



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**SEPSİSLİ HASTALARDA NÖRON SPESİFİK ENOLAZ
(NSE) VE S-100 β BELİRTEÇLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
BEHİÇ VOLKAN BOZ**

DÜZCE-2015



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**SEPSİSLİ HASTALARDA NÖRON SPESİFİK ENOLAZ
(NSE) VE S-100 β BELİRTEÇLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. BEHİÇ VOLKAN BOZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. AYHAN SARITAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI

DÜZCE-2015

ÖNSÖZ

Acil servislere her gün onlarca kritik bakım ihtiyacı gösteren hasta başvurmaktadır. Acil tıp biliminin güncel bilgileri ışığında gerekli müdahaleleri hızlı ve etkin bir biçimde uygulayan acil tıp uzmanları çokça hayat kurtarmakta ve ciddi sakatlıkların önüne geçmektedirler. Günlük acil tıp pratiğinde uygulanabilir, hekime tanı, tedavi, takip ve prognoz tahmininde yardımcı olabilecek şekilde kullanışlı, bilimsel açıdan güvenilirliği kanıtlanmış bir biyobelirteç bulmak gayesi Tıpta Uzmanlık Tezi mahiyetindeki bu çalışma ile hayat bulmuş ve büyük gayret ile uzun araştırmalar sonucu kaleme alınarak Türk tıbbının hizmetine sunulmuştur.

Bu özverili çalışmanın hayat bulmasında en başından beri bilgi ve tecrübeleri ile yol gösterici ve ilham kaynağı olan saygıdeğer hocalarım başta tez danışmanım Doç. Dr. Ayhan SARITAŞ olmak üzere Doç. Dr. Hayati KANDİŞ, Yard. Doç. Dr. Harun GÜNEŞ ve Yard. Doç. Dr. Feruze TURAN SÖNMEZ'e teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışma projemize kaynak açısından destek veren Düzce Üniversitesi'ne ve ilgili birimi olan Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu'na ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmamız kapsamında hastalardan kan numunelerinin toplanması sırasında emeği geçen tüm acil servis çalışanlarına, numunelerin uygun koşullarda saklanmasında ve gerekli ölçümlerin yapılmasında emeği geçen laboratuvar çalışanlarına ve Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığı'na teşekkürlerimi sunuyorum.

Uygun çalışma ortamını hazırlayan ve teknik konularda desteğini esirgemeyen biricik eşim Bilişim Teknolojileri Öğretmeni Kübrânür BOZ'a ve varlığı ile bana yaşama sevinci veren sevgili oğlum M. Kaan BOZ'a sonsuz teşekkürler. Ayrıca çalışmanın veri kısmında gayret ve emeğini ortaya koyan sevgili kardeşim Biyoistatistik Uzmanı Deniz Boz ERAVCI'ya, moral ve motivasyon desteğini sürekli üzerimde tutan sevgili annem Filiz BOZ'a ve babam Y. Mehmet BOZ'a teşekkürlerimi sunuyorum.

TÜRKÇE ÖZET

SEPSİSLİ HASTALARDA NÖRON SPESİFİK ENOLAZ (NSE) VE S-100 β BELİRTEÇLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç:

Sepsis enfeksiyona sekonder vücut savunma mekanizmaları tarafından oluşturulan sistemik inflamatuvar yanıttır. Bu yanıt erken safhada savunma mekanizmalarına mikroorganizmalar ile mücadelede kolaylık sağlarken ilerleyen süreçte immün sistem yanıtı konakçı sistemlerinde hasar oluşturmaya başlar. Sepsis dünya çapında önemli mortalite nedenidir. ABD Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistics) verilerine göre sepsis koroner dışı yoğun bakım ünitelerinde mortalitenin en sık ikinci sebebidir; tüm toplumdaki ölüm nedenleri arasında 10. sıradadır (1).

Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve S-100 β santral sinir sistemi hasarını ortaya koymada kullanılabilirliği araştırılan popüler biyobelirteçlerdir. NSE, beyindeki nöronlara lokalize bir enzim olup glikolizde önemli role sahiptir (2). S-100 β , hücre içi kalsiyum bağlayıcı bir protein dimeridir (3). NSE ve S-100 β düzeylerinin nöronal hasarlanma oluşturan durumlarda yükseldiği bilinmektedir.

Sepsiste santral sinir sistemi (SSS) etkilenmesinin gösterilmesinde ve prognozun tayininde işe yarayabilecek bir biyobelirteç ihtiyacı vardır. Bu çalışmanın amacı sepsisli hastalarda bozulan metabolik durumdan olası SSS hasarının tespit edilmesinde NSE ve S-100 β biyobelirteçlerinin kullanılabilir ve klinisyene prognoz açısından yol gösterici birer biyobelirteç olup olmadıklarını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem:

Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne 01.01.2014 ila 31.12.2014 tarihleri arasında başvuran ve 1992 The ACCP (American College of Chest Physicians) ve SCCM (Society of Critical Care Medicine) Sepsis ve Organ Yetmezliği Uzlaşma Konferansı'nda kabul edilen evrensel sepsis kriterlerine göre sepsis tanısı alan toplam 70 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Prospektif bir vaka

kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Hastalardan alınan venöz kan örneklerinde NSE ve S-100 β düzeyleri ile temel biyokimyasal değerler incelenmiştir. Veriler kontrol grubu ile kıyaslanarak çeşitli istatistiksel testler ile anlamlılığı değerlendirilmiştir.

Bulgular:

Sepsis hastalarında NSE düzeyi 0,1210 $\mu\text{g/L}$ (min:0,001; mak:1,781 $\mu\text{g/L}$) ve S-100 β düzeyi 0,4735 $\mu\text{g/L}$ (min:0,158; mak:2,372 $\mu\text{g/L}$) olarak saptanmıştır. 6 aylık takipte eksitus olmuş hastalardaki NSE düzeyi 0,1100 $\mu\text{g/L}$ (min:0,00; mak:0,66 $\mu\text{g/L}$) ve S-100 β düzeyi 0,5800 $\mu\text{g/L}$ (min:0,16; mak:1,11) olarak bulunmuştur. Sepsis hastalarında NSE ve S-100 β düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptanmıştır. 6 aylık takipte sepsis nedeniyle eksitus olan hastalarda eksitus olmayan gruba göre NSE ve S-100 β düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Çalışmamızdaki sepsis tanılı hastaların albümin ve S-100 β düzeyleri arasında sınırda bir istatistiksel anlamlılık mevcut olup diğer laboratuvar testleri açısından istatistiksel bir ilişki gösterilememiştir. Sepsis tanısı alarak 6 aylık takipte eksitus olmuş hastalarda GKS değerleri ile NSE ve S-100 β düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç:

Bu çalışma, mortalite oranı son derece yüksek olan sepsis klinik sendromunda olası SSS hasarları belirlemek ve prognozu tahmin etmede kullanılabilir bir biyobelirteç bulabilmek amacıyla bilim insanlarına ilham kaynağı olabilecektir. Sepsis ile NSE ve S-100 β ilişkisini daha doğru ortaya koymak üzere çalışmamızdaki sınırlılıkların da giderildiği daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Böylece daha anlamlı sonuçlara ulaşılabilecektir.

Anahtar kelimeler: Sepsis, Nöron Spesifik Enolaz, S-100 β

İNGİLİZCE ÖZET

RESEARCH OF NEURON SPECIFIC ENOLASE (NSE) AND S-100 β MARKERS IN PATIENTS WITH SEPSIS

Object and Aim:

Sepsis is a systemic inflammatory response generated secondary to the infection by immune system. It provides convenience to fight against microorganisms in the early stages of systemic inflammatory response but, immune system response begins to damage the host body in the late period. Sepsis is a major cause of mortality in the world. Sepsis is the second most common cause of mortality in non-coronary intensive care units according to the US National Center for Health Statics Sepsis is in the 10th place among the causes of death in all societies. (1).

Neuron Specific Enolase and S-100 β are popular biomarkers researched for availability in identifying central nervous system injury. NSE which is localized on neurons in the brain has an important role in glycolysis. (2). S-100 β is an intracellular calcium-binding protein dimer (3). It's known that NSE and S-100 β serum levels rise in neuronal injury.

A biomarker which is useful in diagnosis central nervous system injury and determining the prognosis has been needed. The aim of our research is to investigate NSE and S-100 β biomarkers if they are useful in diagnosis central nervous system injury and helpful for clinicians in determining the prognosis in patients with sepsis.

Materials and Methods:

70 patients who admitted to Duzce University Research and Training Hospital Emergency Department between 01.01.2014 to 31.12.2014 enrolled to the research. The patients diagnosed as sepsis according to universal sepsis and organ failure criteria adopted at 1992 The ACCP (American College of Chest Physicians) and SCCM (Society of Critical Care Medicine) Consensus Conference. It is designed as a prospective, case-control study. NSE, S-100 β levels and basic biochemical tests were

examined on venous blood samples taken from patients. The data were compared with a control group and the significance of data was evaluated with various statistical tests.

Results:

NSE level was found as 0,1210 µg/L (min:0,001; max:1,781 µg/L) and S-100 β level was found as 0,4735 µg/L (min:0,158; max:2,372 µg/L). In patients died at six month follow-up, NSE level was found as 0,1100 µg/L (min:0,00; max:0,66 µg/L) and S-100 β level was found as 0,5800 µg/L (min:0,16; max:1,11). NSE and S-100 β levels in patients with sepsis were found statistically significant lower than the control group. At six month follow-up there was no statistically significant difference between patients who died due to sepsis and survivors in terms of NSE and S-100 β levels. In patients with sepsis there was a statistically borderline significant between albumin and S-100 β levels but there was no statistically significant between the other laboratory tests. At six month follow-up there was no statistically significant difference between GCS and NSE-S-100 β levels in patients with sepsis who died.

Conclusion:

This research may be helpful for scientists to explore a biomarker to diagnosis possible central nervous system injury and useful for determining the prognosis in sepsis clinical syndrome which the mortality rate is extremely high. It's needed further research to identify correlation between NSE and S-100 β without limitations as ours. So that, it can obtained more significant results.

Keywords: Sepsis, Neuron Specific Enolase, S-100 β

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Tanım.....	4
2.4. Etiyoloji	6
2.5. Patofizyoloji	9
2.5.1. Septik Süreci Başlatan Mikrobiyolojik Etkenler.....	9
2.5.2. Konakçının Mikrobiyolojik Etkenleri Tanınması	12
2.5.3. Koagülasyon Yolağı.....	14
2.5.4. İnflamatuvar Karşı Yanıt	17
2.5.5. Organ Yetmezliğinin Gelişim	18
2.6. Klinik Bulgular	19
2.6.1. Sinir Sistemi ve Adrenal Sistem	20
2.6.2. Kardiyovasküler Sistem	21
2.6.3. Hematolojik ve Endokrin Parametreler.....	21
2.6.4. Respiratuvar Sistem	23
2.6.5. Renal Fonksiyonlar	23
2.6.6. Gastrointestinal Sistem.....	24
2.6.7. Cilt Değişiklikleri.....	24
2.7. Tanı ve Prognoz.....	25
2.8. Tedavi	28
2.8.1. Antimikrobiyal Tedavi	28
2.8.2. Destek Tedavisi	30
2.8.3. Steroid Tedavisi	32
2.8.4. Kan Şekeri Regülasyonu	32
2.8.5. Aktive Protein C (APC) Tedavisi	33

2.8.6. Organ Yetmezliğinin Tedavisi	33
2.9. Santral Sinir Sisteminde Hasar Parametreleri	34
2.9.1. NSE ve Santral Sinir Sistemindeki Rolü.....	34
2.9.2. S-100 β ve Santral Sinir Sistemindeki Rolü.....	35
2.9.3. SSS'de Hasarın Diğer Biyobelirteçleri	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı.....	38
3.2. Varsayımlar	38
3.3. Evren ve Örneklem	38
3.4. Araştırmanın Zamanlaması	39
3.5. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	39
3.6. Dışlama Kriterleri.....	39
3.7. Araştırma Soruları.....	39
3.8. Sınırlılıklar	40
3.9. Veri Toplama Aracı	40
3.10. İstatistiksel Analiz.....	41
3.11. Araştırmanın Etik Yönü	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Hasta Grubunun Genel Özellikleri.....	43
4.2. NSE ve S-100 β Düzeylerinin Vaka ve Kontrol Gruplarındaki Dağılımı.....	44
4.3. Eksitus Olan ve Olmayan Grupta NSE ve S-100 β Düzeylerinin Durumu	44
4.4. NSE ve S-100 β Düzeyleri ile End-organ Hasarı Arasındaki İlişki.....	44
4.5. NSE ve S-100 β Düzeyleri ile Kan Gazı Parametreleri Arasındaki İlişki	46
4.6. Takipte Eksitus Olmuş Hastalarda Tanılar ve NSE ve S-100 β İlişkisi.....	47
4.7. Takipte Eksitus Olan Hastalarda Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	48
4.8. Takipte Eksitus Olan ve Olmayan Hastalar Arasında Vital Bulguların ve Enfeksiyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi.....	48
4.9. Enfeksiyon Belirteçleri ile NSE ve S-100 β Düzeyleri Arasındaki İlişki	49
4.10. Sepsis Hastalarında Kreatinin Değerleri ile NSE ve S-100 β İlişkisi	50
4.11. Eksitus Olmuş Hastalarda GKS Değerleri ile NSE ve S-100 β İlişkisi	51
5. TARTIŞMA	52
6. SINIRLILIKLAR.....	58
7. SONUÇLAR	59
8. KAYNAKLAR	60
9. EKLER.....	71
Ek 1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	71

Ek 2. Hasta takip formu	73
Ek 3. Etik kurul onayı	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ACCP	American College of Chest Physicians
APC	Aktive Protein C
ARDS	Akut Solunum Yetmezliği Sendromu
AVP	Arjinin Vazopressin
BFT	Böbrek Fonksiyon Testleri
CRP	C Reaktif Protein
CVP	Santral Venöz Basınç
DİK	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DM	Diyabetes Mellitus
EPCR	Endotel Protein C Reseptörü
GBS	Grup B Streptokok
GFAP	Glial Fibriler Asit Protein
GKS	Glasgow Koma Skoru
HGB	Hemoglobin
HMGB	High Mobility Group B
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IL	Interlökin
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokok
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LPS	Lipopolisakkarid
Mak	Maksimum
MCP	Monocyte Chemoattractant Protein
MIF	Macrophage Migration Inhibitory Factor
MIP	Macrophage Inflammatory Protein
Min	Minimum
MODS	Çoklu Organ Disfonksiyonu Sendromu
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRKNS	Metisilin Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok
MRSA	Metisilin Dirençli S. Aureus
NEU	Nötrofil
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NSE	Nöron Spesifik Enolaz
Ort	Ortalama
PAF	Platelet Aktivator Faktör

PAI	Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PCT	Prokalsitonin
SCCM	Society of Critical Care Medicine
ScvO ₂	Santral Venöz Oksijen Satürasyonu
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SS	Solunum Sayısı
SSS	Santral Sinir Sistemi
TAFI	Trombin Aktive Fibrinoliz İnhibitör
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
UCH	Ubikitin C-Terminal Hidrolaz
VCAM	Vascular Cell Adhesion Protein
VRE	Vankomisin Direçli Enterokok
WBC	Beyaz Kan Hücresi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1.Giriş

Sepsis enfeksiyona sekonder vücut savunma mekanizmaları tarafından oluşturulan sistemik inflamatuvar yanıttır. Mikroorganizma ve konakçının ilk teması immün sistem tarafından hümorale ve hücresele düzeyde yaygın bir indüklenme başlatır. İmmün sistemin üyeleri tarafından inflamatuvar sitokinler ile savunmada rol alan faktörler salıverilerek sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) oluşturulur. Bu durum erken safhada savunma mekanizmalarına mikroorganizmalar ile mücadelede kolaylık sağlarken ilerleyen süreçte immün sistem yanıtı konakçı sistemlerinde hasar oluşturmaya başlar. Septik uyararla ilişkili immün cevabın tanınması ve sepsis fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemlidir.

Sepsis dünya çapında önemli mortalite nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control, CDC) verilerine göre 1979'dan 1987'ye kadar sepsis insidansında %139'luk ciddi bir artış mevcuttur (4). ABD'de her yıl yaklaşık olarak 500.000 yeni olgu bildirilmekte olup, kaba mortalite oranı %35'tir (4). Daha yeni tahminler 751.000 yeni sepsis vakasının 250.000 civarının ölüme sonuçlandığı yönündedir (1). ABD Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistics) verilerine göre sepsis koroner dışı yoğun bakım ünitelerinde mortalitenin en sık ikinci sebebidir; tüm toplumdaki ölüm nedenleri arasında 10. sıradadır (1). Ülkemizde sepsisle ilgili yeterli veri olmamakla birlikte 1983-1989 yılları arasındaki 7 yıllık periyotta sepsis mortalitesi %45 olarak saptanmıştır (4).

Mortalitesinin yüksek oluşu sepsisi önemli bir sağlık sorunu haline getirmiştir. Bu tehlikeli klinik durumun erken safhada teşhis edilerek en uygun tedavinin zamanında başlatılması ve takipte prognoza dair klinik ön görüde bulunabilmek amacıyla birçok biyobelirteç araştırılmıştır.

Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve S-100 β santral sinir sistemi hasarını ortaya koymada kullanılabilirliği araştırılan popüler biyobelirteçlerdir. NSE, beyindeki

nöronlara lokalize bir enzim olup glikolizde önemli role sahiptir (2). Serum NSE seviyeleri serebrovasküler olaylar, beyin travması, status epileptikus, hipoksik-iskemik ensefalopati, meningoensefalit gibi nöronal hücre hasarı oluşturan durumlarda artış gösterir ve bu artış hasarın derecesi ile ilişkilidir (5).

S-100 β , hücre içi kalsiyum bağlayıcı bir protein dimeridir (3). Farklı izoformları vardır; S100 - $\alpha\beta$ ve - $\beta\beta$ izoformları ağırlıklı olarak astroglial ve mikrogial hücrelerde sentezlenmektedir ve beyin için oldukça spesifiktir (6). Metabolizma ve hücre bölünmesinde lokal regülatuar etkilere sahiptir (7). Travma ve akut iskemik inmede serum seviyeleri artar ve beyin hasarını göstermede yüksek duyarlılığa sahiptir (7).

1.2.Amaç

Sepsis birçok organ ve sistemi etkileyebilen morbidite ve mortalitesi son derece yüksek olan bir sendromdur. Sepsisli hastalarda bozulan metabolik durum santral sinir sistemini de etkileyebilir ve dolayısıyla prognozu kötüleştirebilir. Sepsiste muhtemel santral sinir sistemi etkilenmesinin tespit edilmesinde klinisyene hastanın prognozunu belirlemek açısından yol gösterebilecek bir biyobelirteç ihtiyacı vardır.

Günümüzde özellikle NSE ve S-100 β belirteçleri çeşitli çalışmalarda santral sinir sistemi hasarını göstermede kullanılabilmesi açısından araştırılmaktadır. Bu belirteçlerin serum seviyelerinin serebrovasküler olaylar, kafa travması ve meningoensefalit durumunda arttığı tespit edilmiştir. Ancak literatürde sepsisli hastalarda olası santral sinir sistemi hasarları açısından NSE ve S-100 β düzeyleri ile hastanın klinik durumunu inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı sepsisli hastalarda bozulan metabolik durumdan olası santral sistemi etkilenmesinin tespit edilmesinde NSE ve S-100 β biyobelirteçlerinin kullanılabilir ve klinisyene prognoz açısından yol gösterici birer biyobelirteç olup olmadıklarını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Enfeksiyon hastalıkları tarihin en eski kayıtlarından beri insanlarda en sık ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Eski zamanlarda sepsisin varlığına dair deliller antik çağlara dek uzanmaktadır. İmparator Shen Nung'un ateş tedavisinde bitkilerin kullanılmasını anlattığı tezi "Ch'ang Shan" MÖ. 2375 yılında yazılmış ve tarihteki en eski yazılı kaynaktır (8).

Sepsis, çürümek anlamındaki Yunanca 'sepo' kelimesinden türemiştir. Bakterilerin bulunduğu ortamda organik maddeler olan bitkilerin ve hayvanların çürümesi anlamında kullanılmıştır (9). Tıbbi kaynaklarda sepsis terimine ilk defa 2700 sene evvel Homeros'un kitaplarında rastlanmaktadır. MÖ. 400'lü yıllarda yaşayan filozof ve tıp hekimi Hippocrates Corpus Hippocraticum isimli kitabında sepsis teriminden bahseder. Hippocrates'e göre sepsis vücut için çok tehlikeli ve korkutucu bir biyolojik çöküştür (8). Galen MS. 100'lü yıllarda sepsis ile ilgili çalışmaları ile ünlü yunan asıllı tıp hekimi ve filozoftur. Sepsis için kullandığı ilaçlar çalışmalarına ait yazı ve teorileri 1500 yıl değişmeden devam ettirecek kadar güçlü kılmıştır (8).

