduğu başka bir araştırmaya göre, YBÜ'ye giriş sırasında ölçülen yüksek prokalsitonin düzeyi ile beyin disfonksiyonunun süresinin uzaması arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir (17). Biz de çalışmamızda, yoğun bakıma giriş sırasında ölçülen yüksek prokalsitonin düzeyi ile beyin disfonksiyonunun süresi arasında benzer bir ilişki olduğunu gördük.

Akut sistemik enflamatuvar uyarıya cevap olarak düzeyi artan CRP'nin, vasküler endotelial hücre aktivasyonu, kan beyin bariyerinin bütünlük kaybı ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu kolaylaştırması ile nöroenflamatuvar süreci başlattığı, özellikle deliryum olmak üzere beyin disfonksiyonu bulgularının ortaya çıkmasına neden olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır (31,32). Kritik hastalığı olmayan hastalarda yapılan çalışmalar,

CRP'nin deliryum ile ilişkisini göstermekle birlikte, yoğun bakım hastalarında farklı sonuçlar alınmaktadır (33-35). Çalışmamızda yoğun bakıma giriş sırasında ölçülen CRP düzeyinin, beyin disfonksiyonu gözlenmeyen gün sayısı ile ilişkisi gösterilememiştir ve sonuçlarımız daha önce yapılan yoğun bakım çalışmaları ile tutarlılık göstermektedir (12,17,28). Diğer yandan kritik hastalarda, yüksek CRP düzeyinin deliryum gelişimi ile ilişkisinin olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (18,36-38). Bu durum, çalışmamıza dahil olan hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir ve bu konuda daha fazla hasta ile çok merkezli çalışmaların yapılması gereklidir.

Sonuçlarımız sepsis hastalarında, enflamasyonun akut beyin disfonksiyonu gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Sepsisli hastalarda gelişen beyin disfonksiyonunun enflamatuvar mekanizmalarını araştırmak için daha spesifik enflamatuvar biyobelirteçler ile çok merkezli araştırmaların yapılması gereklidir. Ayrıca çalışmamızda, başlangıç düzeyi yüksek olan bu biyobelirteçlerin plazma düzeyinin zaman içindeki değişimini ölçülmediğinden, biyobelirteç düzeyindeki değişikliklerin beyin disfonksiyonunun düzelmesi veya kalıcılığı ile olan ilişkisini değerlendiremedik. Bu biyobelirteçlerin serum düzeylerinin seri ölçümleri ile beyin disfonksiyonu gelişimi açısından yüksek risk taşıyan hastaların erken belirlenmesi ve önleyici stratejilerin başlatılması sağlanabilir.

## Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda, sepsis hastalarında yoğun bakıma giriş sırasında ölçülen yüksek prokalsitonin düzeyinin deliryum/koma gözlenmeyen gün sayısı ile ilişkisinin olduğunu gördük. Bulgularımız enflamasyonun, kritik hastalarda deliryum ve koma gelişiminde önemli rol oynadığını gösterdiğinden, akut beyin disfonksiyonunun enflamatuvar patofizyolojik mekanizmaları için ileri araştırmaların yapılması gereklidir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan onam alındı (kabul numarası: 2013/98).

**Hasta Onayı:** Hastalardan veya yakın akrabalarından medikal kayıtların alınması ve çalışma protokolünün uygulanması ile ilgili gönüllü onam formu alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

**Yazarlık Katkıları**

Medikal ve Cerrahi Uygulama: G.O., F.E., Konsept: G.O., F.E., Dizayn: G.O., F.E., Veri Toplama veya İşleme: G.O., G.A., V.T., E.Ç., Analiz veya Yorumlama: G.O., A.A., F.E., Literatür Tarama: G.O., Yazan: G.O.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (proje no: 35165).