1546 yılında Hieronymus Fracastorius'a ait "De Contagione Et Contagiosis Morbis" isimli kitapta geçen "contagium virum" tanımını "germ teorisi" hakkında bilinen ilk tanımdır (10). Ignaz Semmelweiss 19.yy da 'Doktorlar ve tıp öğrencileri kadavra disseksiyonu sonrası kirli elleriyle ölümle ilişkili mikropları doğum yaptırırken kadınların genital organlarına taşımaktadır' diye yola çıkarak puerperal sepsisi tanımlayabilmiştir. Sadece el hijyeni önlemleri ile puerperal sepsis oranı %3'ün altına çekilmiştir (11). 1800'lü yıllarda Joseph Lister enfeksiyöz ajanının derideki çatlaklardan girerek sepsis oluşturduğunu göstermiştir (12). Louis Pasteur yine aynı dönemde 'germ teorisi' üzerinde çalışmıştır ve Puerperal sepsiste etken olarak "streptococci" mikrobunu göstermiştir. Bu yıllarda Lister karbolik asitle yaraların sarılması tedavisini denemiş ve sepsis gelişimini azaltarak ölüm oranlarını düşürmüştür (11).

Enfeksiyon hastalıkları ve sepsiste tedavi amacıyla kullanılan ajanların temeli Hippocrates'e dayanmaktadır. Germ teorisi kabul görene kadar ampirik tedavi

uygulanırdı. Germ teorisinin kabulü ile birlikte mikroorganizmaların tanınması, antimikrobiyal ajanların hedef bölgelerinin belirlenmesi günümüze kadar tedavide birçok değişik ilacın bulunmasını sağlamıştır (13).

2.2.Epidemiyoloji

ABD’de 1979 yılında sepsis insidansı yüzbinde 87 iken 2000 yılında yüzbinde 240’tır. Sepsis insidansı ABD’de her yıl %7-8 oranında artmaktadır (14). ABD’de her yıl yaklaşık olarak 500.000 yeni olgu bildirilmekte olup, kaba mortalite oranı %35’tir (4). Daha yeni tahminler 751.000 yeni sepsis vakasının 250.000 civarının ölümlle sonuçlandığı yönündedir (1). ABD Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistics) verilerine göre sepsis koroner dışı yoğun bakım ünitelerinde mortalitenin en sık ikinci sebebidir; tüm toplumdaki ölüm nedenleri arasında 10. sıradadır (1). Ülkemizde sepsisle ilgili yeterli veri olmamakla birlikte 1983-1989 yılları arasındaki 7 yıllık periyotta sepsis mortalitesi %45 olarak saptanmıştır (4).

1997-1998 yılları arasında 8 ülkede ve 28 yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) toplam 14364 hastada yapılan çalışmada 3034 hastada enfeksiyon saptanmıştır. Enfeksiyon saptanan hastalarda %28 sepsis, %24 ağır sepsis, %30 septik şok tanımlanırken, mortalite enfekte olmayan hastalarda %16.9 oranında iken hastane enfeksiyonu olan hastalarda %53.6 olarak gözlenmiştir (15).

Yapılan başka bir çalışmada hastaneye yatırılan hastaların üçte biri ve yoğun bakıma alınan hastaların %50’sinin sepsis tanısı aldığı ve bu hastaların yarısından fazlasında ağır sepsis, dörtte birinde ise septik şok geliştiği bildirilmiştir (16). 2006’da yayınlanan bir çalışmada ise İngiltere’de yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların %27’ sini ağır sepsis tanılı hastaların oluşturduğu belirtilmektedir (17).

2.3.Tanım

Sepsis enfeksiyona sekonder vücut savunma mekanizmaları tarafından oluşturulan sistemik inflamatuvar yanıttır. Sepsis, birçok organ ve sistemi tutabilen, hemodinamik değişiklikler ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, çoklu organ yetmezliği ve septik şoka kadar gidebilen ölümcül bir klinik sendromdur (18).

Enfeksiyon, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanımları için 1991 yılında American College of Chest Physicians (ACCP) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM) cemiyetlerinin birlikte düzenlemiş oldukları uzlaşma konferansındaki kabul gören tanımlar halen geçerliliğini korumaktadır (19). Bu terimler, aynı klinik tablonun farklı evreleri olup konakçının enfeksiyona karşı artan yanıtını ifade eder.

SIRS: Organizmanın tehditlere karşı geliştirdiği sistemik nörohümorale, endokrin ve kardiyovasküler bir cevaptır. Enfeksiyöz nedenlere bağlı ortaya çıkabileceği gibi enfeksiyöz olmayan pankreatit, travma, pulmoner emboli, yanık, iskemi ve doku zedelenmesi gibi durumlarda da görülebilir. SIRS tanısının konabilmesi için aşağıdaki klinik durumlardan en az ikisinin bulunması gerekmektedir:

- Ateş (vücut ısısı $> 38,0$ °C) ya da Hipotermi (vücut ısısı $< 36,0$ °C)
- Taşikardi (kalp hızı > 90 atım/dakika)
- Takipne (solunum sayısı > 20 /dakika) ya da Hipokapni ($pCO_2 < 32$ mm/Hg)
- Lökosit sayısı (WBC) $> 12000/mm^3$ veya WBC $< 4000/mm^3$ olması ya da immatür nötrofil oranı $> \%10$

Enfeksiyon: Bir patojenin neden olduğu şüpheli veya kanıtlanmış (kültürde pozitif sonuç, doku boyaması, veya polimeraz zincir reaksiyonu testi ile) enfeksiyon veya yüksek olasılıklı enfeksiyon ile ilişkili klinik bir sendrom. Enfeksiyonun kanıtları klinik muayenede pozitif bulgular, görüntüleme veya laboratuvar testlerini (örneğin normal olarak steril vücut sıvılarında beyaz küre hücreleri, perforasyon içi boş organlar, pnömoni ile uyumlu göğüs radyografisi, peteşiyal veya purpurik döküntü, veya purpura fulminans) içermektedir (20).

Bakteriyemi: Kanda canlı bakteri bulunmasıdır.

Sepsis: SIRS tanısı konulduğunda ek olarak enfeksiyöz bir ajan ya da bu enfeksiyöz ajana ait klinik bulgular varlığında mevcut klinik tablo sepsis olarak ifade edilir.

Ciddi Sepsis: Sepsise ek olarak kardiyovasküler organ disfonksiyonu ya da akut respiratuvar distres sendrom veya iki ya da daha fazla diğer organların disfonksiyonunun bulunması durumudur (20). Ciddi sepsiste, sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya bir önceki değerine göre 40 mmHg azalmıştır. Organ disfonksiyonu ya da hipoperfüzyona bağlı gelişen laktik asidoz, oligüri, mental durum değişiklikleri gibi bozukluklar görülebilmektedir.

Septik Şok ve Refrakter Septik Şok: Ciddi sepsiste yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen düzeltilemeyen hipotansiyon varlığında septik şoktan bahsedilir. Eğer 1 saatten uzun vazopressör tedavi ihtiyacı varsa klinik durum refrakter septik şok olarak ifade edilmektedir.

Çoklu Organ Disfonksiyonu Sendromu (MODS): Girişim olmaksızın hemostazın sağlanamadığı durumlarda olduğu gibi akut olarak hastalanan hastalardaki bozulmuş organ fonksiyonunun bulunmasıdır. Birincil MODS, organ disfonksiyonunun erken geliştiği iyi tanımlanmış bir saldırdır ve bu durum direkt olarak saldırının kendisine atfedilebilir. İkincil MODS konağın cevabı sonucunda gelişir ve SIRS'in içeriğinde tanımlanır. Toksinler ve mikroorganizmaların diğer bileşenlerine olan vücudun inflamatuvar yanıtı sepsisin klinik bulgularına neden olmaktadır (20).

Daha önceleri sepsis tanısında enfeksiyon etkeninin mikrobiyolojik olarak izole edilmesi hatta bakteriyemi bulunması şartı aranırdı fakat günümüzde sepsis tanısı için mikrobiyolojik kanıtın gerekli olmadığı belirtilmiştir (21). Anlaşılagelmıştır ki mikrobiyolojik bulgular, klinik bulgularla eş zamanlı olarak ortaya çıkmamaktadır ve tedaviye başlamak için mikrobiyolojik bulguları esas almak zaman kaybına neden olarak tedaviyi geciktirmektedir ve zaten çoğu enfeksiyonda çeşitli nedenlerle mikrobiyolojik kanıtlar her zaman elde edilememektedir. Fakat yine de sepsis hastalarında mikrobiyolojik tanı birçok yönden önem taşımaktadır.

2.4.Etiyoloji

Gram (-), gram (+) bakteriler veya funguslarla oluşan enfeksiyonlarda klinik durum benzerdir. Etkenler, hastanede yatışa, yaşa ve komorbid hastalıklar gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Toplum kökenli sepsislerde

görülen en sık etkenler; *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*'tur.

Hastane kaynaklı sepsislerde hastanın yattığı birimin florası en belirleyici faktördür. Koagülaz (-) stafilokoklar (KNS), *Candida* cinsi mayalar ve enterokoklara bağlı sepsis vakalarında ciddi miktarda artışlar mevcuttur. Bunun en önemli nedeni hasta sayısındaki ve antibiyotik kullanımındaki artıştır. Splenektomi operasyonu geçirmiş bir hastada ilk akla gelecek sepsis etkenleri *Haemophilus influenzae*, pnömokok, meningokok, *Capnocytophaga* ve *Babesia* olmalıdır. Batın içi odak varlığında mikst enfeksiyon (aeroplara ve anaeroplara) ihtimali düşünülmelidir ve *Bacteroides fragilis* mutlaka akılda tutulmalıdır. İmmüno-suprese konakta, özellikle nötropeni varlığında *Pseudomonas aeruginosa* akla ilk gelmeli fakat çok geniş bir yelpazenin etken olabileceği de bilinmelidir. Tamamen sağlıklı birinde ani başlayan sepsis tablosunda öncelikle pnömokok ve meningokok olasılığı akla gelmelidir. Yenidoğan sepsisinde etkenler intrauterin dönemde ya da doğum sırasında ve sonrasında bulaşabilirler. Bu tabloda etken olarak grup B streptokoklar (GBS) ve *E.coli* öncelikli olarak düşünülmelidir. Sepsis gelişmesinde etkili olan faktörler aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 1).

Çoğu sepsis vakasında etken bakterilerdir fakat diğer mikroorganizmalar da sepsis nedeni olabilmektedirler. *Mycobacterium avium-intracellulare* AIDS olgularında sepsis nedeni olabilir. *Mycobacterium tuberculosis* de sepsis kliniği oluşturabilmektedir. Viruslar arasında CMV sepsisten sorumlu tutulmuş, sepsis olgularında belirgin artışı saptanmış fakat ilişki tam olarak ortaya konamamıştır. *Candida* cinsi mantarlar giderek daha çok sepsis etkeni olarak saptanırken intravenöz lipid solüsyonları ile beslenen hastalarda *Malessezia furfur* sepsis etkeni olarak ortaya çıkabilmektedir. Yanık hastalarında *Fusarium* cinsi mantarlar sepsis tablosu oluşturabilmektedirler. Parazitler içinde *Plasmodium falciparum*'un etken olduğu sıtma olgularında sepsis kliniği belirlenmiştir. Özellikle damar içi kateterle ilişkili sepsis son yıllarda büyük artış göstermektedir. En sık etkenler arasında KNS, *S.aureus*, *Candida* spp., *P.aeruginosa*, *Corynebacterium jeikeium* görülürken pek çok mikroorganizmaya bağlı kateterle ilişkili sepsis olguları da bildirilmektedir.

Tablo 1. Sepsis için risk faktörleri

<p>Konağa ait faktörler:</p> <ul style="list-style-type: none">• Alta yatan öldürücü hastalık• İleri yaş• Siroz• Diabetes mellitus• Kronik böbrek hastalığı• Granülositopeni• Geniş travma ve yanıklar• Kortikostreoid ve diğer immunosupressif tedavi• Lokal enfeksiyonlar
<p>Tedaviye ait faktörler:</p> <ul style="list-style-type: none">• Yoğun bakım ünitesinde yatma• İnvaziv damar içi kateter kullanımı• Fazla miktarda parenteral mayi, kan veya kan ürünleri verilmesi• Hemodiyaliz• Büyük cerrahi girişimler• Diğer invaziv işlemler<ul style="list-style-type: none">✓ Üriner kateter ve enstrumantasyon✓ Entübasyon / Endotrakeal tüp✓ Mekanik ventilatör

Antibiyotiklerin kullanılmadığı dönemlerde etken olarak bakteriyel enfeksiyonlar içerisinde gram (+) bakteriler daha sık iken, antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması ile birlikte gram (-) bakterilerin sıklığı artmıştır. Son 10 yıllık dönemde ise sepsis etkeni olarak gram (+) bakteriler yeniden daha sık görülmeye başlanmıştır (1, 15, 22). Sepsis tanılı hastalarda % 30–50 oranında mikrobiyolojik etiyojisi saptanamamaktadır (23, 24).

Sepsiste mikrobiyolojik etkenlere yönelik son yıllarda yapılan klinik çalışmalardan derlenen güncel bilgiler aşağıdaki tabloda yer almaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Sepsis etkeni mikroorganizmalar ve görülme oranları

Gram (+) bakteriler % 30-50	Metisilin duyarlı <i>S. aureus</i>	% 14-24
	Metisilin dirençli <i>S. aureus</i>	% 5-11
	Diğer staphylococcus spp.	% 1-3
	<i>S. pneumoniae</i>	% 9-12
	Diğer streptococcus spp.	% 6-11
	Enterococcus spp.	% 3-13
	Anaerop bakteriler	% 1-2
	Diğer gram (+) bakteriler	% 1-5
Gram (-) bakteriler % 25-30	<i>Escherichia coli</i>	% 9-27
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	% 8-15
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	% 2-7
	Diğer enterobacter spp.	% 6-16
	<i>Haemophilus influenza</i>	% 2-10
	Anaeroplara	% 3-7
	Diğer gram (-) bakteriler	% 3-12
Mantarlar % 2-5	<i>Candida albicans</i>	% 1-3
	Diğer candida spp.	% 1-2
Parazitler % 1-3		
Virüsler % 2-4		

2.5. Patofizyoloji

2.5.1. Septik Süreci Başlatan Mikrobiyolojik Etkenler

Konakçı bağışıklık sistemi ve enfekte eden mikroorganizma arasındaki ilişki sepsiste klinik tabloyu belirler. Bağışıklık, normal olarak mikrobiyal patojene göre konakçı bütünlüğünü korumaktadır. Konağın bağışıklık cevabı invaziv patojeni kontrol etmekte başarısız olursa sepsis gelişmektedir. Ciddi sepsis, konakta erken dönemde hiperinflamatuvar cevaba, geç dönemde ise körleşmiş inflamatuvar cevaba neden olmaktadır. Körleşmiş inflamatuvar cevap bağışıklık, epitelyal ve endotel

anahtar hücrelerin apoptozisiyle sonuçlanarak, doku hasarı ve çoklu organ yetmezliğine yol açmaktadır. Orta-ciddi sepsis hastalarında, bu anormal inflamatuvar cevaplar prokoagulan ve antikoagulan dengesizliğe neden olur. Bu kesinti sonuç olarak pıhtı oluşması, doku perfüzyonunun bozulması, küçük damarlarda trombozla sonuçlanan dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)'un klinik tablosunu oluşturur. Bu olaylar inflamatuvar cevabı körükler ve konağı sepsis cevabında kısır bir döngüye sokar (20).

Vücudun doğal (innat) immünitesi tarafından algılanan ve tanınan bakteri ürünlerine, patojen-bağımlı moleküler yapılar (Pathogen-Associated Molecular Patterns) denir (25). Patojen-bağımlı moleküler yapılar içerisinde en önemlisi lipopolisakkarid (LPS)'dir.

Gram (-) bakteri hücre duvarında var olan endotoksin olarak da bilinen LPS septik sürecin başlamasında ve ilerlemesinde etkin rol oynamaktadır. LPS üç farklı yapıdan oluşur (26). O-polisakkarid zinciri molekülün dış yüzeyinde bulunur ve her bakteri türü için spesifik özellikler taşımaktadır. O-polisakkarid tek başına inflamatuvar bir reaksiyon oluşturamaz. Ancak koruyucu özelliklere sahip immünglobulin (Ig) M sentezine neden olur. LPS'nin orta kısmında hegzoz ve heptoz şekerler vardır. Son olarak lipid A kısmı LPS'nin etkilerini oluşturan üçüncü yapısıdır. Lipid A kısmı LPS'nin bakteri duvarına yapışmasında da önemli bir rol oynamaktadır. Gram (+) bakterilerde endotoksin yoktur, fakat hücre duvarında peptidoglikan ve lipoteikoik asit içermektedir. Bu iki moleküler yapı hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanma yeteneğindedir ve proinflamatuvar özellik göstermektedir (27). Ancak LPS'ye göre etkinlikleri çok daha azdır. Peptidoglikan ve lipoteikoik asidin sepsis fizyopatolojisindeki etkileri henüz tam olarak anlaşılammıştır. Deneysel araştırma modellerinde dolaşımda tespit edilebilmelerine karşın, klinik çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilememiştir (28). Ancak bazı gram (+) bakteri ekzotoksinlerinin septik şoka neden oldukları bilinmektedir. En iyi bilinen örnekleri toksik şok sendromuna neden olan *Staphylococcus aureus*'un ekzotoksini toksik şok sendromu toksin-1 (TSST-1) ve *Streptococcus pyogenes*'in pirojenik ekzotoksindir. Bu ekzotoksinler herhangi bir ön uyarı olmadan ortaya çıkar ve yüksek mortaliteye neden olur. Toksik

şok sendromları septik şokun en akut ve ağır klinik formları olarak karşımıza çıkmaktadır.

Gram (+) bakterilerin süperantijenik toksinleri LPS'ye olan hipersensitiviteyi arttırmaktadır. Stafilokoksik bir toksin olan TSST-1'in, tavşanlarda LPS aşırı duyarlılığını yaklaşık 50.000 kat arttırdığı gösterilmiştir (28). LPS'nin TSST-1 ile eş zamanlı enjeksiyonu, tümör nekroz faktörü (TNF) salınımını potansiyalize etmektedir. Bu sebeple herhangi bir hastada var olan enfeksiyon gram (+) bakteriler nedeniyle ortaya çıkmış olsa bile LPS'nin gözardı edilemeyecek etkileri mevcuttur. Flagellin ve curli hücre duvar ürünleri gibi bazı bakteri ürünlerinin de proinflamatuvar etki göstererek şok benzeri tablo oluşturabilmektedir (29, 30). Septik şok tablosunun gelişiminde etkili bakteriyel yapılar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Septik şok patogenezinde rol oynayan bakteriyel yapılar

Bakteriyel yapı	Kaynak	Klinik tablo
Endotoksin (LPS, lipid A)	Bütün gram (-) bakteri	E. coli sepsisi Meningokoksemi
Peptidoglikan, Lipoteikoik asit	Bütün bakteriler Gram (+) bakteri	
Ekzotoksinler	S. aureus, S. pyogenes, E.coli, Aeromonas spp.	a- hemolizin, Streptolizin- O, E. coli hemolizini, Aerolizin
Süperantijenler	S. aureus, S. pyogenes	Toksik şok sendromu toksini-1, Enterotoksin A- F, Pirojenik ekzotoksin A+C, Streptokokal pirojenik ekzotoksin
Enzimler	S. pyogenes, Clostridium perfringens	1L-1b konvertaz, Fosfolipaz C

2.5.2.Konakçının Mikrobiyolojik Etkenleri Tanınması

Konakçı hücrelerinde LPS'nin septik süreci başlatabilmesi için LPS-bağlayıcı protein (LBP) ve CD14 opsonik reseptörün varlığı gerekmektedir (31). CD14 hücre membranında olduğu gibi (mCD14) dolaşımında da görülebilmektedir (sCD14). Hücre membranında CD14 reseptörü bulunmayan fibroblastlar, dendritik hücreler, düz kas hücreleri gibi hücreler sCD14 ile etkileşim sonucu LPS ile uyarılmaktadır. sCD14 sağlıklı bireylerin serumlarında da vardır. Ancak sepsiste seviyeleri belirgin olarak artmaktadır (32). Deneysel modellerde CD14'e karşı geliştirilen antikörlerin septik şok mortalitesini azalttığı gösterilmiştir (33).

CD14'ün keşfedilmesi ile birlikte LPS'ye olan cevap daha iyi anlaşılmıştır fakat CD14'ün hücre içine bir uzanımı bulunmamaktadır. Dolayısıyla LPS-LBP kompleksinin hangi yolla hücreleri aktive ettiği açıklanamamıştır. Bu gizem, "Toll-like" reseptörler (TLR)'in bulunması ile ortadan kalkmıştır (34, 35). Bakteri ve mantar kaynaklı birçok proteine karşı reseptörler keşfedilmiştir. TLR-4, LPS'nin reseptörüdür. TLR-2 esasen gram (+) hücre duvar yapılarını tanımaktadır (36). Bir TLR, tek bir mikrobiyolojik yapıya değil birden çok ya da farklı türdeki mikroorganizmalara karşı da reseptör görevini görebilmektedir. Belli bir infeksiyöz etkene karşı değişik olguların farklı yanıtlar vermesini TLR'lerdeki bu çeşitlilik açıklayabilmektedir.

Konakçı ve mikroorganizmanın karşılaşması doğal immün sistemde humoral ve hücresel düzeyde yaygın bir aktivasyon başlatmaktadır. Mononükleer hücreler klasik proinflamatuvar sitokinleri salarak [interlökin (IL)-1, IL-6 ve TNF gibi] bu aktivasyonda kilit rol oynamaktadır. Sepsis patofizyolojisinde rol alan proinflamatuvar mediyatörler ve etkileri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Sepsisin patofizyolojisinde rol alan makrofaj kaynaklı mediyatörler ve etkileri

Proinflamatuvar mediyatörler	Etkileri
Sitokinler; IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, TNF, MIF, HMGB, IL-10	Nötrofil, lenfositler ve vasküler endotelin aktivasyonu; TNF, MIF, HMGB, IL-10 hücrel adezyon moleküllerinin aktivasyonu, prostaglandinlerin indüksiyonu, nitrik oksit sentaz ve akut faz proteinlerinin aktivasyonu, ateş (IL 10 bu etkilerin hepsini engelleyici bir etkiye sahiptir)
Kemokinler; IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, MCP-3	Özellikle nötrofillerin harekete geçirilmesi ve aktivasyonu, makrofajların aktivasyonu
Lipid mediyatörler; PAF, prostaglandinler, lökotrienler, tromboksan, doku faktörleri	Vasküler endotelin aktivasyonu, vasküler tonusun düzenlenmesi, ekstresek koagülasyon yolağının aktivasyonu
Oksijen radikalleri; süperoksit ve hidroksil radikaller, nitrik oksit	Antimikrobiyal etkiler, vasküler tonusun düzenlenmesi
MIF: Migration inhibitory factor, HMGB: High mobility group B, MIP: Macrophage inflammatory protein, MCP: Macrophage chemotactic protein, IL: İnterlökin, TNF: Tümör nekroz faktörü, PAF: Platelet aktive edici faktör.	

TNF ve IL-1 inflamatuvar sitokinlerin prototipidir ve LPS'ye bağlı septik şok tablosunun gelişiminde çok etkilidir. LPS'nin ortaya çıkmasından 30-90 dakika içerisinde salınmaktadır ve ikincil sitokinlerin, lipid mediyatörlerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin salınımına neden olmaktadır. Anti- IL-1 veya Anti-TNF ajanların kullanımının sepsiste mortaliteyi önleyememesinin en önemli nedeni bu konuda yeterli düzeyde klinik çalışmaların yapılamamasıdır. Hastalar genellikle septik sürecin ileri safhalarında prezente olmaktadır ve erken dönemde aktive olan bu sitokinlerin blokajı herhangi bir yarar sağlamamaktadır. "High Mobility Group B1 (HMGB1)", makrofajlarda üretilen sitokin benzeri bir yapıdır ve TNF ve IL-1'e göre sepsisin daha

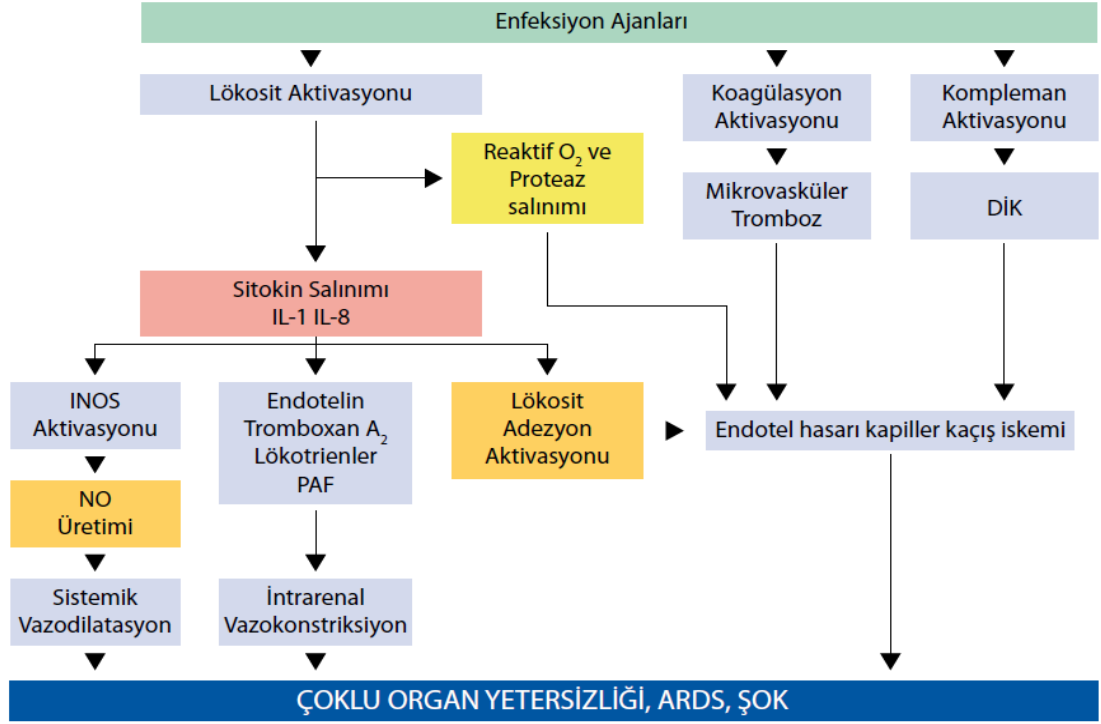
geç evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Bu yapının bloke edilmesi sonucu septik şoklu vakaların mortalitesinde azalma gösterilebilmiştir (37).

2.5.3.Koagülasyon Yolağı

Sepsis patogenezinin aydınlatılmasında son yıllarda en önemli gelişme koagülasyon yolağının septik süreçteki rolünün anlaşılması olmuştur. Sitokinler, sepsiste koagülasyonu tetikleyici bir etki göstermektedir. Sepsis hastalarında koagülasyon bozukluklarına sık rastlanır ve hastaların %30 ile %50sinde DİK gibi geç dönem koagülasyon bozuklukları görülmektedir (38). Koagülasyon yolakları, mononükleer ve endotel hücrelerindeki doku faktörü, LPS ve diğer mikrobiyolojik ürünler tarafından aktive edilmektedir. Doku faktörü daha sonra bir dizi proteolitik kaskadı aktive ederek protrombin trombine ve nihayetinde fibrinojenden fibrin oluşumuna neden olmaktadır. Eş zamanlı olarak normal fibrinolitik mekanizmalarda da bir yetersizlik meydana gelmektedir. Bunun en önemli nedeni plazminojen-aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1)'in artmış olmasıdır. Bütün bu bir dizi olaylar sonucunda fibrin yapımında net bir artış ve yıkımında da bir azalma olur. Böylece küçük kan damarlarında fibrin tıkaçlar oluşur ve takiben yetersiz doku perfüzyonu ve organ yetmezliği gelişir. Koagülasyon yolağı aşağıdaki şekilde (Şekil 1) gösterilmiştir.

IL-6 ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinler koagülasyonu güçlü bir şekilde tetiklemektedir. IL-10, monositlerden doku faktörü salınımını inhibe ederek koagülasyonu düzenlemektedir. Sepsiste koagülasyonu tetikleyici diğer etken ise antitrombin, protein C ve doku faktörü gibi doğal olarak vücutta var olan antikoagülanların azalmasıdır. Bu doğal antikoagülanlar pıhtılaşmayı baskılamalarının yanısıra antiinflamatuvar özellikleri ile de bilinmektedirler.

Şekil 1. Endotel disfonksiyonu (39)



Protein C, endotel membran glikoproteini olan trombomodulin ile trombinin ortak bir kompleks oluşturması sonucu aktive olmaktadır. Aktive protein C (APC) oluşuktan sonra protein S'ye bağlanmadan önce endotel protein C reseptörü (EPCR)'nden ayrılır. Böylelikle faktör Va ve VIIIa inaktive olur ve koagülasyon yolağı bloke olur. Yakın zamanda APC'nin EPCR'yi koreseptör olarak kullandığı keşfedilmiştir (28). Sepsis hastalarında APC düzeyleri düşmektedir ve endotel kaynaklı trombomodulin ve EPCR düzeyleri de düşük saptanmaktadır. (40). Sepsiste rol oynayan inflamatuvar mediyatörler aşağıda belirtilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Sepsiste rol oynayan inflamatuvar mediyatörler

Kaynak hücre	Proinflamatuvar mediyatörler	Düzenleyici mediyatörler	Anti-inflamatuvar mediyatörler
Monosit/makrofaj	TNF-a, IL-1, IL-8, IFN-g, doku faktörü, prostonoidler, lökotrienler, PAF, NO	IL-6, IL-12	IL-1Ra, sTNFr, TGF-b
Nötrofiller	integrin ekspresyonu, süperoksit, TNF-a, IL-1		BPI, defensinler, asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	IFN-g, TNF-a	IL-12	IL-4, IL-10, sIL-2r
Endotel hücresi	Selektin, VCAM, ICAM, NO, doku faktörü		
Trombositler	serotonin, prostonidler	PDGF	
Plazma komponentleri	koagulasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu, bradikinin	CRP, LBP	

BPI, bakteriyel/permeabilite arttırıcı protein; CRP, C-reaktif protein; ICAM, hücre içi adezyon molekülü; IFN-g, interferon g; IL-1Ra, interlökin-1 reseptör antagonisti; LBP, lipopolisakkarid bağlayan protein; NO, nitrik oksit, PAF, trombosit aktive eden faktör; PDGF, trombositlerden açığa çıkan büyüme faktörü; sIL-2r, solubl IL-2 reseptör; sTNFr, solubl TNF reseptör; TGF-b, transforming büyüme faktörü; TNF, tümör nekroz faktörü; VCAM, damar hücre adezyon molekülü.

2.5.4. İnflamatuvar Karşı Yanıt

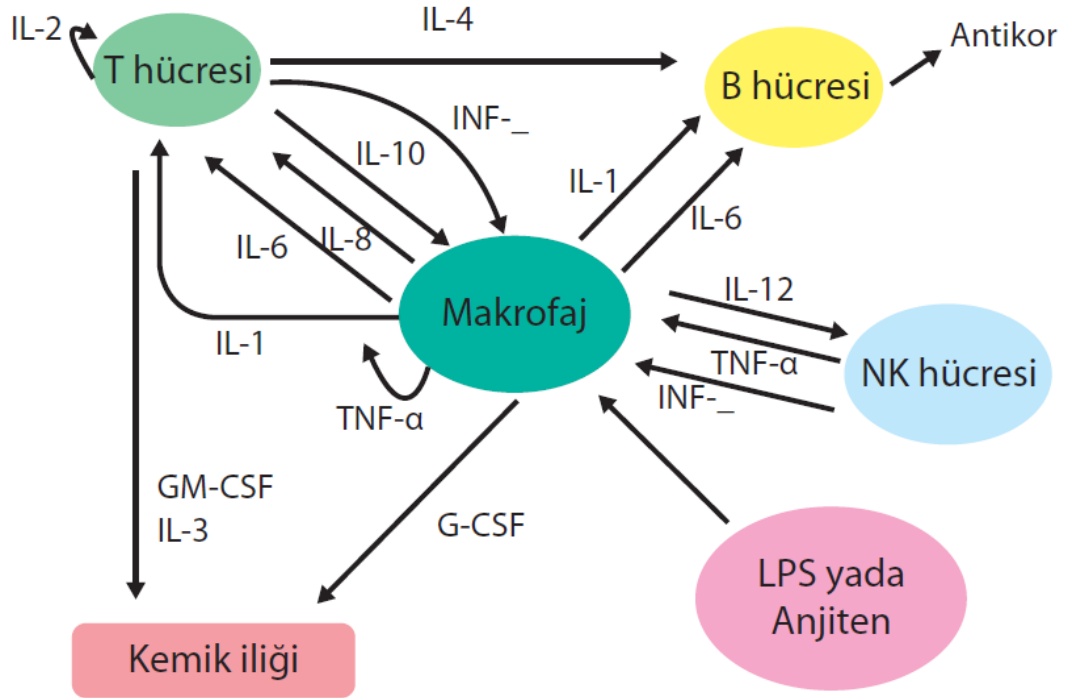
Sepsiste meydana gelen aşırı inflamatuvar yanıt, birbirine zıt etkide bulunan molekül, mediyatör ve sitokinlerle düzenlenmeye, dengelenmeye çalışılmaktadır (Tablo 6). Solubl TNF reseptörleri ve IL-1 reseptör antagonistleri kontrinflamatuvar sitokinlerden bazılarıdır. IL-10 antiinflamatuvar sitokinlerin prototipidir. Karşı inflamatuvar yanıtta ek olarak metabolik aktivitede belirgin bir artış (kortizol üretiminde artma, katekolamin salınımında artma), adezyon moleküllerinin artışı, endotel aktivasyonu, akut faz proteinlerinin indüksiyonu, prostanoidler ve trombosit aktive edici faktörün salınımı da meydana gelmektedir.

Tablo 6. Sepsiste rol oynayan zıt etkili sitokinler

Proinflamatuvar	Antiinflamatuvar
TNF- α	IL-10
IL-1	IL-4
IL-8	sTNFR
IL-6	IL-1 Ra
PAF	IL-13

Lenfosit apopitozisi, sepsis hastalarında bağışıklığın baskılanmasının önemli bir nedenidir. İlginç bir şekilde lenfosit apopitozisinde benzer bir artış yoğun bakımdaki septik olmayan hastalarda da görülmektedir (41). Septik hastalar genellikle lenfopenik durumdadır. Ek olarak bu hastalarda B ve CD4 lenfosit subgruplarında da azalma görülmektedir (42). Sepsis hastalarının önemli bir kısmında görülen T-hücre yanıtında azalma ve anerji, başlangıçta ortaya çıkan proinflamatuvar yanıtı dengelemeye yönelik meydana gelen aşırı bir karşı yanıttır. Bu durum aynı zamanda daha sonra ortaya çıkması muhtemel organ yetmezliğine de zemin hazırlamaktadır. Sepsis patogeneğinde rol alan hücreler ve mediyatörleri aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 2).

Şekil 2. Sepsiste patogenezi (39)



Birçok araştırmacı ortaya çıkan bu immünsüpresyonun önlenmesinin sepsisin tedavisinde önemli bir rolü olabileceğini öne sürmüştür. Deney hayvanlarında çekal ligasyon ve delme sonrası ortaya çıkan sepsiste lenfosit apoptozisinin önlenmesinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (43). İnterferon gama tedavisinin kullanıldığı bir diğer çalışmada ise sepsis hastalarında nispeten daha iyi bir sağ kalım elde edilmiştir (44).

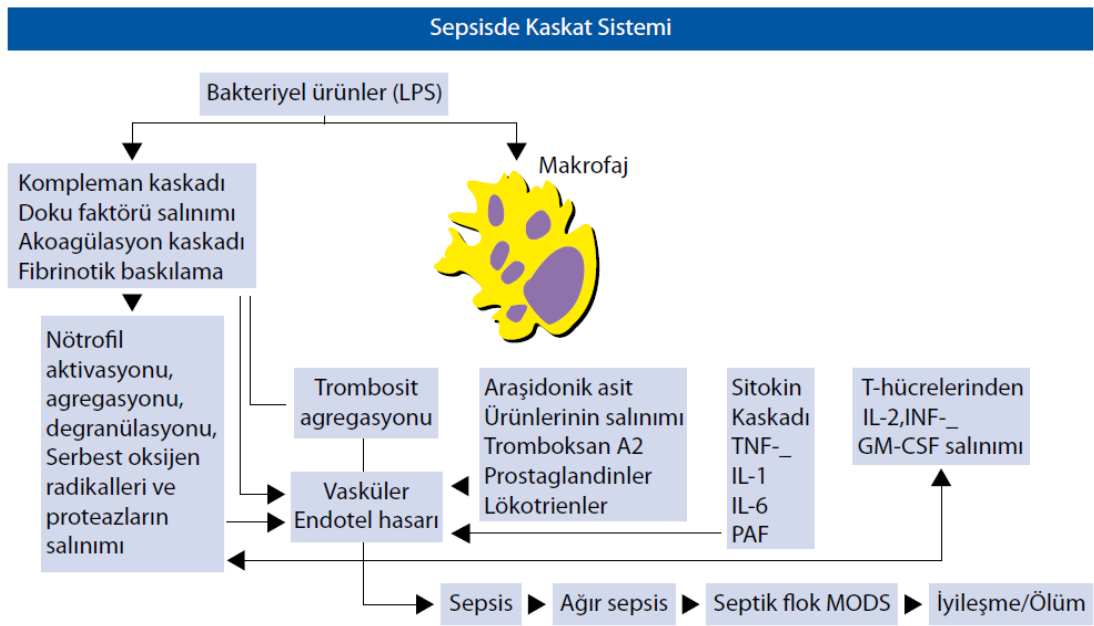
2.5.5. Organ Yetmezliğinin Gelişim

Sepsisli bir hasta sıklıkla çoklu organ yetmezliği ile kaybedilir. Hastada tipik olarak önce tek organ yetmezliği gelişir. Daha sonra sepsis nedeni ortadan kaldırılamazsa klinik tablo çoklu organ yetmezliğine ilerler. Hastaların yoğun bakıma girişteki organ disfonksiyonlarının şiddeti ve yoğun bakımdaki izleminde organ yetmezliği sayısı ile mortalite arasında çok yakın bir ilişki bulunmaktadır. Eğer dört veya beş organ yetmezliği varsa, mortalite %90'ın üzerine çıkmaktadır.

Organ yetmezliğinin patogenezi (Şekil 3) henüz tam olarak keşfi yapılamamış birçok faktör etkilidir. Fibrin birikimine bağlı olarak mikrovasküler oklüzyon, doku eksüdasının birikimi ile oksijenizasyonun daha da bozulması ve

platelet aktive edici faktör (PAF), histaminler ve prostanoidler gibi vazoaaktif ajanların mikrovasküler homeostazisi bozması organ disfonksiyonu gelişiminde temel etkenlerdir. Nötrofillerden salınan lizozomal enzimler ve serbest oksijen radikalleri dokuda doğrudan hasar oluşturmaktadır. Çeşitli nedenlerle tetiklenen indüklenebilir nitrik oksit sentaz enzimi nitrik oksit yapımını aşırı derecede artırmaktadır. Aşırı nitrik oksit salınımı hem vasküler instabiliteye hem de miyokard depresyonuna neden olmaktadır (45).

Şekil 3. Sepsiste organ yetmezliği gelişimi (39)



Sepsiste ortaya çıkan oksijen açığı ile sağ kalım arasında doğrudan bir ilişki mevcuttur. Dokuya oksijen sunumunu arttıran her türlü girişim sağ kalımı da olumlu yönde etki etmektedir. Bazen oksijen sunumu normal olsa da hücrelerin oksijeni kullanmalarında sorun olabilmektedir. Bu aşamada ise artık mitokondriler oksijen kullanamaz hale gelmiş bulunmaktadır.

2.6.Klinik Bulgular

Sepsis belirti ve bulguları (Tablo 7) olan hastalardan hemen kan kültürü alınmalı, uygun kültürleri alındıktan sonra mikrobiyolojik sonuçlar elde edilinceye kadar uygun ampirik antibiyoterapiye devam edilmelidir. Sepsis hastalarında sıklıkla ateş yüksekliği görülmekle birlikte vücut ısısı nadiren normal ya da düşük saptanabilmektedir. Hipotermi bebeklerde, ileri yaş hastalarında, üremi veya alkolizm

gibi kronik altta yatan hastalığı olanlarda görülmektedir. Hipotermi sepsiste kötü prognoza işaret etmektedir. Nötropenik veya immunsuprese hastalar enfeksiyona yatkındırlar ve ateş görülmeden de sepsis gelişebilmektedir (46, 47).

Tablo 7. Sepsiste belirti ve bulgular

Primer belirti ve bulgu	Sekonder belirti ve bulgu
<ul style="list-style-type: none">• Ateş veya hipotermi• Üşüme ve titreme• Hiperventilasyon• Taşikardi• Cilt lezyonları• Mental durum değişiklikleri	<ul style="list-style-type: none">• Hipotansiyon• Kanama• Trombositopeni• Lökopeni• Organ yetmezliği• Akciğer: Siyanoz, asidoz, akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS)• Böbrek: Oligüri, anüri, asidoz• Karaciğer: Sarılık• Kalp: Konjestif yetmezlik

2.6.1.Sinir Sistemi ve Adrenal Sistem

Ensefalopati sepsiste önemli bir bulgudur, santral sinir sistemi tutulumu olmadan da görülebilir. Sıklıkla yaşlı hastalarda mental durum değişiklikleri, ağır sepsisin erken bulgusu olabilmektedir. Hastaya ait klinik tablo düzelince serebral fonksiyonlar geri dönmektedir, ancak ensefalopatinin kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir (46).