## Kaynaklar

1. 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(10 Suppl):331-6.
2. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 1996;275:470-3.
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.
4. Sharshar T, Hopkinson NS, Orlikowski D, Annane D. Science review: The brain in sepsis—culprit and victim. *Crit Care* 2005;9:37-44.
5. Sonnevile R, Verdonk F, Rauturier C, Klein IF, Wolff M, Annane D, et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care* 2013;3:15.
6. Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol* 2012;557-66.
7. Hopkins RO, Jackson JC. Short- and long-term cognitive outcomes in intensive care unit survivors. *Clin Chest Med* 2009;30:143-53.
8. 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.
9. 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.
10. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF Jr. Two-Year Cognitive, Emotional, and Quality-of-Life Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:340-7.
11. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-53.
12. 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;15:297.
13. Ritter C, Tomasi CD, Dal-Pizzol F, Pinto BB, Dyson A, de Miranda AS, et al. Inflammation biomarkers and delirium in critically ill patients. *Crit Care* 2014;18:106.
14. Orhun G, Tüzün E, Özcan PE, Ulusoy C, Yıldırım E, Küçükerden M, et al. Association Between Inflammatory Markers and Cognitive Outcome in Patients with Acute Brain Dysfunction Due to Sepsis. *Noro Psikiyatı Ars* 2019;56:63-70.
15. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12.
16. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:426-35.
17. McGrane S, Girard TD, Thompson JL, Shintani AK, Woodworth A, Ely EW, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels at admission as predictors of duration of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2011;15:78.
18. Zhang Z, Pan L, Deng H, Ni H, Xu X. Prediction of delirium in critically ill patients with elevated C-reactive protein. *J Crit Care* 2014;29:88-92.
19. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
20. 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). *JAMA* 2001;286:2703-10.
21. 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.
22. Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F. Examination of the comatose patient. In: Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F, editors. *Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2007. p. 38-87.
23. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care* 2010;14:210.
24. Lamar CD, Hurley RA, Taber KH. Sepsis-associated encephalopathy: review of the neuropsychiatric manifestations and cognitive outcome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23:237-41.
25. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010;375:773-5.
26. Piva S, McCreddie VA, Latronico N. Neuroinflammation in sepsis: sepsis associated delirium. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2015;15:10-8.
27. Skrobik Y, Leger C, Cossette M, Michaud V, Turgeon J. Factors predisposing to coma and delirium: fentanyl and midazolam exposure; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2 genetic polymorphisms; and inflammatory factors. *Crit Care Med* 2013;41:999-1008.
28. Girard TD, Ware LB, Bernard GR, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK, et al. Associations of markers of inflammation and coagulation with delirium during critical illness. *Intensive Care Med* 2012;38:1965-73.
29. Ogino Y, Kaneda K, Nakahara T, Todani M, Miyauchi T, Fujita M, et al. Systemic inflammation and delirium in the peri-extubation period of mechanical ventilation: an observational prospective study of intensive care unit patients. *Bull Yamaguchi Med Sch* 2015;62:1-10.
30. Ye J, Wang J, Zheng F, Shao X, Wang S, Gao H. Predictive value of procalcitonin in intensive care unit delirium. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2018;662-6.
31. Uchikado H, Akiyama H, Kondo H, Ikeda K, Tsuchiya K, Kato M, et al. Activation of vascular endothelial cells and perivascular cells by systemic inflammation—an immunohistochemical study of postmortem human brain tissues. *Acta Neuropathol* 2004;107:341-51.
32. Ali S, Patel M, Jabeen S, Bailey RK, Patel T, Shahid M, et al. Insight into delirium. *Innov Clin Neurosci* 2011;8:25-34.
33. Macdonald A, Adams D, Treloar A, Martin F. C-reactive protein levels predict the incidence of delirium and recovery from it. *Age Ageing* 2007;36:222-5.
34. Beloosesky Y, Hendel D, Weiss A, Hershkovitz A, Grinblat J, Pirotsky A, et al. Cytokines and C-reactive protein production in hip-fracture-operated elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:420-6.
35. Vasunilashorn SM, Dillon ST, Inouye SK, Ngo LH, Fong TG, Jones RN, et al. High C-Reactive Protein Predicts Delirium Incidence, Duration, and Feature Severity After Major Noncardiac Surgery. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:109-16.
36. Tsuruta R, Girard TD, Ely EW, Fujimoto K, Ono T, Tanaka R, et al. Associations between markers of inflammation and cholinergic blockade and delirium in intensive care unit patients: a pilot study. *Bull Yamaguchi Med Sch* 2008;55:35-42.
37. Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, Smielewski P, Rüegg S, Strebel SP, et al. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit Care* 2008;12:63.
38. Çınar MA, Balıkcı A, Sertoğlu E, Ak M, Serdar MA, Özmenler KN. Delirium Patofizyolojisinde CRP, TNF- $\alpha$  ve IGF-1'in Rolü. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2014;51:376-82.