Bir hafta veya daha uzun süre yoğun bakım ünitesinde kalan ve klinik tablosu ağır seyreden hastalarda miyopati ve polinöropati gelişebilmektedir. Klinik bulgular ise, ventilatörden ayırmada zorluk, ekstremitelerde yaygın erime ve yaygın halsizlik şeklinde görülmektedir.

Enfeksiyon ajanı nadiren adrenal hasara yol açarak adrenal yetmezlik tablosu oluşturabilmektedir. Bu durumda en sık izole edilen mikroorganizmalar Neisseria meningitidis, M. tuberculosis, sitomegalovirüs ve H. Capsulatumdur. Septik şok hastalarında adrenal yetersiz rezerv sıklıkla izlenmektedir. Septik şok adrenal

glukokortikoidlerin salınımını uyararak bazal düzeyi artırmaktadır. Dışarıdan verilen ACTH'a (250 µg) kortizol cevabının yetersiz alınması (<9 µg/dL) mortalite ile ilişkili bulunmuştur (47, 48).

Sepsis hastasında hipoadrenalizm sebepleri:

- Adrenal veya hipofizdeki anatomik hasarlanma
- Hipoperfüzyon, sitokinlerin etkisi ile adrenal disfonksiyon
- İlaçların steroid metabolizmasını artırması (rifampin, fenitoin)
- İlaçların steroid üretimini inhibisyonu (ketokonazol)
- Hücresel düzeyde glukokortikoid cevapsızlığı

Sepsis hastalarında adrenal yetmezlikte görülen hiponatremi, hiperkalemi, hipotermi, eozinofili, hiperpigmentasyon, bulantı ve kusma, sıklıkla adrenal yetmezliğe bağlı gelişmemektedir. Septik hastalarda adrenal yetmezliğe ait en sık saptanan bulgular hipotansiyon ve hipoglisemidir (47).

2.6.2.Kardiyovasküler Sistem

Sepsis hastalarında miyokardiyal disfonksiyon sol ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sol ve sağ ventrikül end-diastolik volümlerinde artma ve kalp hızında ve kardiyak outputta artış izlenmekte olup genellikle erken dönemde görülmektedir. Erken hiperdinamik fazda, periferik vazodilatasyon vardır ve perfüzyon genellikle bozulmaz, arteriyel kan basıncı düşmeye başlar ve ardından şok dönemine girilir. Septik hastalarda sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına inmesi ve beraberinde taşikardi, takipne varlığı klinik olarak şok tanımına uymaktadır. Erken dönemde cilt sıcaktır (sıcak şok). Şokun uzaması ile periferik vazokonstrüksiyon gelişmeye başlamaktadır. Organ perfüzyon bozukluğu belirtileri ortaya çıkıp, anüri gelişmektedir ve bu dönemde de cilt soğuk ve soluktur (soğuk şok). Tedavi edilmeyen ya da tedaviye yanıt alınamayan vakalarda organ yetmezliği bulguları ve geri döndürülemezse de ölüm görülmektedir (46, 47).

2.6.3.Hematolojik ve Endokrin Parametreler

Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda normal olarak görülen cevap nötrofilik lökositozdur. Ağır sepsis hastasında doğal öldürücü hücreler ve CD4 (+) T

lenfositlerin sayısında azalma ve dolaşımdaki B lenfositlerin sayısında artma meydana gelmektedir. Periferik kan sayımında sıklıkla nötrofil hakimiyetinde lökositoz saptanabilmektedir. Nötrofil cevabının ayırıcı tanıdan ziyade tedavi etkinliğinin takibi yönünden yararlı olabileceği öne sürülmektedir. Lenfopeninin, nötrofili gibi bakteriyeminin belirleyicilerinden biri olabileceği belirtilmiştir (46). Lenfopeniye neden olarak lenfosit yüzeyinde sepsis patogenezinin başlıca mediyatörü olan TNF- α bağlayabilen çok sayıda reseptörün olduğu ve TNF- α ile uyarım sonucu lenfositlerin apoptozise uğradığı gösterilmiştir (49).

Ağır sepsisli hastalarda trombositopeniye sık rastlanmaktadır. Periferde immün olmayan yıkım ve kemik iliği süpresyonu pek çok nedene sekonder olarak gelişebilmektedir. Tek başına görülebileceği gibi DİK'in bir komponenti olarak da görülebilmektedir (47).

Hiperglisemi sepsiste artan insülin direncine bağlı olarak görülebilmektedir (50). Hipoglisemi sepsiste nadir görülmektedir ve sıklıkla böbrek, karaciğer hastalığı veya malnütrisyonu olan hastalarda izlenmektedir. Enfeksiyona akut olarak gelişen metabolik cevapta glukoneogenez, glukojenoliz ve takiben insülin direnci gelişerek hiperglisemi izlenmektedir. Hiperglisemi sıklıkla diyabetik hastalarda ve dekstrozlu mayi alan hastalarda izlenmektedir (47).

Kan laktat düzeylerinde ve laktat/pirüvat oranında ağır sepsisli hastalarda şokun izlenmediği dönemlerde bile artış görülmektedir. Karaciğerde laktat klirensindeki bozulma, glikolizdeki artış sonucu pirüvat üretiminin artması, ve mitokondriyal disfonksiyon bu artışla birlikte (47).

DİK en sık sepsis nedeniyle oluşmaktadır ve en sık gram (-) bakteriyel sepsis ile birlikte görülmektedir. DİK ile birlikte cilt ve mukozalarda purpura, peteşi ve hemorajik büller, akral siyanoz ve gangrenler görülebilmektedir. Ayrıca kanama diyatezi sık görülen bir durumdur. DİK prevelansı inflamatuvar yanıtın şiddeti ile doğru orantılıdır. DİK prevelansı ağır sepsis hastalarında %30 ila %50 civarındadır.

DİK için sıklıkla kullanılan tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır (47):

- Plazmada fibrin yıkım ürünlerinin (D-dimer) bulunması

- Trombosit sayısının $<100.000 /\text{mm}^3$ veya hızlı düşüşü
- Protrombin zamanının veya aktive parsiyel tromboplastin zamanının uzaması (üst limitin 1,2 katına çıkması)
- Plazmada antitrombin III gibi koagülasyon inhibitörleri düzeylerinin düşmesi

2.6.4.Respiratuvar Sistem

Hiperventilasyon, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve solunum kaslarında yetersizlik sepsiste görülen akciğer komplikasyonlarıdır. Hiperventilasyon sepsisin en erken belirtisi olabilmektedir. Öyle ki ateş, lökositoz veya hipotansiyon olmadan bile hiperventilasyon görülebilmektedir. Sepsis pnömoniye sekonder gelişebileceği gibi, bakteriyemi sonucu diffüz pnömoni de gelişebilmektedir. Akut akciğer hasarında tanıya kalp yetmezliği ve pnömoni dışlandıktan sonra, bilateral pulmoner infiltrasyon ve arteriyel hipoksemi varlığı ile gidilmektedir. Eğer hipoksemi çok ileri düzeyde ise ARDS olarak değerlendirilmektedir. ARDS ya da şok akciğeri, gram (-) bakteriyel sepsislerde daha sık izlenmektedir. Bakteriyemik nekrotizan pnömoni, alveoler kapiller permeabilitesinin bozulmasına bağlı akciğer ödemi ve DİK'e bağlı akciğerlerde makro ve mikroembolizasyon ARDS patogenezinde sorumlu tutulmaktadır. Akciğerin total su hacmi artar, kompliyansı azalır, solunum iş yükü artar. Hipoksi, sağ sol şant ve diffüz akciğer infiltrasyonuna bağlı dispne, hava açlığı ve siyanoz ile karakterize bir klinik tablo hakimdir. ARDS tablosu gerileyen hastalarda iyileşme sonrası respiratuvar fonksiyonel yetmezlik gelişebilmektedir. Restriksiyon defektleri ve difüzyon kapasitesinde azalma izlenebilmektedir (22, 46, 47).

2.6.5.Renal Fonksiyonlar

Ağır sepsiste renal fonksiyonlar baskılanıp sıklıkla azotemi ve oligüri izlenmektedir. Renal anormallikler mikroalbuminüriden ağır böbrek yetmezliğine kadar değişmektedir. Patogenezinde hipotansiyon, hipovolemi, renal vazokonstriksiyon ve toksik ilaçlar (özellikle aminoglikozidler) rol almaktadır. Hastanın şoka girmesi ile tablo anüriye kadar ilerler. Sepsise bağlı böbrek yetmezliği genellikle geri dönüşümlü olmaktadır. Bakteriyel endokardit, ventriküler şant enfeksiyonu, piyojenik organ

enfeksiyonları ve vücutta enfeksiyon odağı varlığında, glomerüler orijinli böbrek yetmezliği gelişebilir (46, 47).

2.6.6.Gastrointestinal Sistem

Periferik vazodilatasyon sonucu kan akımının dağılımı değişerek visseral organlarda perfüzyon azalmaktadır. Septik şokta doku hipoperfüzyonunun derecesi ile morbidite ve mortalite arasında bir ilişki mevcuttur. Bağırsakların bariyer fonksiyonları bozularak dolaşımına bakteri translokasyonu olabilmektedir. Üst gastrointestinal sisteme ait kimyasal ve mikrobiyal içeriğin trakeobronşiyal sisteme aspirasyonu nozokomiyal pnömoni gelişimine neden olmaktadır. Septik şoktaki hastalarda izlenen ileus, şok düzeldikten sonra bir veya iki gün daha devam edebilmektedir (47).

Gastrointestinal sistemde sepsisle ilgili en önemli anormallik kolestatik sarılıktır. Direkt ve indirekt bilirubin düzeylerinde artış ile karakterizedir. Ağır sepsisli hastalarda bilirubin, alkalen fosfataz, ve aminotransferaz enzimlerinde artış sık görülmekte olup ağır karaciğer yetmezliği oldukça nadirdir (46, 51).

2.6.7.Cilt Değişiklikleri

Sepsisli hastalardaki immün disfonksiyon sonucu latent HSV ve CMV enfeksiyonlarının reaktivasyonu cerrahi yoğun bakımdaki sepsis hastalarında tanımlanmıştır (47). Sepsiste değişik özellikte cilt lezyonları görülebilmektedir. Stafilokok ve streptokok sepsislerinde deride metastatik enfeksiyonlar ve selülit sıklıkla gözlenmektedir. Selülit dışında eritrojenik ve pirojenik toksinlerin etkilerine bağlı olarak deride eritrodermi oluştururlar (47, 52). Gram (-) bakteriyel sepsisli hastalarda selülit, erizipele benzer deri lezyonları veya fasiit görülebilmektedir. Ektima gangrenozum P. aeruginosa sepsislerinde 1-5 cm yuvarlak veya oval, etrafı eritem ve indurasyonla çevrili, ortası ince vezikül ile başlayan daha sonra nekroze olan cilt lezyonları görülebilir ve oldukça patognomoniktir.

Trombositopenik hastalarda lezyonun çevresi ekimotik olabilir. Bu lezyonların histopatolojik incelemelerinde, kapiller yatakta özellikle venöz tarafta bakteriyel invazyon ve trombüs görülmektedir. Bu lezyonun patogeneğinde, bakteri invazyonu

dışında P. Aeruginosa'nın oluşturduğu proteaz enzimi ve ekzotoksinleri sorumlu tutulmaktadır. Sepsis ve DİK, hastalarda, el ve ayak parmaklarında, kulak ve burun uçlarında nekroza kadar gidebilmektedir ve akrosiyanoza yol açabilmektedir. Bu lezyonlar simetrik, periferik gangren olarak da isimlendirilmektedir. Sıklıkla gram (-) bakteriyel sepsislerde görülmekte olup gram (+) bakteriyel sepsislerde ise nadiren gözlenmektedir (52-54).

2.7.Tanı ve Prognoz

Hastanın muayenesinde anamnez, klinik belirti ve bulguların iyi değerlendirilmesi, sepsise zemin hazırlayan predispozan faktörlerin ve altta yatan hastalıkların belirlenmesi sepsisin erken tanısında önem arz etmektedir. Herhangi bir çevresel enfeksiyon kaynağı ile temas, uzak seyahat hikayesi belli bir enfeksiyon açısından ipucu verebilmektedir. SIRS tanı kriterlerinin yanı sıra mental durum değişiklikleri, metabolik asidoz, açıklanamayan hiperbilirubinemi ve trombositopeni sepsis tanısı için ipuçları olabilmektedir.

İmmünoşüpresse ve nötropenik hastalarda inflamatuvar cevabın zayıf olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tip hastalarda endurasyon, flüktuasyon, lokal ısı artışı, reaktif lenfadenopati ve eksüdasyon gözlenmeyebilir. Menenjit durumlarında menengial irritasyon belirtileri gözlenmeyebilir. Bu nedenle nötropenik ve immünoşüprese hastalarda primer enfeksiyon odağı ve sepsis tanısı oldukça zordur (46, 47).

Sepsisin etiyolojik tanısı kan kültürleri ve primer enfeksiyon odağından alınan kültürler ile konmaktadır. Kan kültürleri aseptik koşullarda ve antibiyotik verilmeden önce, değişik venlerden en az üç set alınmalıdır. Aerop ve anaerop koşullarda inkübe edilmelidir (46, 47). Sepsis tanısı konulan hastaların ancak %50-60'ında kan kültürü pozitifliği elde edilmektedir (47). Pozitif kültür sonucu olmadan bazı hastalarda sepsis tanısı koymak zor olabilmektedir. Akut pankreatit, adrenal yetmezliği, vaskülitler, multiple travmalar, yanık, akut DİK nedenleri, multiple akciğer embolileri, miyokard infarktüsü, diyabetik ketoasidoz, sistemik lupus eritematozus, aşırı kanama ve hipovolemiler, masif aspirasyon ve atelektazi gibi SIRS oluşturan hastalıklar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (47, 55).

Sepsisin erken tanımlanması, enfeksiyon dışı nedenlerle oluşan SIRS'in ekarte edilmesi ve sepsisin prognozunu belirlemede kullanılabilecek belirteçler üzerinde birçok çalışma yapılagelmiştir. Yoğun bakımlarda enfeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İnfeksiyon odağının etkin bir şekilde ortadan kaldırılamadığı veya uygun tedavi edilemediği durumlarda sepsis ve çoğul organ yetmezliği gelişimi söz konusu olabilmektedir. Sepsiste tedaviye erken ve etkin bir şekilde başlanması önemlidir. Bu nedenle sepsis ve benzeri sendromların tanımlarının iyi bilinmesi, buna bağlı olarak erken dönemde tanınarak tedaviye başlanması yaşamsal önem taşımaktadır (56, 57).

İnflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılan ve immün yanıtı gösteren birçok laboratuvar parametresi vardır. Bazı özgül laboratuvar testleri, inflamasyonun tipini ve aktivitesini belirler; ancak rutin kullanımda, kritik hastaların izlemi ve ciddi tabloların tedaviye yanıtlarını kontrol eden çok az parametre vardır. Prokalsitonin (PCT) kullanılan enfeksiyon belirteçlerine son yıllarda eklenen yeni bir parametredir. Ayrıca PCT, bu hasta grubunda prognoz ve tedaviye yanıtın izleminde de kullanılabilmektedir (58). PCT, 116 aminoasitten oluşan bir proteindir ve tiroid bezinde sentezlenen kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilmektedir (58, 59). Normal metabolik durumda hormonal olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücreleri tarafından PCT'nin intraselüler olarak proteolitik işleminden geçirilmesi sonrasında üretilip salgılanmaktadır (58, 60). Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, PCT plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (58, 61). Enfeksiyonlar sırasında PCT'deki artış tesadüfen keşfedilmiştir ve bu keşif PCT'nin bakteriyel enfeksiyonların bir belirteci olarak kullanılmasına yol açmıştır (61). Pek çok araştırmada PCT düzeylerinin ağır sepsis, septik şok gibi durumlarda çok fazla yükseldiği doğrulanmıştır. Buna karşılık viral enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, hafif cerrahi işlemler gibi bakteriyel olmayan sistemik inflamasyonlarda ve lokal bakteriyel enfeksiyonlarda PCT artışının anlamlı olmadığı bulunmuştur (58). Prokalsitonin TNF- α ve interlökinlerin uyarısı ile inflamasyonun erken dönemlerinde saptanabilir, ancak travma veya SIRS gibi değişik inflamatuvar durumlarda yüksek seyrettiği için sepsisi ayırt etmede yetersiz kalmaktadır (62).

CRP; TNF- α , IL-1 ve IL-6 uyarısıyla başlıca karaciğerden sentezlenen, bir akut faz proteindir. Uyarımdan ortalama 4-6 saat sonra salgılanmaya başlamakta ve pik değerine 36-50 saatte ulaşmaktadır. Sepsis tanısında duyarlılığı %68-98,5 arasında, özgüllüğü %40-78 arasında bulunmuştur (63). CRP değerinin günlük ölçümünün hızlı, ucuz ve tekrarlanabilir olması nedeniyle sepsis tanısı ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde önerilmektedir (64).

Hastalardan kan kültürleri ve enfeksiyon odağı olarak düşünülen vücut bölgelerinden uygun kültürler alınmalıdır. Örnekler doğrudan mikroskopik bakı, gram boyama yöntemleri ile incelenmelidir. Durumunun sepsis açısından kritik olduğu düşünülen hastada bakteriyel enfeksiyon olup olmadığını gösterecek ve dolayısı ile antibiyotik başlanıp başlanmayacağını saptayabilecek genel kullanımda bir biyokimyasal parametre henüz mevcut değildir.

Sepsis tedavisinde mortalite oranları yüksekliğini korumaktadır. Çeşitli araştırmalarda ölüm oranlarının %20-80 arasında değiştiği bildirilmektedir (65, 66). Gram (-) bakteriyel sepsislerde ölüm oranı %45-50 iken gram (+) bakteriyel sepsislerde %20-30 ve anaerop sepsislerde ise ölüm oranı %15-30 olarak saptanmıştır (46, 67-72). Sepsiste güncel mortalite oranları Tablo 8'de verilmiştir.

Sepsiste prognozu belirleyen faktörler şunlardır:

- Altta yatan hastalık (Nötropeni, Hipogammaglobulinemi, Diabet, Alkolizm, Böbrek yetmezliği, Solunum yetmezliği)
- Tedavi başladığında enfeksiyona bağlı komplikasyonların gelişmiş olması (şok, anüri)
- Bakteriyeminin şiddeti (polimikrobiyal bakteriyemi)
- Enfeksiyon kaynağı
- Enfeksiyonun geliştiği yer (nozokomiyal)
- Hastanın yattığı servis (yoğun bakım ünitesi)
- Antibiyotik tedavisinin uygunluğu
- Tedavinin başlanmasına kadar geçen zaman
- İleri yaş

Tablo 8. Sepsisin klinik durumlarında mortalite oranları (72)

Klinik Durum	Mortalite Oranı
SIRS	%6-27
Sepsis	%10-36
Ağır sepsis	%18-52
Septik şok	%46-82

Yapılan çalışmalarda etkenlere göre de ölüm oranlarında farklılıklar görülmüştür. En yüksek ölüm oranları P. Aeruginosa sepsislerinde bildirilmektedir (69).

2.8.Tedavi

2.8.1.Antimikrobiyal Tedavi

Sepsis tedavisinin esasını antimikrobiyal tedavi ile destek tedavisi oluşturmaktadır. Pek çok çalışmada erken başlanan uygun antimikrobiyal tedavinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Kültürlerin alınmasını takiben destek tedavisi ve olası mikrobiyal ajana yönelik geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisinin hemen başlanması, kültür-antibiyoqram sonuçlarının müspet saptanması halinde gerekli ise antibiyoterapinin yeniden düzenlenmesi önerilmektedir (73).

Seçilen antibiyotik, bakterisit etkili olmalı ve intravenöz verilmelidir. Bir betalaktam antibiyotik ile bir aminoglikozid kombinasyonu başlangıç tedavisi için tercih edilen bir kombinasyondur. Yeni kullanıma giren geniş spektrumlu antibiyotikler; karbapenemler (imipenem, meropenem), betalaktam-betalaktamaz inhibitörleri (sefaperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulanat, tazobaktam-piperasilin), bazı kinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin) tek kullanılabilir. Bu antibiyotikler özellikle nozokomiyal sepsislerde önerilmektedir. Etken izole edilen olgularda, antibiyotik tedavisi bakterinin duyarlı olduğu antibiyotiklere göre yeniden düzenlenmelidir (74). Metisilin dirençli S. aureus (MRSA) ve Metisilin dirençli kogülaz negatif stafilokok (MRKNS) sepsislerinde tedavi seçeneklerini glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin), linezolid ve kinopristin/dalfopristin oluşturmaktadır (47, 75). Dirençli S. Epidermidis enfeksiyonlarda tedaviye rifampisin eklemesi de yapılabilir (67). Enterokok bakteriyemilerinde penisilin veya ampisilin ile beraber bir

aminoglikozid kombine verilmelidir. Penisiline dirençli veya alerjisi olanlarda vankomisin kullanılmaktadır. Vankomisine dirençli enterokok (VRE) enfeksiyonlarında; linezolid, kinopristin/dalfopristin kullanılmalıdır (47, 76, 77). Anaerop sepsislerde en sık izole edilen bakteri *Bacteroides fragilis* olup primer enfeksiyon odağı genellikle gastrointestinal kanal, genital kanal ve solunum sistemi olmaktadır (78). Beta laktam antibiyotiklerin, betalaktamaz inhibitörleri ile kombinasyonu (ampisilin-sulbaktam, sefoperazon-sulbaktam, tikarsilinklavulonat, piperasilin-tazobaktam gibi) anaerop enfeksiyonlarda kullanım kolaylığı getirmiştir. İntra-abdominal veya intra-pelvik kaynaklı sepsisler, genellikle anaerop ve aerop bakterilerin beraber sorumlu oldukları polimikrobiyal sepsislerdir. Bu tip enfeksiyonlarda bir aminoglikozid ile beraber klindamisin veya bir aminoglikozid, benzilpenisilin ve bir nitroimidazol kombinasyonu verilmelidir. Aerop ve anaeroplara etkili ampisilin-sulbaktam, sefoperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulonat, sefoksitin, imipenemsilastatin antibiyotiklerden biri de tek başına verilebilmektedir (47, 79, 80). Fungal kökenli enfeksiyonların insidansı yıllar içerisinde artış göstermektedir. Kandidemi tedavisinde eğer direnç düşünülüyorsa, ilk olarak flukonazol tercih edilmelidir. Dirençli kandida enfeksiyonlarında vorikonazol, kaspofungin veya amfoterisin-B tedavide kullanılmalıdır. Kandida dışı mantar enfeksiyonlarında ise amfoterisin-B tedavide kullanılır (47).

Sepsiste kesin bir tedavi süresi vermek imkânsızdır. Genellikle 7- 10 günlük bir antimikrobiyal tedavi yeterli gelmektedir. Tedaviyi kesmek için hastanın ateşinin düşmesi, lökosit sayısının normal sınırlara inmesi, semptomların düzelmesi, bakterinin eradike edilmesi gibi kriterler göz önünde bulundurulmaktadır (47, 73). Stafilokok sepsislerinin tedavi süresi konusunda kesin görüş birliği bulunmamaktadır. Organ tutulumu ve apse oluşumu gözlenen vakalarda, tedavi süresi üç haftadan fazla olmalıdır. Organ tutulumu ve apse gözlenmeyen vakalarda ise 10-14 gün olmalıdır (47, 73, 75, 81).

Apsesi olan ya da içi boş organ obstrüksiyoları neticesinde oluşan enfeksiyonu olan hastalarda uygun olan girişimsel müdahaleler yapılmalı ve hastane kökenli sepsislerde tüm damar içi kateterler ile üriner sistem kateterleri değiştirilmelidir. Odağı belirlenemeyen toplum kökenli hastalarda muhtemel odak akciğerler ya da üriner

sistem olmaktadır. Yine de enfeksiyon odağı aşık olmayan hastalarda endokardit, septik artrit, osteomyelit ya da karın içi odaklar araştırılmalıdır. Enfeksiyon odaklarına uygun antimikrobiyal tedavi önerileri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Enfeksiyon kaynağı ve önerilen antibiyoterapi (47, 82)

Enfeksiyon Kaynağı	Antibiyoterapi	
	Toplum Kökenli	Hastane Kökenli
Üriner Sistem	Sulbaktam-ampisilin / 3.kuşak sefalosporin + Aminoglikozid	Antipsödomonal betalaktam + Aminoglikozid
Pnömoni	2. ya da 3. kuşak sefalosporin + Makrolid	Antipsödomonal betalaktam / Karbapenem + Aminoglikozid
İntraabdominal	Metronidazol/klindamisin + Kinolon / 3. kuşak sefalosporin	Karbapenem + Antifungal
Cilt/Yumuşak Doku	Penisilin G + Antistafilokokkal betalaktam	Antipsödomonal betalaktam / 3. kuşak sefalosporin + Aminoglikozid
Nötropenik	Antipsödomonal betalaktam / Sefepim + Aminoglikozid	

2.8.2.Destek Tedavisi

Septik şokun ana özelliği azalmış periferik direnç ve buna ikincil dağılımsal bozukluklardır. Erken dönemde venodilatasyon ve mikrovasküler yapılardan sıvı

kaçağı sonucu oluşan volüm kaybı ve kardiyak ön yük azalması yeterli sıvı tedavisi ile geri dönüştürülebilmektedir. Mortaliteyi ve organ yetmezliği gelişimini azaltmak için hastalara tanı konur konmaz uygun antibiyotik tedavisi ile beraber uygun sıvı tedavisinin de başlanması gerekmektedir.

Uygun sıvı tedavisi için hedefler (83);

- Ortalama arter basıncı > 65 mmHg
- İdrar çıkışı $> 0,5$ ml/kg/saat
- Santral venöz basınç (CVP): 8–12 mmHg
- Santral venöz O₂ satürasyonu (ScvO₂): $> \%70$

Ağır sepsis, septik şok tablosunda olan hastalara hem sıvı tedavisi miktarına kılavuzluk etmesi için hem de vazoaaktif ilaçların ve diğer tedavilerinin aksatılmadan verilebilmesi için en kısa zamanda santral venöz kateter takılmalıdır. Hastalara verilecek sıvı miktarı için kesin bir değer bulunmamaktadır. Akciğer ödemi oluşmaması için santral venöz basınç takip edilmelidir. Akciğer ödemi, pulmoner yatakta hidrostatik basınç 18 mmHg olduktan sonra başlar.

Kolloid sıvılar ve kristaloidler arasında birbirlerine üstünlük bulunmamaktadır (84). Ekstrasellüler dağılım yönüyle farklı olmalarından dolayı aynı etkiyi sağlamak için kolloid sıvıya oranla yaklaşık 3 kat daha fazla kristaloid sıvı verilmesi gerekmektedir. Kristaloidler damar içi yaktan doku arasına dağıldığı için daha çok ödeme yol açabilmektedirler. Albümin de kristaloidler kadar güvenlidir, fakat maliyeti yüksektir.

Anemisi olan hastalarda eritrosit süspansiyonu veya tam kan verilebilir. Hastalarda hematokrit değerinin $\%30-35$ 'den (Hgb: 8-10 mg/dl) daha aşağı olmaması gerekmektedir. Taze donmuş plazma laboratuvar anormallikleri olan hastalarda aktif kanama, cerrahi veya invaziv girişim öncesi kullanım ve varfarinin etkisinin hızla çevrilmesi gereken durumlarda önerilmektedir. Trombosit transfüzyonu eğer trombosit sayısı $\leq 5.000/\text{mm}^3$ ise kanama olmasa da, kanama riski olan durumlarda trombosit sayısı $5.000-30.000 / \text{mm}^3$ ise ve cerrahi veya invaziv girişimlerde $\geq 50.000 / \text{mm}^3$ düzeyini sağlamak için önerilmektedir. DİK'in laboratuvar bulgusu olan hastalarda heparin tedavisine hemen başlanır. DİK'e bağlı kanama gelişen hastalarda

ise heparin verilmez, yerine koyma tedavisi yapılır. Bu amaçla taze kan, trombosit süspansiyonu, taze plazma, kreosipitat verilebilmektedir (47, 85).

Eğer hedef ScvO₂ değeri sağlanamazsa dobutamin infüzyonu başlanmalıdır. Verilen sıvı tedavisine rağmen hedef basınçlar sağlanamıyorsa vazokonstrüktör tedaviler başlanmalıdır, tedavi seçenekleri olan dopamin ve norepinefrinin birbirlerine gösterilmiş üstünlüğü yoktur. Norepinefrinin inotropik ve kronotropik etkisi dopamine kıyasla daha azdır ancak ilk tercih edilecek vazokonstrüktör ilaç dopamin olmalıdır (83). Katekolaminlere dirençli septik şokta hipotansiyon sürekli düşük doz arjinin vazopressin (AVP) infüzyonu (0.01- 0.04 ünite/dk) ile düzeltilebilir. Kalp yetmezliği gelişen vakalarda dijitaller verilebilir. Diüretikler septik şokun oligürik ve anürik döneminde kullanılabilir.

ScvO₂ doku oksijenizasyonunu ve sistemik perfüzyonu gösterir ve %70'in üzerinde tutulmalıdır. Hastalara verilen sıvı, inotrop, vazokonstrüktör tedavilere rağmen ScvO₂ hedefi tutturulamıyorsa hastalar mekanik ventilatöre bağlanıp sedatize edilerek oksijen sunumu ve tüketimi optimuma getirilmeye çalışılmalıdır.

2.8.3.Steroid Tedavisi

Stres durumunda hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın sitokinler, hipotansiyon, doku zedelenmesi gibi etkenlerle uyarılmasıyla birlikte kortizol salınımı artmaktadır. Stres durumunda normal adrenal yanıt ile birlikte kortizol seviyesinin 18-20 µg/dl'nin üzerine çıkması beklenmektedir. Sepsisli hastalarda herhangi bir zamanda bakılan serum kortizol seviyesinin 10 µg/dl'nin altında veya serum kortizol seviyesi 10-34 µg/dl arasında olup da kortikotropin uyarı testine 9 µg/dl'nin altında yanıt olması hastalarda adrenal yetmezliğin olduğunu desteklemektedir. Kanıtlanmış veya şüpheli adrenal yetmezlikli ağır sepsis/septik şoktaki hastalara 50 mg hidrokortizonun her altı saatte bir (300 mg/gün) damardan, yedi gün süre ile verilmesi önerilmektedir (86).

2.8.4.Kan Şekeri Regülasyonu

Ciddi hastalık halinde diyabet olmasa dahi insülin direncine ve insülin karşıtı hormonların artışına bağlı hiperglisemi görülebilmektedir. Kan şekerinin 80-110 mg/dl arasında tutularak mortalitenin %34 oranında azaltıldığı ve aynı zamanda

bakteriyemi insidansının, akut böbrek yetmezliğinin ve polinöropati görülme sıklığının düştüğü belirtilmektedir (87). Güncel sepsis kılavuzunda kan şekeri hedefi 150 mg/dl altı olarak belirlenmiştir (83).

2.8.5. Aktive Protein C (APC) Tedavisi

Trombin oluşumunu kontrol eden ana sistem ve inflamatuvar yanıtı sınırlandıran sistem Aktive Protein C (APC) üzerinde kesişmektedir. APC Faktör Va ve VIIIa'yı geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek aPTT'yi uzatır, plazminojen aktivatör inhibitörü 1'i (PAI 1) ve trombin aktive fibrinoliz inhibitörü'nü (TAFI) inhibe ederek fibrinolitik sistemi etkiler. Bunun yanında endotelde bulunan protein C reseptörlerine bağlanarak nükleer- $\kappa\beta$ 'yi inhibe ederek sitokin salınımını engellemektedir. Yapılan bir çalışmada drotrecogin alfa (rekombinant aktive protein C) tedavisinin mortaliteyi %30,8 seviyelerinden %24,7 seviyelerine düşürdüğü saptanmıştır (88). En önemli yan etkisi kanama olup, ağır karaciğer hastalığı, trombosit sayısının $30.000/mm^3$ ve daha düşük olduğu durumlar ile INR düzeyinin 3 ve üzeri olduğu durumlarda, yakın zamanda kanama, bilinen kanama diyatezi veya yakın zamanda cerrahi öyküsü varlığında kullanılmamalıdır. Menenjitli hastalarda intrakraniyal hemoraji riskinin yüksek olmasından dolayı kullanımı önerilmemektedir (89).

2.8.6. Organ Yetmezliğinin Tedavisi

Sepsis tanısı ile izlenen hastalarda gelişen akut böbrek yetmezliğinin mortalite artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sepsis ilişkili akut böbrek yetmezliğinde (ABY) diyaliz ihtiyacı oransal olarak %58 ile %70 civarındadır. Konvansiyonel diyaliz ile düşük akımlı kesintisiz diyaliz tedavilerinin mortaliteye etki açısından birbirlerine üstünlükleri bulunamamıştır (90).

İlerleyici hipoksemi, hiperkapni veya solunum kaslarında zayıflama durumlarında hastalara mekanik ventilatör desteği sağlanmalıdır. Mekanik ventilatöre bağlı hastalara stres ülseri gelişimi açısından risk altında olduklarından ülser profilaksisi verilmelidir. Aktif kanaması ve koagülopatisi olmayan tüm ağır sepsis ve

septik şoklu hastalara derin ven trombozu açısından profilaktik tedaviler ve gerekli önlemler alınmalıdır.

2.9.Santral Sinir Sisteminde Hasar Parametreleri

SSS'nin parankimi iskemi ve düşük oksijen düzeylerine aşırı derecede hassas olup, vücudun toplam oksijen ihtiyacının %20'sini ve kardiyak debinin %15'ini tüketmektedir (91). Serebral kan akımı ise bu yüksek ihtiyacın birçok faktör nedeniyle artıp azalmasına bağlı olarak değişir.

SSS insan vücudunun tam fonksiyonla çalışması için vazgeçilmez bir sistemdir. Ancak bu sisteminin travmatik veya nontravmatik bir nedenle hasara uğraması, insan vücudunun en primitif özelliklerden en kompleksine kadar bütün kontrol mekanizmaların etkilenmesi ve zarar görmesi anlamına gelmektedir.

Nontravmatik beyin hasarı birçok yolla meydana gelebilmektedir. Serebrovasküler olaylar, enfektif durumlar, sinir sisteminin parankimal hastalıkları, tümöral oluşumlar, otoimmün inflamasyonlar, sistemik hastalıklar, perfüzyon ve oksijenasyona ilişkin aksaklıklar nontravmatik beyin hasarına neden olabilecek başlıca hastalıklardır.

2.9.1.NSE ve Santral Sinir Sistemindeki Rolü

NSE, santral sinir sisteminde glukoz metabolizmasında görev alan bir stoplazmik glikolitik enzim olan enolazın dimerik izoenzimidir. Nöron sitoplazması dışında nöroendokrin diferensiasyon gösteren hücrelerin de sitoplazmasında NSE'ye rastlanmaktadır (2, 92). Bu enolaz izoenzimleri $\alpha\gamma$ ve $\gamma\gamma$ (daha yaygın) ilk olarak nöron sitoplazmasında keşfedildiği için NSE adını almıştır. Fizyolojik olarak NSE'nin periferik kandaki serum konsantrasyonu $8,7 \pm 3,9$ ng/ml (erkeklerde $8,9 \pm 3,9$, kadınlarda $8,3 \pm 4,0$) dir ve ihmal edilebilir düzeyde olduğu kabul edilmektedir. Serebrospinal sıvıdaki NSE konsantrasyonu ise $17,3 \pm 4,6$ ng/ml (erkeklerde $17,4 \pm 4,2$, kadınlarda $17,0 \pm 5,2$) dir (93).

NSE insanda ve hayvanlarda serebral enfarkt sonrası beyin hasarının spesifik bir nörobiyokimyasal belirteci olarak kabul edilmektedir (93, 94). Beyinde iskemik inme, meningoensefalit, status epileptikus ve kafa travmasında NSE'nin arttığı

gösterilmiştir (5). NSE'nin serumdaki miktarının beyin hasarının boyutuyla ilişkili olduğu saptanmıştır (5).

Sitotoksik ajanlara maruz kalmış nöronlardan NSE salınımının olduğu daha önce yapılan in vitro çalışmalarda gösterilmiş olup, artmış NSE düzeylerinin ölen nöronal hücre miktarını belirleme de iyi bir belirteç olduğu kabul görmüştür. Yine hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda iskemik ve travmatik beyin hasarında NSE düzeylerinde artış görülmüştür (95). Nöron spesifik enolaz sitoplazmik bir enzim olduğu için ancak hücre hasar gördüğünde ortaya çıkabilmektedir (96).

NSE'nin Creutzfeldt-Jakobs hastalığı ve herpetik ensefalitte attığı gibi nöroendokrin tümörlerde ve küçük hücreli akciğer karsinomunda yükseldiği gösterilmiştir. Akciğer kanseri ve periferik sinir tümörlerine sahip hastalarda NSE değerlerinin hastaların prognozu hakkında bilgi verdiği ve tedaviye yanıtın bir göstergesi olduğu ortaya konmuştur (97). Prostat karsinomunda ve Non-Hodgkin lenfoma hastalarında da NSE değerleri yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (98). Nöron spesifik enolazın kardiyak arrest sonrasında gelişen serebral fonksiyon bozukluğu problemleri için prognostik belirteç olarak anlamlı olduğu daha önce hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda beyin omurilik sıvısı analizleri ile gösterilmiştir (99, 100).

Geçmişte yapılan çalışmalarda enzimin beyin omurilik sıvısında bulunan düzeylerinin serumda bulunan düzeylerine göre belirteç olarak göre daha anlamlı olduğu savunulurken, daha sonra yapılan çalışmalarda serumda bulunan düzeylerinin da uzun dönem nörolojik prognoz ve kardiyak arrest sonrası yaşam beklentisi açısından anlamlı olduğu ortaya konmuştur (101).

2.9.2.S-100 β ve Santral Sinir Sistemindeki Rolü

S-100 β protein ailesi 3 ana gruba ayrılan 24 üyeden oluşmaktadır: sadece hücre içi düzenleyici etkileri olan grup, intrasellüler ve ekstrasellüler etkinliği olan grup ve yalnız ekstrasellüler etki gösteren grup. S-100 β grubu proteinler sadece omurgalı canlılarda sentezlenmekte olup normalde S-100 β sentezlemeyen hücrelerde bazı patolojik durumlar meydana geldiğinde sentezlenmektedirler. Hücre içi çalışan S-

100 β proteinleri hücre çoğalmasının, farklılaşmasının, apoptozisin düzenlenmesinde, Ca^{2+} homeostazının, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde, birçok farklı enzimi, sitoskeletal üniteler, reseptörler, transkripsiyon faktörleri ve nükleik asitleri içeren etkileşimlere girerek inflamasyonun, hücrenin migrasyonu ve invazyonun düzenlenmesinde görev almaktadırlar (94).

S-100 β astrositlerde, belli başlı nöronal hücre topluluklarında, Schwann hücrelerinde, melanositlerde kondrositlerde, adipositlerde, miyofibrillerde, bazı dendritik hücreler, uydu hücreler ve lenfosit popülasyonlarında sentezlenebilmektedir (102). Hücre proliferasyonunu ve göçünü stimüle edici olarak rol oynar. Apoptozun ve diferensiasyonun bir inhibitörü olarak da görev yapmaktadır (103).

S-100 β hücre içinde kalsiyum bağlayıcı bir rol üstlenir. Moleküler yapı olarak bir protein dimeridir (3). Glioma, melanoma, schwannoma gibi birçok tümörde yükselen bu biyobelirtecin, iskemik inme, meningoensefalit ve kafa travmasında da arttığı tespit edilmiştir (7, 104).

S-100 β 'nın hafıza oluşumunda da rolü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. S-100 β oluşmayan fareler de yapılan çalışmalarda korkulu tekrarlar, yer belirlemede sorunlar ve hipokampal bölgede longterm potansiyasyonda yükseliş görülürken, S-100 β 'nin hipokampal bölgeye verilmesi ile longterm potansiyasyonun düzeldiği görülmüştür. Tüm bu bilgiler ışığında normal hafıza için dengeli S-100 β konsantrasyonunun gerekli olduğu düşünülmektedir (105, 106).

Beyin onarımında, sinirsel gelişim ve farklılaşmada S-100 β 'nin önemli bir faktör olduğunu ve beyin hasarından sonra ekstrasellüler konsantrasyondaki artışlardan kaynaklanan ilave hücre hasarlarının da nörodejeneratif oluşum patofizyolojisinde rol almaktadır (105).

2.9.3.SSS'de Hasarın Diğer Biyobelirteçleri

SSS'de oluşan hasarın erkenden tanınması, hasarın miktarının tespit edilmesi, prognoz tahmin edilmesi, olası komplikasyonların erken tanınması ve önleme çabası, meydana gelen hasarın tedavisi, tedavi sonrası rehabilitasyon süreci hasta ve klinisyen için çok önemli hedeflerdir.

Ciddi travmatik beyin hasarının sonuçlarının tahmini geniş bir biçimde araştırılan ve popüler bir konudur. Endre Czeiter ve ark.nın bir çalışmasında 8500'den fazla hastada IMPACT prognostik hesaplamasına (yaş, GKS ve pupil reaksiyonlarından oluşan skorlama) ek olarak ciddi kafa travmasının sonuçlarının tahmininde, glial fibriler asit protein (GFAP), ubikitin C-terminal hidrolaz-L1 (UCH-L1) ve α II-spektrin yıkım ürünü (SBDP145) gibi proteinlerin de katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (107).

İskemik inmede bir biyobelirteç bulma hayali bilim insanlarına ilham vermiştir. Bu konuda yapılan onlarca araştırmanın güncel bir derlemesinde GFAP, N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDA), APO C-III, APO C-I, PARK7, nükleozit difosfat kinaz A (NDKA), S-100 β , B-tip nörotrofik büyüme faktörü, von Willebrand faktör, matriks metalloproteinaz-9 ve monosit kemotaktik protein-1 gibi biyolojik ajanların iskemik inmedeki değerleri incelenmiştir (108).

Beyin hasarında biyokimyasal bir belirteç bulmak bir hayli güç bir durum olagelmiştir. Bunun nedenlerinden bir tanesi de nöronal hasarla ilişkilendirilen proteinlerin kana geçirmesinde kan beyin bariyerinin engel olması ve veya plazmaya bu ürünlerin sızmasında gecikmeye yol açmasıdır (108). Pediyatrik hastalarda uyku bozukluklarından epilepsiye kadar bir dizi nörolojik problemin incelendiği bir çalışmada S-100 β protein, NSE, oreksin A, adiponektin, ve insulin-like growth factor 1 (IGF-1) düzeyleri araştırılmıştır (109). Bir başka çalışmada tespit edilen bilimsel verilerden bir tanesi de epileptik hastalarda özellikle nöbet esnasında kan beyin bariyerinin bozulması sonucu S-100 β 'nın yükseldiği ortaya konmuştur. Yine aynı çalışmada bir hipotalamik peptid olan, uyanıklığı ve kendindeliği düzenleyen, aynı zamanda da ilaç bağımlılığı ve buna bağlı davranışlarda rolü olduğu kabul edilen oreksin A'nın nöbet geçiren hastalarda yükseldiği gözlemlenmiştir (110).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı tıpta uzmanlık tezi kapsamında tasarlanmıştır.

3.1.Araştırmanın Tipi ve Amacı

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık tezi kapsamında gerçekleştirilen çalışma, sepsisli hastalarda bozulan metabolik durumdan olası santral sistemi etkilenmesinin tespit edilmesinde NSE ve S-100 β 'nın kullanılabilir ve klinisyene prognoz açısından yol gösterici birer biyobelirteç olup olmadıklarını ortaya koymaya yönelik olarak tasarlanmış prospektif bir vaka kontrol çalışmasıdır.

3.2.Varsayımlar

Alanın uzmanları tarafından literatüre kazandırılan çalışmaların bilimsel nitelikte olduğu kabul edilmiştir. Hastalardan alınan numunelerin analizinin kalibrasyonu tam cihazlarda yapıldığı varsayılmıştır.

3.3.Evren ve Örneklem

Yapılan araştırmanın istatistiksel geçerliliğinin sağlanabilmesi için etki genişliği 0,60; Tip I ve Tip II hata oranı 0,05 olarak tercih edilmiştir. Bu girdiler ışığında, deney ve kontrol grubu arasındaki farklılığın %95 güç ile tespit edilebilmesi için gereken minimum denek sayısı; deney grubu 65 kişi, kontrol grubu 65 kişi olmak üzere 130 kişidir.

Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne 01.01.2014 ila 31.12.2014 tarihleri arasında başvuran ve 1992 The ACCP (American College of Chest Physicians) ve SCCM (Society of Critical Care Medicine) Sepsis ve Organ Yetmezliği Uzlaşma Konferansı'nda kabul edilen evrensel sepsis kriterlerine göre sepsis tanısı alan toplam 70 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışma süresi boyunca Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran ve sepsis tanısı almayan 70 hasta ise kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edilmiştir.

3.4.Araştırmanın Zamanlaması

Düzce Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi kapsamında yapılan araştırma 01 Ocak-31 Aralık 2014 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.5.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Katılımcıların Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisine başvurmuş olması en temel seçim kriteri olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır (Ek 1). Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu olmayan ya da alınamayan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

3.6.Dışlama Kriterleri

The ACCP/SCCM Uzlaşa Konferansı'nda kabul edilen kriterlere göre sepsis tanısı alarak çalışmaya dâhil olan hastalar içinde eş zamanlı olarak akut iskemik inme, akut intrakraniyal kanama, subaraknoid kanama tanılı hastalar ile kafa travması mevcut olan hastalar çalışmanın dışında tutulmuştur.

3.7.Araştırma Soruları

1. NSE ve S-100 β düzeyleri arasında hasta ve kontrol grubu arasında ne gibi farklılıklar bulunmaktadır?
2. 6 aylık takipte eksitus olan ve olmayan hastalar arasında NSE ve S-100 β düzeyleri açısından fark var mıdır?
3. NSE ve S-100 β düzeyleri ile end-organ hasarı göstergeleri olan karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT, ALP, Amilaz, Lipaz, Albumin, INR), böbrek fonksiyon testleri (Üre, BUN, Kreatinin, Na, K, Cl) ve kardiyak biyobelirteçler (CK, CK-MB, Troponin) arasında bir ilişki var mıdır?
4. NSE ve S-100 β düzeyleri ile kan gazı parametreleri arasında (pH, Laktat, pCO₂, HCO₃, pO₂) bir ilişki var mıdır?
5. 6 aylık takipte eksitus olmuş hastaların, mevcut tanıları ile NSE ve S-100 β düzeyleri arasında bir ilişki var mıdır?
6. Sepsis nedeniyle eksitus olmuş hastalarda yaş ve cinsiyet dağılımı nedir?

7. Eksitus olmuş ve olmamış hastalar arasında başvuru anındaki vital bulgular (TA, Ateş, Nabız, SpO₂, SS, Glukoz) açısından ne gibi farklılıklar bulunmaktadır?
8. Enfeksiyon parametrelerinin (Sedimentasyon, CRP, Albumin, WBC, NEU) NSE ve S-100 β düzeyleri ile ilişkisi nedir, eksitus olan ve olmayan grup arasında ne gibi farklı mevcuttur?
9. Kreatinin değeri 1,5 mg/dL ve üzerinde olan hastalarda NSE ve S-100 β anlamlı değişiyor mu?
10. Eksitus olmuş hastalarda GKS değerleri ile NSE ve S-100 β ilişkili midir?

3.8.Sınırlılıklar

1. Araştırma, Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servise başvuran hastalar ile sınırlıdır.
2. Araştırma amacı kapsamında ele alınan indikatörler ile sınırlıdır.

3.9.Veri Toplama Aracı

Hasta Takip Formu (Ek 2) çalışmaya alınan tüm hastalar için ayrı ayrı düzenlenmiştir ve hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, başvuru arşiv numarası, iletişim bilgileri, başvuru şikâyeti, anamnez ve fizik muayene bulguları, vital bulguları, parmakucu kan şekeri değeri, glasgow koma skalası (GKS) değeri, çalışılan kan ve idrar testleri ile alınan kültürlerle ait sonuçlar ve NSE/S-100 β test sonuçları gibi bilgileri kayıt altına alınmıştır.

Araştırmaya kabul edilen tüm hastalardan NSE ve S-100 β ölçümü için 6 cc venöz kan alınmıştır. Alınan kan numuneleri biyokimya tüpünde dik olarak oda sıcaklığında 2 saat bekletildikten sonra 4000 devir/dk hızda 10 dk süreyle NF 048 (Mikrolitre Ve Hematokrit Santrifüj Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat Şti. 2008) markalı cihazda santrifüj edilmiştir. İşlem sonrası elde edilen her serum 2 adet eppendorf tüpüne eşit miktarda konduktan sonra üzerine hasta için verilen araştırma takip numarasını içeren barkodu yapıştırılarak -20°C'de eppendorf tüpü dik durumda olacak şekilde saklanmıştır. Saklanan materyaller araştırma süresi bitiminde Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbî Biyokimya Anabilim Dalı'na ait laboratuvarında analiz edilerek NSE ve S-100 β düzeyleri belirlenmiştir.

Hastaların venöz kanlarından alınan örneklerdeki NSE ve S-100 β düzeylerinin analizinde enzim bağımlı immunoassay kitleri; NSE için DRG NSE EIA 4610 (üretim tarihi 10.2013, üretim yeri ABD) ve S-100 β için BIOVENDOR HUMAN S-100 β ELISA RD192090100R (üretim tarihi 10.2013, üretim yeri ABD) kullanılmıştır. Bu kitler uygun ortam hazırlanarak, daha evvel -20°C de saklanmakta olan eppendorf tüpleri içindeki serumlar oda havasında eritilerek Tıbbî Biyokimya Araştırma Görevlisi Hekim ve deneyimli bir laboratuvar personeli eşliğinde Epoch Microplate Spectrophotometer (BioTek Instruments, Inc. USA, 2009) cihazında çalışılmış ve elde edilen veriler aynı firmanın bir yazılımı olan Gen5 Data Analysis Software isimli yazılım aracılığı ile bilgisayar ortamına taşınarak kayıt altına alınmıştır. Araştırmaya dahil olan hastaların acil servise başvurdukları sırada mevcut klinik durumları için endike olan diğer laboratuvar testleri (hemogram, biyokimya, kardiyak marker, sedimantasyon, tam idrar tetkiki, kültür testleri, kan gazları) ise Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne ait biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışılmış ve sonuçlara ait veriler kayıt altına alınmıştır. Çalışma dâhilindeki hastaların altı aylık periyotta sağ kalım durumları takip edilerek verileri kaydedilmiştir. Araştırma sonucu oluşan atıklar Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği uyarınca hastanemiz biyokimya laboratuvarında uygun atık kutusuna atılarak imha edilmesi sağlanmıştır.

3.10.İstatistiksel Analiz

Yapılan araştırmadan elde edilen verilerin analizleri SPSS for Windows (v21.0) paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu $n \leq 50$ olan değişkenler için Shapiro-Wilk; $n > 50$ olan değişkenler için Kolmogorov-Smirnov ile test edilmiştir. Normal dağılıma uygun sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uygun olmayan değişkenler için medyan ve min-maks değerler ile niteliksel değişkenler için frekans tablolarından yararlanılmıştır.

Değişkenler arası ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygun değişkenler için Pearson korelasyon katsayısı; normal dağılıma uymayan değişkenler için non-parametrik Spearman korelasyon katsayısı tercih edilmiştir. Korelasyon katsayısı (r) 0,00-0,25 arasında ise ilişki "pozitif çok zayıf";

0,26-0,49 arasında ise "pozitif zayıf"; 0,50-0,79 "pozitif orta"; 0,70-0,89 ise "pozitif yüksek"; 0,90-1,00 ise "pozitif yüksek" şeklinde değerlendirilmiştir. Korelasyon katsayısının negatif değerleri için ise 0,00-(-0,25) arasında ise ilişki "negatif çok zayıf";(-0,26)-(-0,49) arasında ise "negatif zayıf";(-0,50)-(-0,79) "negatif orta"; (-0,70)-(-0,89) ise "negatif yüksek"; (-0,90)-(-1,00) ise "negatif yüksek" şeklinde değerlendirilmiştir.

Normal dağılıma uygun olmayan iki ve daha fazla grubun istatistiksel açıdan karşılaştırması Kruskal Wallis-H testi ile gerçekleştirilmiştir. Normal dağılıma özelliği göstermeyen iki değişken arasındaki farkın anlamlılığı Mann Whitney-U ile test edilmiştir. Normal dağılım gösteren iki bağımsız değişkenin ortalamalara ilişkin farkı t-testi ile analiz edilmiştir. Tüm istatistiksel değerlendirmede yanılma düzeyi $\alpha=0,05$ seçilmiştir. Bu değere eşit ya da küçük değerler için "istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklılık olduğu" yorumu yapılmıştır.

3.11.Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma, T.C. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.12.2013 tarihli 26379996/161 sayılı yazısında belirtilen 23 sayılı kurul kararı ile etik ve bilimsel açıdan onaylanmıştır (Ek 3).

4. BULGULAR

4.1.Hasta Grubunun Genel Özellikleri

Araştırmanın yürütüldüğü 12 ay boyunca acil servise başvuran ve sepsis tanısı alan 76 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Eş zamanlı olarak 3 hastada iskemik inme, 1 hastada subaraknoid kanama, 1 hastada hemorajik serebrovasküler olay ve 1 hastada son 2 gün içinde kafa travması mevcut olması nedeniyle toplam 6 hasta çalışma harici tutulmuştur.

Çalışmamızdaki vaka grubu hastalarının yaş dağılımı incelendiğinde hastaların yaş ortalamasının $71,0\pm 16,51$ olduğu görülmektedir. Çalışmamıza ait kontrol grubu hastalarının yaş dağılımı incelendiğinde yaş ortalamasının $63,1\pm 18,28$ olduğu görülmektedir (Tablo 10). Vaka grubundaki kadın hastaların yaş ortalamasının $74,8\pm 14,0$ ve erkek hastaların yaş ortalamasının $69,07\pm 17,78$ olduğu izlenmektedir. Kontrol grubundaki kadın hastaların yaş ortalamasının $65,6\pm 18,5$ ve erkek hastaların yaş ortalamasının $60,09\pm 17,9$ olduğu izlenmektedir (Tablo 11).

Çalışmaya dâhil edilen sepsis hastalarının %40'ı kadınlardan, %60'ı erkeklerden oluşmaktadır. Kontrol grubu hastalarının ise %45,7'si kadınlardan, %54,3'ü erkeklerden oluşmaktadır.

Tablo 10. Vaka ve kontrol gruplarında cinsiyet ve yaş dağılımı

Hasta Grubu	Sayı/Cinsiyet Dağılımı	Yaş (Ort)	Min/Mak Yaş
Vaka Grubu	70/28 K (%40), 42 E (%60)	$71,0\pm 16,51$	25/95
Kontrol Grubu	70/32 K (%45,7), 38 E (%54,3)	$63,1\pm 18,28$	21/92

Min: Minimum, Mak: Maksimum, K: Kadın, E: Erkek, Ort: Ortalama

Tablo 11. Vaka ve kontrol gruplarında cinsiyetlere göre yaş ortalamaları

Hasta Grubu	Kadın Yaş (Ort)	Erkek Yaş (Ort)
Vaka Grubu	$74,8\pm 14,0$	$69,07\pm 17,78$
Kontrol Grubu	$65,6\pm 18,5$	$60,09\pm 17,9$

Ort: Ortalama

4.2.NSE ve S-100 β Düzeylerinin Vaka ve Kontrol Gruplarındaki Dağılımı

Kontrol grubu hastalarına ait NSE ile S-100 β düzeyleri vaka grubuna göre istatistiksel anlamlılıkta yüksek bulunmuştur. Veriler Tablo 12’de belirtilmiştir.

Tablo 12. Vaka ve kontrol gruplarında NSE ve S-100 β düzeylerinin (medyan) dağılımı

Biyobelirteç	Vaka Grubu (n:70)	Kontrol Grubu (n:70)	p
NSE ($\mu\text{g/L}$)	0,1210 (0,001-1,781)	0,3685 (0,0820-1,8240)	0,0001 (p<0,05)
S-100 β ($\mu\text{g/L}$)	0,4735 (0,158-2,372)	0,5750 (0,164-3,241)	0,039 (p<0,05)

4.3.Eksitus Olan ve Olmayan Grupta NSE ve S-100 β Düzeylerinin Durumu

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz sepsis tanılı hastalardan oluşan vaka grubunun 6 aylık takipteki mortalite oranı %30 olarak saptanmıştır. 6 aylık takipte eksitus olan ve olmayan hastaların NSE ve S-100 β düzeyleri ilgili parametreler normallik varsayımını sağlamadığından non-parametrik bir yöntem olan Mann-Whitney U testi ile incelenmiş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Veriler Tablo 13’de belirtilmiştir.

Tablo 13. 6 aylık takipte eksitus olan ve olmayan grupta NSE ve S-100 β düzeylerinin medyan dağılımı

Biyobelirteç	Eksitus (n:21)	Eksitus Olmayan (n:49)	p
NSE ($\mu\text{g/L}$)	0,1100 (0,00-0,66)	0,1200 (0,00-1,78)	0,812
S-100 β ($\mu\text{g/L}$)	0,5800 (0,16-1,11)	0,4500 (0,16-2,37)	0,051

4.4.NSE ve S-100 β Düzeyleri ile End-organ Hasarı Arasındaki İlişki

NSE ve S-100 β düzeyleri ile end-organ hasarı göstergeleri olan karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT, ALP, Amilaz, Lipaz, Albumin, INR), böbrek

fonksiyon testleri (Üre, BUN, Kreatinin, Na, K, Cl) ve kardiyak biyobelirteçler (CK, CK-MB, Troponin) arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre, vaka grubu NSE biyobelirteci ile end-organ hasarı göstergeleri arasındaki korelasyon istatistiksel anlamlılıkta değildir. Kontrol grubunda yer alan hastalarda NSE parametresi ile Albumin ($r=0,258$; $p<0,05$) arasında istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Veriler Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Vaka grubu ve kontrol grubu hastalarında end-organ hasarı göstergeleri ile NSE düzeyleri arasındaki ilişki

Parametre	Vaka Grubu p	Kontrol Grubu p
Üre	0,789	0,215
BUN	0,799	0,229
Kreatinin	0,763	0,481
Na	0,630	0,753
K	0,881	0,959
Cl	0,316	0,951
ALT	0,509	0,904
AST	0,536	0,835
GGT	0,718	-
ALP	0,955	-
Amilaz	0,264	-
Lipaz	0,188	-
Albumin	0,722	0,045 ($p<0,05$)
INR	0,421	-
CK	0,967	-
CKMB	0,491	-
TroponinT	0,446	-

Vaka grubu hastalarında, S-100 β parametresinin kandaki Amilaz enzim düzeyi ($r=0,303$; $p<0,05$) ve Albumin protein düzeyi ile ($r=0,331$; $p<0,05$) ile arasında istatistiksel anlamlılıkta negatif yönlü zayıf bir ilişki tespit edilmiştir. Kontrol grubunda yer alan hastalarda S-100 β parametresi ile Albumin ($r=0,256$; $p<0,05$)

arasında istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Veriler Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Vaka grubu ve kontrol grubu hastalarında end-organ hasarı göstergeleri ile S-100 β düzeyleri arasındaki ilişki

Parametre	Vaka Grubu p	Kontrol Grubu p
Üre	0,373 (p>0,05)	0,707 (p>0,05)
BUN	0,398 (p>0,05)	0,716 (p>0,05)
Kreatinin	0,318 (p>0,05)	0,913 (p>0,05)
Na	0,335 (p>0,05)	0,670 (p>0,05)
K	0,629 (p>0,05)	0,932 (p>0,05)
Cl	0,286 (p>0,05)	0,164 (p>0,05)
ALT	0,825 (p>0,05)	0,120 (p>0,05)
AST	0,369 (p>0,05)	0,715 (p>0,05)
GGT	0,397 (p>0,05)	-
ALP	0,986 (p>0,05)	-
Amilaz	0,037 (p<0,05)	-
Lipaz	0,338 (p>0,05)	-
Albumin	0,007 (p<0,05)	0,046 (p<0,05)
INR	0,082 (p>0,05)	-
CK	0,861 (p>0,05)	-
CKMB	0,144 (p>0,05)	-
TroponinT	0,466 (p>0,05)	-

4.5.NSE ve S-100 β Düzeyleri ile Kan Gazı Parametreleri Arasındaki İlişki

Kan gazı parametreleri ile NSE ve S-100 β düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Veriler Tablo 16’da yer almaktadır.

Tablo 16. NSE ve S-100 β Düzeyleri ile Kan Gazı Parametreleri Arasındaki İlişki

Parametre	Vaka Grubu NSE	Vaka Grubu S-100 β
	p	p
pH	0,336	0,482
pO ₂	0,579	0,533
pCO ₂	0,754	0,563
HCO ₃	0,564	0,900
Laktat	0,064	0,822

4.6. Takipte Eksitus Olmuş Hastalarda Tanılar ve NSE ve S-100 β İlişkisi

6 aylık takipte eksitus olan hastalar aldıkları majör tanılara göre toplam 7 grupta incelenmiştir.

Sepsis hastalarındaki majör tanılar toplam 7 grupta incelenmiştir:

- Gastroenterit
- Akut böbrek yetmezliği
- Pnömoni
- Üriner sistem enfeksiyonu
- Oral sellülit
- Yumuşak doku enfeksiyonu
- Enfekte dekübitus ülseri

6 aylık takipte eksitus olmuş hastaların, mevcut tanıları ile NSE ve S-100 β düzeyleri arasında her iki parametre için anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu gruplara ilişkin veriler Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17. 6 aylık takipte eksitus olmuş hastaların, mevcut tanıları ile NSE ve S-100 β düzeyleri arasındaki ilişki

Parametre	p
NSE	0,481 (p>0,05)
S-100 β	0,366 (p>0,05)

4.7. Takipte Eksitus Olan Hastalarda Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Sepsis nedeniyle eksitus olmuş toplam 21 hastanın %61,9'u (n=13) erkek, %38,1'i kadındır (n=8). Bu hastaların yaşı ise $72,48 \pm 13,76$ olarak saptanmıştır. Veriler Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Sepsis nedeniyle eksitus olmuş hastalarda yaş ve cinsiyet dağılımı

Hasta Grubu	Kadın	Erkek
Eksitus Olan Hastalar (n=21)	%38 (n=8)	%61,9 (n=13)
Ortalama Yaş	72,48±13,76	

4.8. Takipte Eksitus Olan ve Olmayan Hastalar Arasında Vital Bulguların ve Enfeksiyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi

Nabız, Albumin, SpO₂, Sistolik TA ve Diastolik TA parametrelerinin eksitus olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Buna göre nabız parametresi eksitus olan hastalarda anlamlı yüksek, albumin parametresi eksitus olan hastalarda anlamlı düşük saptanmıştır. SpO₂ ve Sistolik TA eksitus olan hastalarda anlamlı düşük iken Diastolik TA anlamlı yüksek bulunmuştur. Vital bulgu ve enfeksiyon belirteçlerine dair diğer parametreler ise eksitus olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Araştırmanın yürütüldüğü dönemde eksitus olan ve olmayan hastaların vital bulguları ve enfeksiyon belirteçlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve ilişkiler Tablo 19 ve Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 19. Takipte eksitus olan ve olmayan hastalar arasında vital bulguların ve enfeksiyon belirteçlerinin durumu ve her iki grup arasındaki ilişki (parametrik)

Parametre (parametrik)	Eksitus Olan	Eksitus Olmayan	p
Nabız (atım/dk)	129,30±16,24	118,32 ±18,32	0,026
NEU (10 ³ /uL)	9,31±7,77	8,80±5,43	0,885
CRP (mg/dL)	14,52±9,24	12,33±8,60	1,151
Sedimentasyon (mm/sa)	49,76 ±36,74	52,02±34,24	0,844
Albumin (g/dL)	2,60±0,52	3,29±0,52	0,002

Tablo 20. Takipte eksitus olan ve olmayan hastalar arasında vital bulguların ve enfeksiyon belirteçlerinin durumu ve her iki grup arasındaki ilişki (non-parametrik)

Parametre (non-parametrik)	Eksitus Olan	Eksitus Olmayan	p
Ateş (°C)	38,60 (35,30-40,0)	38,70 (34,20-40,60)	0,733
SpO2 (%)	85,0 (65,0-92,0)	91,0 (82,0-96,0)	0,008
SS (soluk/dk)	22,0 (17,0-35,0)	22,0 (13,0-38,0)	0,264
Glukoz (mg/dL)	114,0 (55,0-152,0)	115,5 (66,0-787,0)	0,270
Sistolik TA (mmHg)	80,0 (60,0-167,0)	96,50 (50,0-170,0)	0,016
Diastolik TA (mmHg)	60,0 (40,0-90,0)	50,0 (60,0-167,0)	0,018
WBC (10 ³ /uL)	10,56 (0,80-25,90)	11,70 (0,52-32,10)	0,838

4.9.Enfeksiyon Belirteçleri ile NSE ve S-100 β Düzeyleri Arasındaki İlişki

İlişkilere dair bulgular Tablo 21 ve Tablo 22’de gösterilmiştir. Buna göre, NSE ile enfeksiyon parametreleri arasında istatistiksel anlamlılıkta bir ilişki tespit edilememiş iken S-100 β ile Albumin arasındaki istatistiksel anlamlılıkta negatif bir ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,314$; $p<0,05$). Öte yandan S-100 β ile NEU, Sedim ve CRP parametreleriyle istatistiksel anlamlılıkta bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 21. Enfeksiyon belirteçleri ile NSE ve S-100 β düzeyleri arasındaki ilişki (pearson analizi)

Biyobelirteç		NEU	Albümin	Sedim	CRP
NSE	Pearson Korelasyon (r)	0,116	-0,125	-0,127	-0,003
	P değeri	0,344	0,325	0,396	0,982
S-100 β	Pearson Korelasyon (r)	0,174	-0,314	-0,048	0,004
	P değeri	0,152	0,012	0,746	0,976

WBC normal dağılıma uymadığından ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Değerlendirmelere ilişkin bulgular Tablo 22’de verilmiştir. Buna göre; NSE ile WBC parametresi arasında istatistiksel anlamlılıkta bir ilişki yoktur ($p>0,05$). Öte yandan, S-100 β ile WBC arasında istatistiksel anlamlılıkta pozitif zayıf ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r=0,280$; $p<0,05$).

Tablo 22. Enfeksiyon belirteçleri ile NSE ve S-100 β düzeyleri arasındaki ilişki (spearman analizi)

Biyobelirteç		WBC
NSE	Spearman Korelasyon (r)	-0,024
	P değeri	0,842
S-100 β	Spearman Korelasyon (r)	0,280
	P değeri	0,019

4.10.Sepsis Hastalarında Kreatinin Değerleri ile NSE ve S-100 β İlişkisi

Sepsis hasta grubunda kreatinin değeri 1,5 mg/dL altı ile 1,5 mg/dL ve üzeri olan iki grup NSE ve S-100 β düzeyleri ile kıyaslanmıştır. İki grup arasında biyobelirteçler açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kıyaslama Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir. Veriler Tablo 23’de sunulmuştur.

Tablo 23. Sepsis hastalarında kreatinin değerleri ile NSE ve S-100 β ilişkisi

Biyobelirteç	Kreatinin (<1,5 mg/dL)	Kreatinin (\geq 1,5 mg/dL)	p
NSE (μ g/L)	0,121	0,120	0,792
S-100 β (μ g/L)	0,457	0,519	0,349

4.11.Eksitus Olmuş Hastalarda GKS Değerleri ile NSE ve S-100 β İlişkisi

Sepsis hastalarının 6 aylık takipte eksitus olanları başvuruındaki GKS değerleri 3-8, 9-13, 14-15 olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. Tüm sepsis hastalarının ve eksitus olmuş sepsis hastalarının medyan GKS değeri 15 olarak saptanmıştır. GKS'ye göre NSE ve S-100 β düzeylerinin değişip değişmediği Kruskal Wallis Testi ile bakılmıştır, istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. Veriler Tablo 24'de sunulmuştur.

Tablo 24. Eksitus olmuş hastalarda GKS değerlerine göre NSE ve S-100 β düzeyindeki değişim

Biyobelirteç	GKS 3-8	GKS 9-13	GKS 14-15	p
NSE (μg/L)	0,605	0,028	0,128	0,259
S-100 β (μg/L)	0,620	0,571	0,450	0,192

5. TARTIŞMA

Sepsis enfeksiyona sekonder gelişen sistemik inflamatuvar yanıt olarak bilinmektedir ve birçok sistemi tutan, hemodinamik değişikliklere yol açan, organ disfonksiyonu, şok ve organ yetmezliğine kadar gidebilen ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır. ABD’de ölüm nedenleri arasında 13. sırada, koroner yoğun bakım ünitesi dışındaki yoğun bakım ünitelerinde ise ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (14).

Ülkemizde sepsis ile ilgili genel bir ölüm oranı ve insidans bilgisi henüz mevcut olmamakla birlikte hastanede yatan hastalarda, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda sepsisin önemli bir enfeksiyon sorunu olduğu bilinmektedir. Yoğun bakım hastalarının sayıca ciddi bir kısmı sepsisten kaybedilmektedir. Son yıllarda agresif tedavi uygulamaları ve invaziv girişimlerin artması nedeniyle sepsis insidansı ve mortalitesinde artış meydana gelmektedir (14). Sepsis, modern tıbbın tanı ve tedavideki gelişmelerine rağmen hâlen günümüzde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. ABD’de her yıl yaklaşık olarak 500.000 yeni olgu bildirilmekte olup, kaba mortalite oranı %35’tir (4). Popülasyona göre değişimle birlikte sepsiste mortalite oranları çeşitli yayınlarda %20-80 arasındadır. Fransa’da 22 merkezde yapılan bir çalışmada septik şok hastalarında mortalite oranı %60,1 olarak bildirilmiştir. 28 yoğun bakım ünitesinde yapılan 1 yıllık kohort çalışmasında septik şok hastalarında hastane kökenli enfeksiyonu olan grupta hastane içi mortalite hızı %66’ya kadar çıkmaktadır (15). Ülkemizde sepsisle ilgili yeterli veri olmamakla birlikte 1983-1989 yılları arasındaki 7 yıllık periyotta sepsis mortalitesi %45 olarak saptanmıştır (4). Sepsisin erken dönemindeki non-spesifik sonuçlar gereksiz veya gecikmiş antibiyotik kullanımına sebebiyet vermektedir. Ağır sepsis hastalarına uygun antibiyotik başlamada gecikilen her saatte mortalite %9 artmaktadır (111). Bizim çalışmamızdaki mortalite oranı ise %30 olarak saptanmış olup güncel sepsis verileri ile örtüşmektedir.

Sepsisin tanınabilmesi, uygun tedavinin zamanında başlanabilmesi ve olası kötü prognoza dair işaretlerin kanıtlanmış güvenilir testlerle ortaya konulabilmesi için kullanışlı, duyarlı ve özgül bir biyobelirteç ihtiyacı mevcuttur. Günümüzde hasta

takibinde kullanılan rutin parametreler sepsis, ciddi sepsis, septik şok gibi klinik tabloların erken tanısı ve tedavi sürecindeki izlemde yetersiz kalabilmektedirler.

Bilinmektedir ki sepsis SSS dahil tüm sistemleri etkileyebilen bir karmaşık enfeksiyon hastalığı ve klinik bir sendromdur. SSS etkilenmesinin işaretleri olarak kabul edilen beynin glikoz metabolizmasında bir enzim dimeri olan NSE (95, 96) ve hücre içi bir kalsiyum bağlayıcı protein dimeri olan S-100 β (104, 105) güncel çalışmalardaki popülerliğini muhafaza etmektedir. Sepsisli hastalarda olası SSS hasarlarını belirleyebilecek ve kötü prognoza dair erken dönemde klinisyene fikir verebilecek bir biyobelirteç arayışı çalışmamızın hedefi olarak belirlenmiştir.

Hasta grubunun genel özelliklerine bakıldığında yaş ortalamasının vaka grubunda 71 olduğu görülmüştür. Nguyen ve ark.'nın 2006 yılında Belçika'da yoğun bakım ünitesinde 170 sepsisli hasta üzerindeki çalışmasında yaş ortalaması 66 olarak saptanmıştır (112). Bir diğer çalışmada ise sepsis tanılı 21 hasta üzerinde S-100 β düzeyleri araştırılmış ve bu çalışmada da yaş ortalaması 72 olarak saptanmıştır (113). Özellikle geriatric hasta grubunda multisistemik kronik hastaların sık görülmesi ve bu hastalıkların akut alevlenmelerinde multidisipliner profesyonel bir yaklaşım sunabilen Acil Tıp bilimine duyulan ihtiyaç bu geriatric hasta grubunu acil servislere bilhassa yönlendirmektedir. Tüm acil servislerin ortak sorunu olan bu durum çalışmamızdaki hasta grubunun yaş ortalamasının bu şekilde yüksek oluşunu açıklayabilir. Bir enfeksiyon odağının sepsise ve devamında şoka ilerlemesinde kronik ek hastalıkların ve akut alevlenmelerin rolü büyüktür. Kronik böbrek yetmezliği zemininde bir akut böbrek yetmezliği, eşlik eden kontrolsüz diyabetes mellitus, akut alevlenmeler içeren kronik akciğer hastalıkları ve beraberinde kardiyak disfonksiyonların varlığı sepsis hastalarında prognozu kötüleştirir. Sıklıkla karşılaşılan komorbid hastalıklar genellikle geriatric grupta görülmektedir ve bu durum çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması yüksekliğinin bir nedeni olarak görülebilir.

Hasta grubuna ait demografik özelliklerden bir diğeri ise cinsiyet dağılımıdır. Çalışmamıza dâhil ettiğimiz sepsis hastalarının yarısından fazlası erkeklerden oluşmaktadır. Yao ve ark.'nın sepsisli hastalarda ensefalopati şiddetini araştırdığı çalışmasına dâhil ettiği sepsis hastalarının yarısından fazlasının erkek olduğu görülmektedir (114). Ayrıca literatürde genel olarak sepsisin kadınlara oranla

erkeklerde daha sık görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur (4, 115-117). Çalışmamızda elde edilen cinsiyet dağılımı verileri literatürde yer alan çalışmaların verileri ile benzerlik göstermektedir.

NSE ve S-100 β düzeylerinin SSS hasarlarında artış gösterip göstermediğini araştıran çalışmalar mevcuttur. Derwall ve ark.'nın 2009 yılında Almanya'da yaptığı bir çalışmada hipotermiye bağlı kardiyak arrest hastalarında SSS hasarı ile S-100 β düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır (118). Piazza ve ark.'nın 2007 yılında İtalya'da yaptığı bir çalışmada ise ensefalopati sepsis hastalarında S-100 β düzeyleri yüksek iken ensefalopatinin şiddeti ile S-100 β düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (113). Weigand ve ark. yaptıkları çalışmada, yoğun bakımda sepsisli hastalarda NSE düzeylerinin klinik gidişi ön görmede kullanılabileceğini ve yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu göstermiştir (119). Yao ve ark.'nın 2014 yılında Çin'de yaptığı bir çalışmada sepsis ilişkili ensefalopati 112 hastada S-100 β 'nin NSE'ye göre prognozu belirlemede daha iyi bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (114). Nguyen ve ark. 2006 yılında Belçika'da yoğun bakım ünitesinde takip edilen 170 ciddi sepsis ve septik şok tanılı hasta ile bir çalışma yapmış ve NSE ile S-100 β düzeylerini beyin hasarı ile ilişkili olarak saptamıştır (112). Angela ve ark.'nın Amerika'da 2008 yılında yaptığı bir çalışmada YBÜ'de takip edilmekte olan sepsis tanılı çocuk hasta grubunda NSE ve S-100 β düzeylerinin nörolojik hasar ile ilişkili olduğunu göstermiştir (120).

Çalışmamızda sepsisli hastalarda S100 β düzeyleri kontrol grubuna kıyasla düşük saptanmıştır. Vaka grubundaki hastaların sepsisin klinik formlarına göre ayrı ayrı değerlendirilmemiş olması ve çalışmaya dâhil edilen sepsis hastalarında nörolojik hasarı gösteren septik ensefalopati bulunmayışı, S-100 β düzeylerini doğrudan etkilememiş ve buna bağlı olarak sepsis hastalarında S-100 β düzeyleri düşük çıkmış olabilir. Yao ve ark.'nın yapmış bulunduğu çalışmada 112 sepsis hastası alınmış ve septik ensefalopati tanısı alan 48 hasta için bakılan NSE ve S-100 β düzeylerinde anlamlı yükseklik görülmüş. Bizim çalışmamızda ise hastalar septik ensefalopati şeklinde gruplandırılmadan The ACCP ve SCCM uzlaşısı raporuna göre sepsis kabul edilen tüm hastalar tek grupta değerlendirilmiş olup çalışmamızın vaka grubuna ait hastalarda NSE ve S-100 β düzeylerinin düşük olmasını buna bağlamaktayız.

Nguyen ve ark.'nın yaptığı çalışmaya dahil ettiği sepsis hastalarının GKS, beyin kontrastlı tomografisi ve MRG tetkikleriyle kanıtlanmış SSS hasarı olanlarında NSE ve S-100 β düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuştur ve sepsis ile septik şoklu hastalarda ensefalopatiyi ve kötü prognozu tahmin etmede NSE ve S-100 β biyobelirteçlerinin kullanılabilir olduğunu iddia etmektedirler (112). Bizim çalışmamızda ise 6 aylık izlemde sepsis hastalarında mortalite oranı %30 olarak saptanmıştır. İzlem süresi boyunca eksitus olan ve olmayan grup arasında NSE ve S-100 β düzeyleri açısından bir ilişki saptanamamıştır. Bu sonucun, SSS hasarı olup olmadığına bakılmaksızın sepsis tanısı alan tüm hastaların vaka grubuna alınmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışmamızda sepsis hastalarının albümin düzeyleri ile S-100 β arasında sınırda olmak üzere istatistiksel anlamlı bir ilişki mevcuttur. 2009 yılında Hamed ve ark.'nın Mısır'da yaptığı benzer bir çalışmaya göre septik ensefalopati hastalarında S-100 β düzeyleri yüksek olup serum ve BOS albümin düzeyleri ile ilişkilidir; ayrıca albümin düzeyleri sepsiste bozulmuş kan beyin bariyeri bütünlüğünün kaybına işaret etmektedir (121). Çalışmamızdaki vaka grubu hastalarında amilaz düzeyi ile S-100 β arasında sınırda bir istatistiksel anlamlılık mevcuttur. Diğer laboratuvar testleri (BFT, elektrolit düzeyleri, KCFT, INR, kan gazı parametreleri ve kardiyak belirteçler) ile NSE ve S-100 β arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Sepsis, şiddetine göre değişik klinik formlarda görülebilir. Periferik dilatasyon ve yetersiz kardiyak dolum nedeniyle bozulan periferik dokuların perfüzyonu kliniğin şoka ilerlemesine katkıda bulunur. Ciddi sepsis ve septik şok, eşlik eden organ disfonksiyonu ve DİK durumunda oldukça kötü prognoza sahiptir ve mortalite oranı diğer formlara göre son derece yüksektir. Damariçi sıvı ve vazokonstrüktör tedaviye yanıt alınabilen ya da alınamayan formları olsa da hipotansiyon ve ilişkili olarak taşikardi sıklıkla görülür (20). Bizim çalışmamızda nabız ve sistolik TA değerleri 6 aylık izlemde eksitus olmuş vaka grubunda eksitus olmamış gruba göre anlamlı farklılık içermektedir. Sistolik TA değerleri anlamlı düşük, nabız değerleri ise anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Bu veriler sepsisin literatür verileri ile benzerlik göstermektedir.

Hastaların renal fonksiyonları kreatinin düzeylerinin ölçümü ile değerlendirilmeye çalışılmış ve kreatinin değeri 1,5 mg/dL ve üzerinde olan hastaların NSE ve S-100 β düzeylerinin kreatinin değeri 1,5 mg/dL'nin altında olanlara göre farklı olup olmadığına bakılmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Kreatinin klirensinin düşük olduğu renal tutulum olgularında protein yapıda olan enzim ve moleküllerin atılımı güçleştiği için serum konsantrasyonlarında artış olması beklenebilir. Örneğin troponin molekülünün KBY hastalarında akut koroner sendrom harici yükselebileceği iyi bilinmektedir (122). S-100 β 'nin eliminasyonunun böbrek kanalıyla olduğu da bilinmektedir (123). Sepsisin klinik formunun giderek ağırlaştığı MODS'da hem renal tutulum sonrası yetmezlik görülebileceği buna bağlı olarak NSE ve S-100 β seviyelerinin artabileceği, hem de eş zamanlı septik ensefalopati kaynaklı olarak NSE ve S-100 β serum seviyelerinin artabileceği sorusu akla gelmektedir. Bizim çalışmamızda bu konuda anlamlı bir farklılık görülmemiştir fakat daha kesin bilgiler için kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Sepsisle ilgili klasik nörolojik tablo septik ensefalopati olup SSS'nin reversibl disfonksiyonu olarak bilinmektedir. Ajitasyon ve iritabiliteden stupor, komaya kadar değişen klinik şekillerde görülebilmektedir. Sprung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada septik ensefalopati septik hastaların %50'den fazlasında meydana gelmiştir (124). Ebersoldt ve arkadaşları ise sepsis ile ilişkili deliryumu yeniden değerlendirdiğinde prevalansının %9-71 arasında değiştiğini rapor etmiştir (125). Çalışmamızda değerlendirmeye alınan sepsisli hastalarda medyan GKS değeri 15 ve takipte eksitus olmuş hastaların başvuru anındaki medyan GKS değeri ise 15 olarak saptanmıştır. Nguyen ve ark. sepsis veya septik şoklu 170 erişkin hastada yaptıkları çalışmada hastaların %53'de NSE'da artış ve bu markerlarda artışın mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlar, NSE ve GKS ile ilişki göstermediğini belirtmişlerdir (112). Yao ve ark.'nın çalışmasında septik ensefalopatisi olan ve olmayan sepsis hastalarında NSE ve S-100 β düzeylerinin ilişkisine bakılmış; iki biyobelirtecin de, S-100 β daha iyi olmak üzere, septik ensefalopatisi olanlarda anlamlı olarak yüksek çıktığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada septik ensefalopatisi olan hastalarda GKS değerleri ile NSE ve S-100 β düzeyleri kıyaslanmış, S-100 β daha iyi olmak üzere, iki biyobelirtecin de GKS değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (114). Bizim çalışmamızda ise GKS değerleri

ile NSE ve S-100 β düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Septik ensefalopatili hastaları ayrıca gruplandırmamış ve sepsis tanısı almış olan tüm hastaları birlikte incelemiş olmamızın bu sonucu doğurmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SINIRLILIKLAR

Çalışmamızdaki sınırlamaların başında hastalardan alınan venöz kan örneklerinin zamanlaması gelmektedir. Acil servise başvurarak sınırlı bir süredeki takibin ardından sepsis tanısı alan hastalarda eş zamanlı olarak çalışmaya yönelik kan numuneleri alındığı için NSE ve S-100 β değerleri henüz anlamlı yükselmemiş olabilir. Belki de hastalardan izlem süresinin ilk 3 gününde belirlenmiş bir zamanda alınacak kan numunelerinden daha başarılı sonuçlar elde edilebilir. Çalışmamızda izlediğimiz yöntemin bu şekilde olmasının nedeni hastaların acil serviste uzun süreli gözlemlenmeden yataklı bir servise, kritik bakıma veya yoğun bakım servisine yatırılması ya da bir başka merkeze transfer edilmesidir.

Çalışmamızdaki bir diğer sınırlayıcı nokta ise çalışmaya dâhil edilen hastaların sayısıdır. Daha fazla sayıda hastanın dâhil edilebileceği bir çalışmada daha sağlıklı sonuçlara erişilmesi beklenebilir. Çalışmaya alınacak hasta sayısını arttırmak için çalışma çok merkezli olarak yapılabilir. Bu sayede daha çok hastaya erişim sağlanabilecektir.

Çalışmamızda NSE ve S-100 β biyobelirteçleri venöz kan örneklerinde araştırılmıştır. Bu değerler BOS örneklemelerinde çalışıldığında sonuçlar daha farklı olabilecektir.

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz sepsisli hastalarda ek hastalıklar (KKY, KAH, KBY, DM, Astım, KOAH) olması klinik ve sonuç değişkenliklerine sebebiyet verebilmektedir.

7. SONUÇLAR

Çalışmamızda acil servise başvuran ve sepsis tanısı alan hastalarda NSE ve S-100 β düzeyleri araştırılmıştır. Çalışmamız hasta grubu ve incelenen değerler göz önüne alındığında sepsis ile NSE ve S-100 β ilişkisini araştıran nadir çalışmalardandır. Acil servise başvurusunda sepsis tanısı olarak çalışmaya dâhil edilen hastalarda NSE ve S-100 β düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak düşük saptanmıştır. 6 aylık izlemde eksitus olan ve olmayan hastalarda NSE ve S-100 β düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. S-100 β düzeyleri ile WBC değerleri arasında pozitif yönlü ve S-100 β düzeyleri ile albümin değerleri arasında negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Sepsis tanısı olarak 6 aylık takipte eksitus olmuş hastalarda GKS değerleri ile NSE ve S-100 β düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışma, mortalite oranı son derece yüksek olan sepsis klinik sendromunda Sepsis ile NSE ve S-100 β ilişkisini daha doğru ortaya koymak üzere çalışmamızdaki sınırlılıkların da giderildiği daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(16):1546-54.
2. Azapagasi E, Alehan F, Saygi S, Bayraktar N, Yazici AC. Serum concentrations of neuron-specific enolase in pediatric migraine. *Turk J Pediatr*. 2012;54(2):150-5.
3. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Front Neurol*. 2012;3:144.
4. Kurt C. Sepsis ile İlişkili Tanımlar, Epidemiyoloji, İnsidans ve Klinik. *Güncel Bilgiler Işığında Sepsis Sempozyumu: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu; 2006.*
5. Song TJ, Choi YC, Lee KY, Kim WJ. Serum and cerebrospinal fluid neuron-specific enolase for diagnosis of tuberculous meningitis. *Yonsei Med J*. 2012;53(6):1068-72.
6. Jonsson H, Johnsson P, Alling C, Westaby S, Blomquist S. Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(6):1639-44.
7. Beer C, Blacker D, Bynevelt M, Hankey GJ, Puddey IB. Systemic markers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2010;7:71.
8. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Critical care clinics*. 2009;25(1):83-101, viii.
9. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive care medicine*. 2006;32(12):2077.
10. Thurston AJ. Of blood, inflammation and gunshot wounds: the history of the control of sepsis. *The Australian and New Zealand journal of surgery*. 2000;70(12):855-61.
11. Baron RM, Baron MJ, Perrella MA. Pathobiology of sepsis: are we still asking the same questions? *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2006;34(2):129-34.

12. Francoeur JR. Joseph Lister: surgeon scientist (1827-1912). *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research*. 2000;13(3):129-32.
13. Beutler B, Rietschel ET. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nature reviews Immunology*. 2003;3(2):169-76.
14. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Critical care clinics*. 2000;16(2):179-92.
15. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive care medicine*. 2002;28(2):108-21.
16. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive care medicine*. 2000;26 Suppl 1:S64-74.
17. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Critical care*. 2006;10(2):R42.
18. Yalcin AN, Hayran M, Unal S. Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish university hospital. *Journal of chemotherapy*. 1997;9(6):411-4.
19. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992;101(6):1481-3.
20. Kılıçaslan İ. Septik Şok. In: Çete Y, Denizbaşı A, Çevik AA, Oktay C, Atilla R, editors. *Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı Bir Çalışma Klavuzu*. İstanbul/Türkiye: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.; 2013. p. 1003-15.
21. Llewelyn M, Cohen J, International Sepsis F. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive care medicine*. 2001;27 Suppl 1:S10-32.
22. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA*. 1997;278(3):234-40.
23. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273(2):117-23.

24. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*. 1995;274(12):968-74.
25. Janeway CA, Jr. Presidential Address to The American Association of Immunologists. The road less traveled by: the role of innate immunity in the adaptive immune response. *J Immunol*. 1998;161(2):539-44.
26. el-Samalouti VT, Hamann L, Flad HD, Ulmer AJ. The biology of endotoxin. *Methods Mol Biol*. 2000;145:287-309.
27. Wang JE, Jorgensen PF, Almlof M, Thiemermann C, Foster SJ, Aasen AO, et al. Peptidoglycan and lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* induce tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 (IL-6), and IL-10 production in both T cells and monocytes in a human whole blood model. *Infect Immun*. 2000;68(7):3965-70.
28. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420(6917):885-91.
29. Eaves-Pyles T, Murthy K, Liaudet L, Virag L, Ross G, Soriano FG, et al. Flagellin, a novel mediator of *Salmonella*-induced epithelial activation and systemic inflammation: I kappa B alpha degradation, induction of nitric oxide synthase, induction of proinflammatory mediators, and cardiovascular dysfunction. *J Immunol*. 2001;166(2):1248-60.
30. Herwald H, Morgelin M, Olsen A, Rhen M, Dahlback B, Muller-Esterl W, et al. Activation of the contact-phase system on bacterial surfaces--a clue to serious complications in infectious diseases. *Nat Med*. 1998;4(3):298-302.
31. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*. 1990;249(4975):1431-3.
32. Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, Link S, Hahn A, Glauser MP, et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis*. 1995;171(3):639-44.
33. Leturcq DJ, Moriarty AM, Talbott G, Winn RK, Martin TR, Ulevitch RJ. Antibodies against CD14 protect primates from endotoxin-induced shock. *J Clin Invest*. 1996;98(7):1533-8.

34. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature*. 2000;406(6797):782-7.
35. Vasselon T, Detmers PA. Toll receptors: a central element in innate immune responses. *Infect Immun*. 2002;70(3):1033-41.
36. Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, Sanjo H, Takada H, Ogawa T, et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity*. 1999;11(4):443-51.
37. Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science*. 1999;285(5425):248-51.
38. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999;341(8):586-92.
39. Karaali R, Tabak F. Klinik Fizyopatoloji, Sepsis Patogenezi. *Klinik Gelişim*. 2009;22(3):71-6.
40. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med*. 2001;345(6):408-16.
41. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999;27(7):1230-51.
42. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Schmiege RE, Jr., Hui JJ, Chang KC, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol*. 2001;166(11):6952-63.
43. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Chang KC, Cobb JP, Buchman TG, et al. Prevention of lymphocyte cell death in sepsis improves survival in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(25):14541-6.
44. Docke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med*. 1997;3(6):678-81.
45. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2001;345(8):588-95.

46. Lynn WA. Sepsis. Armstrong D, Cohen J, eds Infectious Diseases. London: Mosby; 2004. p. 613-27.
47. Munford RS. Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock, in Principles and Practice of Infectious Diseases. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds Principles and Practise of Infectious Diseases. Newyork: Churchill Livingstone; 2005. p. 906-26.
48. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Guven M, Kelestimur F, Tutuu A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. Critical care. 2002;6(3):251-9.
49. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. J Clin Pathol. 2004;57(9):950-5.
50. Gearhart MM, Parbhoo SK. Hyperglycemia in the critically ill patient. AACN Clin Issues. 2006;17(1):50-5.
51. Franson TR, Hierholzer WJ, Jr., LaBrecque DR. Frequency and characteristics of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. Rev Infect Dis. 1985;7(1):1-9.
52. Bick RL. Dissemine intravascular coagulation. Med Clin North Am. 1994;78:511-43.
53. Arslan H, Gurdoğan K. Yoğun bakım unitelerinde gözlenen hastane enfeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 1999;3:165-70.
54. Yosunkaya A, Tuncer S, Reisli R, Uzun S, Okesli S. Reanimasyon ünitemizde 1999- 2000 yılları arası gözlenen hastane enfeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 2002;6:92-7.
55. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992;101(6):1644-55.
56. Alp E, Doğanay M. Sepsis: Tanımlar. In: Arman D, Uzun O, editors. İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Dizisi 7: Sepsis ve Tedavisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004. p. 9-17.
57. Yorgancı K, Sayek İ. Sepsis ve ilgili tanımlamalar. Yoğun Bakım Dergisi. 2005;5(2):75-9.

58. Meisner M. Procalcitonin (PCT). A New, Innovative Infection Parameter. Biochemical and Clinical Aspects. 3 ed. Stuttgart: Thieme; 2000.
59. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000;49 Suppl 1:S57-61.
60. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol.* 1998;15(2):202-9.
61. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(8):679-87; quiz 88.
62. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1605-8.
63. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta.* 2005;351(1-2):17-29.
64. Povoia P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J.* 2005;25(5):804-12.
65. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis.* 1983;5(1):35-53.
66. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med.* 1991;115(6):457-69.
67. Doğanay M. Sepsis: yeni tanımlar ve patogenezi. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji dergisi.* 1996;1(3).
68. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. *Ann Intern Med.* 1989;110(1):9-16.
69. Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis.* 1992;15(5):866-73.
70. Aygen B, Kayabas U, Guven M, Doğanay M, Sumerkan B, Yıldız O. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Üniteleri nozokomiyal enfeksiyonları

surveyansı:epidemioloji, risk faktorleri ve prognozu etkileyen faktörler. Yoğun Bakım Dergisi. 2001;1:122-30.

71. Aygen E, Aygen B, Sehmen E, Başbuğ M, Doğanay M. Genital kaynaklı sepsis: 40 olgunun değerlendirilmesi. MN Klinik Bilimler. 1996;2:134-7.

72. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. Intensive care medicine. 2001;27 Suppl 1:S3-9.

73. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med. 2004;32(11 Suppl):S495-512.

74. Doğanay M, Alp E. Sepsis. In: Topcu A, Soyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2008. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008. p. 877-97.

75. Watanakunakorn C. A general survey of antibiotic treatment of staphylococcal septicaemia and endocarditis. Scand J Infect Dis Suppl. 1983;41:151-7.

76. Hoge CW, Adams J, Buchanan B, Sears SD. Enterococcal bacteremia: to treat or not to treat, a reappraisal. Rev Infect Dis. 1991;13(4):600-5.

77. Fontana R, Canepari P, Lleo MM, Satta G. Mechanisms of resistance of enterococci to beta-lactam antibiotics. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1990;9(2):103-5.

78. Doğanay M. Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003. p. 473-88.

79. Kalager T, Solberg CO. Treatment of anaerobic septicemia. Scand J Infect Dis Suppl. 1985;46:96-100.

80. Finegold SM. Mechanisms of resistance in anaerobes and new developments in testing. Diagn Microbiol Infect Dis. 1989;12(4 Suppl):117S-20S.

81. Trzeciak S, Dellinger RP. Other supportive therapies in sepsis: an evidence-based review. Crit Care Med. 2004;32(11 Suppl):S571-7.

82. Doğanay M. Sepsis. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 621-36.

83. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008;36(1):296-327.

84. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med.* 1999;27(1):200-10.
85. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270(24):2957-63.
86. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008;36(6):1937-49.
87. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354(5):449-61.
88. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH, et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med.* 2003;31(3):834-40.
89. Fourrier F. Recombinant human activated protein C in the treatment of severe sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32(11 Suppl):S534-41.
90. Cariou A, Vinsonneau C, Dhainaut JF. Adjunctive therapies in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32(11 Suppl):S562-70.
91. Wright D. Erişkin ve çocuklarda kafa travması. In: Tintinalli J, Stabczynski J, Cline M, editors. *Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı Bir Çalışma Klavuzu.* İstanbul/Türkiye: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.; 2013. p. 1692-9.
92. Zappe AC, Uludag K, Oeltermann A, Ugurbil K, Logothetis NK. The influence of moderate hypercapnia on neural activity in the anesthetized nonhuman primate. *Cereb Cortex.* 2008;18(11):2666-73.
93. Casmiro M, Maitan S, De Pasquale F, Cova V, Scarpa E, Vignatelli L, et al. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population. *Eur J Neurol.* 2005;12(5):369-74.
94. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, et al. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med.* 2013;13(1):24-57.

95. Johnsson P, Blomquist S, Luhrs C, Malmkvist G, Alling C, Solem JO, et al. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(3):750-4.
96. Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci.* 1987;10:269-95.
97. Bilgin E, Dizdar Y, Serilmez M, Soydinc HO, Yasasever CT, Duranyildiz D, et al. For which cancer types can neuron-specific enolase be clinically helpful in Turkish patients? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(4):2541-4.
98. Sung HJ, Cho JY. Biomarkers for the lung cancer diagnosis and their advances in proteomics. *BMB Rep.* 2008;41(9):615-25.
99. Usui A, Kato K, Murase M, Hotta T, Tanaka M, Takeuchi E, et al. Neural tissue-related proteins (NSE, G0 alpha, 28-kDa calbindin-D, S100b and CK-BB) in serum and cerebrospinal fluid after cardiac arrest. *J Neurol Sci.* 1994;123(1-2):134-9.
100. Karkela J, Bock E, Kaukinen S. CSF and serum brain-specific creatine kinase isoenzyme (CK-BB), neuron-specific enolase (NSE) and neural cell adhesion molecule (NCAM) as prognostic markers for hypoxic brain injury after cardiac arrest in man. *J Neurol Sci.* 1993;116(1):100-9.
101. Johnsson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996;10(1):120-6.
102. Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1793(6):1008-22.
103. Tubaro C, Arcuri C, Giambanco I, Donato R. S100B in myoblasts regulates the transition from activation to quiescence and from quiescence to activation and reduces apoptosis. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(5):1092-104.
104. Calcagnile O, Uden L, Uden J. Clinical validation of S100B use in management of mild head injury. *BMC Emerg Med.* 2012;12:13.
105. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech.* 2003;60(6):540-51.
106. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001;33(7):637-68.

107. Czeiter E, Mondello S, Kovacs N, Sandor J, Gabrielli A, Schmid K, et al. Brain injury biomarkers may improve the predictive power of the IMPACT outcome calculator. *J Neurotrauma*. 2012;29(9):1770-8.
108. Marginean IC, Stanca DM, Vacaras V, Soritau O, Margiean M, Muresanu DF. Plasmatic markers in hemorrhagic stroke. *J Med Life*. 2011;4(2):148-50.
109. Mahler SV, Smith RJ, Moorman DE, Sartor GC, Aston-Jones G. Multiple roles for orexin/hypocretin in addiction. *Prog Brain Res*. 2012;198:79-121.
110. Kacinski M, Budziszewska B, Lason W, Zajac A, Skowronek-Bala B, Leskiewicz M, et al. Level of S100B protein, neuron specific enolase, orexin A, adiponectin and insulin-like growth factor in serum of pediatric patients suffering from sleep disorders with or without epilepsy. *Pharmacol Rep*. 2012;64(6):1427-33.
111. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, Cayuela A, Jimenez R, Barroso S, et al. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Critical care*. 2006;10(4):R111.
112. 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(7):1967-74.
113. Piazza O, Russo E, Cotena S, Esposito G, Tufano R. Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis. *Br J Anaesth*. 2007;99(4):518-21.
114. Yao B, Zhang LN, Ai YH, Liu ZY, Huang L. Serum S100beta 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(7):1263-9.
115. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):939-59, viii-ix.
116. Naglie R. Neonatology. In: Gornella T, Cunningham M, Eyal F, Zenk K, editors. *Infectious diseases*. New York: Lange Medical Books Mc Graw-Hill; 1999. p. 408440.

117. İskit TA, Altıntaş NDÖ. Sepsis Tanısı. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2005;5(2):85-91.
118. Derwall M, Stoppe C, Brucken D, Rossaint R, Fries M. Changes in S-100 protein serum levels in survivors of out-of-hospital cardiac arrest treated with mild therapeutic hypothermia: a prospective, observational study. *Critical care*. 2009;13(2):R58.
119. Weigand MA, Volkmann M, Schmidt H, Martin E, Bohrer H, Bardenheuer HJ. Neuron-specific enolase as a marker of fatal outcome in patients with severe sepsis or septic shock. *Anesthesiology*. 2000;92(3):905-7.
120. Hsu AA, Fenton K, Weinstein S, Carpenter J, Dalton H, Bell MJ. Neurological injury markers in children with septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(3):245-51.
121. Hamed SA, Hamed EA, Abdella MM. Septic encephalopathy: relationship to serum and cerebrospinal fluid levels of adhesion molecules, lipid peroxides and S-100B protein. *Neuropediatrics*. 2009;40(2):66-72.
122. deFilippi C, Seliger SL, Kelley W, Duh SH, Hise M, Christenson RH, et al. Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2012;58(9):1342-51.
123. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke*. 1998;29(11):2363-6.
124. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, Schein RM, Wilson MF, Sheagren JN, et al. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit Care Med*. 1990;18(8):801-6.
125. Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive care medicine*. 2007;33(6):941-50.

9. EKLER

Ek 1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Sepsisli Hastalarda Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve S-100 β Belirteçlerinin Araştırılması”dır.

Bu araştırmanın amacı sepsisli hastalarda santral sinir sistemi üzerindeki olası olumsuz etkilerin değerlendirilmesinde Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve S-100 β biyobelirteçlerinin yararlı olup olmayacağını araştırmaktır. Bu araştırmada sizden alınan venöz kan örneğinde Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve S-100 β düzeyleri de incelenecektir. Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 12 (oniki) ay olup araştırmada yer alan gönüllülerin sayısı 65 hasta ve 65 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 130’tur.

Bu araştırmada sizin için alınan kan örneğinin yeterli gelmemesi gibi riskler söz konusu olabilir ancak sizin için beklenen yararlar arasında venöz kanınızdaki Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve S-100 β düzeylerinizin merkezi sinir sisteminizdeki olası hasarların belirlenmesinde kullanılacak bir parametre geliştirilmesine yardımcı olmanız ve tıp bilimine ışık tutmanız olacaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için +90 505 306 0672 no.lu telefondan Ar.Gör.Dr. Behiç Volkan BOZ’a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır (yapılacaksa ödeme miktarı yazılmalıdır); ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (kurum/kuruluş) tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan gerekleri yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız nedeni ile sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılacaktır.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Behiç Volkan BOZ

Görevi: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Doktor

Adresi: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı 81620 Konuralp/DÜZCE

Telefon: +90 505 306 0672

E-posta: bvolkanboz@duzce.edu.tr

Tarih ve İmza:

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme
tanığının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Ek 2. Hasta takip formu



HASTA TAKİP FORMU

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Ar. Gör. Dr. Behiç Volkan BOZ
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı

Hasta Takip No

“Sepsisli Hastalarda Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve S-100 β Belirteçlerinin Araştırılması”

Hastanın Adı:				ACİL SERVİSE BAŞVURU ŞİKÂYESİ / HİKÂYESİ					
Yaşı:									
Cinsiyeti: Erkek / Kadın									
Arşiv No:									
Giriş Tarihi / Saati: ___/___/___ :___									
Telefon:									
T.A.	___ / ___	KULLANDIĞI İLAÇLAR		ÖZGEÇMİŞ / SOYGEÇMİŞ					
S.S.									
Ateş									
Nabız									
SpO ₂									
K.Ş.									
GKS	E								
FİZİK MUAYENE (patolojik bulgular)				LABORATUVAR					
Genel Durumu	İyi	Orta	Kötü	Üre	Ca	WBC			
Bilinç Durumu	Açık	Kapalı		BUN	Mg	NEU			
				Kr.	P	HGB			
				Na	CK	HTC			
				K	CKMB	PLT			
				Cl	Trpn-I				
				ALT	pH				
				AST	pO ₂				
				GGT	pCO ₂				
				ALP	COHb				
				LDH	HCO ₃				
				Amlz.	SO ₂				
				Lpaz.	Laktat				
				D.bil.	PT				
				İ.bil.	APTT				
				D-dm	INR				
CRP	BNP								
ACİL SERVİS TAKİBİ VE SONUCU				NSE					
				S-100 β					

Ek 3. Etik kurul onayı



T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : 26379996 / 161

18.12/2013

KONU : 18.12.2013 Tarih ve 23 Sayılı Kurul Kararı

Sayın: Doç. Dr. Ayhan SARITAŞ
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Sorumlu Araştırmacılığını yapmış olduğunuz “**Sepsisli Hastalarda Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve S-100 β Belirteçlerinin Araştırılması**” isimli **Ar.Gör.Dr.Behiç Volkan BOZ**'un tez çalışması Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun **18/12/2013** tarih ve **23** sayılı kararı ile başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesi etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Yrd. Doç.Dr. Halil KARA
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanı

