

**TC.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**SEPSİS VE SEPTİK ŞOKLU HASTALARDA TAU PROTEİN VE BEYİN HASARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

Dr. Bengü DAŞDİBİ

Trabzon - 2010

**TC.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**SEPSİS VE SEPTİK ŞOKLU HASTALARDA TAU PROTEİN VE BEYİN HASARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

Dr. Bengü DAŞDİBİ

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ**

Trabzon - 2010

TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmamdaki katkıları nedeniyle tez danıŐmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ'ye; Acil Tıp Anabilim dalı baŐkanı sayın Doç.Dr. Abdülkadir GÜNDÜZ'e, Biyokimya Anabilimdalı araŐtırma görevlisi sayın Ahmet MENTEŐE'ye, acil servisimizin fedakar çalıŐanlarına ve özellikle benden destek ve anlayıŐlarını esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Bengü DAŞDİBİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanımlamalar	3
2.1.1. Sepsis.....	4
2.1.1.1. İnsidans	4
2.1.1.2. Etiyoloji	5
2.1.1.3. Patogenez.....	6
2.1.1.4. Sepsis Kliniği.....	7
2.1.2. Sepsis İlişkili Ensefalopati	9
2.2. Tanı	11
2.3. Mortalite	13
2.4. Tedavi	14
2.4.1. Erken Hedefe Yönelik Tedavi (EHYT)	15
2.4.2. Sıvı Resüsitasyonu	15
2.4.3. Vazopressörler.....	17
2.4.4. İnotropik Tedavi.....	18
2.4.5. Kortikosteroidler	18
2.4.6. Antibiyotik Tedavisi.....	19
2.4.7. Kaynak Kontrolü	22
2.4.8. Recombinant Human Activated Protein C (rhAPC)	23
2.4.9. Kan Ürünü Verilmesi	23
2.4.10. Glukoz Kontrolü.....	24
2.4.11. Renal Replasman Tedavisi	24
2.4.12. HCO ₃ Tedavisi.....	24

2.4.13. Derin Ven Trombozu Proflaksisi	25
2.4.14. Stres Ülser Proflaksisi	25
2.4.15. Seçici Sindirim Yolu Dekontaminasyonu	26
2.4.16. Düşük Tidal Volumlu Mekanik Ventilasyon	26
2.5. Tau Proteini	26
2.6. Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme (SOFA) Skoru	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
7. ÖZET	50
8. SUMMARY	53
9. KAYNAKLAR.....	56

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Sepsis İçin Risk Faktörleri.....	6
Tablo 2. Sepsiste Klinik Belirti ve Bulgular.....	8
Tablo 3. Ağır Sepsiste Organ Yetmezlikleri.....	9
Tablo 4. Glasgow Koma Skalası (GKS).....	10
Tablo 5. Bazı Durumlar İçin Saptanmış Prokalsitonin (PCT) Değerleri ve Sepsis Tanısında Önerilen PCT Değerleri.....	13
Tablo 6. Sepsiste Prognozu Etkileyen Faktörler.....	14
Tablo 7. Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme (SOFA) Skoru.....	29
Tablo 8. Glasgow Outcome Skoru (GOS).....	32
Tablo 9. Çalışmadan Çıkarılan Hastaların Hariç Tutulma Nedenleri.....	33
Tablo 10. Çalışmaya Alınan Hastaların Yaş, Cinsiyet, Önceki Hastalıkları, Diğer Klinik ve Demografik Özellikleri, Tanıları.....	34
Tablo 11. Hastaların Takip Edildiği Servisler ve Dağılımı.....	35
Tablo 12. Kan Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar, Sayı ve Dağılım Yüzdeleri.....	36
Tablo 13. Hastalardan Kan Kültürü Dışında Alınan Kültür Materyalleri.....	36
Tablo 14. Hastalardan Alınan Diğer Kültürlerde Üreyen Mikroorganizmalar.....	36
Tablo 15. Hastaların Prokalsitonin Değerlerine Göre Sınıflaması.....	37
Tablo 16. SİE Gelişme Durumuna Göre Gruplandırılan Hastalarda Elde Edilen Ortalama Tau Protein Seviyeleri.....	38
Tablo 17. SİE Gelişimi ile Serum Tau Protein Seviyeleri Arasındaki Korelasyon.....	38
Tablo 18. Birinci Gün SOFA Skoru İle Serum Tau Seviyeleri Arasındaki Korelasyon Derecesi.....	39
Tablo 19. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Glaskow Outcome Skoruna (GOS) Göre Prognoz Tayini.....	40

KISALTMALAR

ACCP / SCCM	: American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference
ACTH	: Adrenocorticotropic hormon
APACHE II	: Acute physiology and chronic health evaluation II
ARDS	: Erişkin solunum yetmezliği sendromu
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CRH	: Corticotrophin releasing hormon
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
CVP	: Santral venöz basınç
DİC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DVT	: Derin ven trombozu
EEG	: Elektroensefalografi
EHYT	: Erken hedefe yönelik tedavi
GKS	: Glasgow koma skalası
GOS	: Glasgow outcome skoru
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MAP	: Ortalama arteriyel basınç
MODS	: Multipl organ disfonksiyonu sendromu
MRI	: Magnetic resonance imaging
MRSA	: Meticilin resistance Staphylococcus Aureus
NNIS	: National Nosocomial Infections Survey

NSE	: Nöron spesifik enolaz
PCT	: Prokalsitonin
PCWB	: Pulmoner kapiller wedge basıncı
rh APC	: Recombinant human activated protein C
ScvO₂	: Santral venöz O ₂ saturasyonu
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
ŞİE	: Sepsis ilişkili ensefalopati
SOFA	: Ardışık organ yetersizliği değerlendirme skoru
SSS	: Santral sinir sistemi
SvO₂	: Karışık santral venöz oksijen saturasyonu
USG	: Ultrasonografi
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

SİE beynin sepsise bağı olarak diffüz veya multifokal disfonksiyonu olarak tanımlanır. Direkt beyin infeksiyonunun klinik veya laboratuvar kanıtı olmaksızın infeksiyona sistemik inflamatuvar cevabın bir komponentidir (1).

Sepsisin neden olduğu ensefalopati septik hastaların %50'den fazlasında meydana gelir ve daha yüksek hastane mortalitesiyle ilişkilidir (2).

SİE tanısı hala çoğunlukla GKS üzerine dayanır. GKS serebral disfonksiyonu değerlendirmede yaygın olarak kullanıldığı halde sıklıkla güvenilir değildir çünkü çoğu septik hastalar nörolojik kötüleşme olmadan önce sedatize edilip mekanik ventilatöre alınmıştır. Ayrıca sedatize olmayan septik hastalarda bu skala asidoz, ateş veya hiperkapni ile agreeve olabilir ve kötü skorlar daima fatal sonuçlar ile ilişkili değildir (2).

EEG, CT veya MR gibi görüntüleme yöntemleri beyin disfonksiyonunu değerlendirebilir, fakat sedatize hastalarda günlük tekrarlanımları zordur. Ayrıca nörolojik bulguları değişmeden kalan hastalarda çoğunlukla uygulanamaz, hatta uygulanımları zararlıdır. Kontrast ürünleri renal fonksiyonları kötüleştirebilir ayrıca tüm hastaların radyoloji departmanına güvenli transportu her zaman mümkün olmayabilir (2).

SİE değerlendirilmesinde kolay ulaşılabilir, etkin ve kullanışlı biyokimyasal belirteçler oldukça yararlı olabilir. Bunlardan Tau proteini, aksonların mikrotübül yapısında bulunur (3). Tau protein hücresel mikrotübüllerin normal içeriği olup, aksonal mikrotübüllerin stabilitesinin devamlılığı ve hızlı aksonal transport için önemlidir (4).

Travmatik beyin yaralanması sonrası nörona lokalize intrasellüler Tau proteolitik olarak yıkılır, BOS ve seruma geçişi artar (5).

Güncel bir makale serum Tau protein seviyesinin orta ve şiddetli travmatik beyin yaralanması sonrası intrakranial hasar ve sonucu önceden tespit ettiğini göstermiştir (6). Bununla birlikte güncel bir biyokimyasal belirteç olan serum Tau proteininin sepsis/SİE hastalarında klinik rolü henüz bilinmemektedir.

Bu çalışmada SİE hastalarının değerlendirmesinde serum Tau protein seviyesinin beyin hasarı ve ensefalopati gelişimini yansıtıp-yansıtmadığı, SİE tanısında GKS'na ek yardımcı bir tetkik olarak kullanılıp-kullanılmayacağı, SİE hastalarında mortalite ve morbidite ile ilişkisi ve SOFA skoru ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlamalar

Sepsis ve ilgili sendromlar gerek mortalite ve morbiditeyi artırmaları, gerekse ciddi bir mali yük getirmeleri nedeniyle önemli sağlık sorunlarıdır. Üzerinde yapılan çok sayıda araştırmaya karşın sepsis için son yıllara dek tanımlamada karışıklık yaşanmıştır. Bu karmaşayı önlemek için 1992 yılında Society of Clinical Care Medicine Consensus Conference (ACCP/SCCM) toplantısında sepsis ve ilgili terimlere aşağıdaki ortak tanımlamalar getirilmiştir (7).

İnfeksiyon: Mikroorganizmanın varlığına ya da bunların normalde steril olan konak dokusuna invazyonuna karşı oluşan inflamatuvar yanıtla karakterize bir mikrobiyal fenomendir.

Bakteriyemi: Kanda canlı bakterinin bulunması durumudur.

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS): Aşağıdaki ciddi klinik bulguların iki yada daha fazlasıyla kendini gösteren sistemik inflamatuvar yanıttır.

- Vücut ısısı: 38 derece üstü ya da 36 derece altı
- Kalp hızı: 90 atım/dk üstü
- Solunum sayısı: 20/dk üstü ya da PaCO₂: 32 mmHg altı
- Beyaz küre sayısı: 12.000 hücre/mm³ üstü, 4000 hücre/mm³ altı ya da %10 üstü

immatür hücre formlarının görülmesi

Sepsis: İnfeksiyona sistemik yanıttır. SIRS kriterlerinin infeksiyon sonucu ortaya çıkmasıyla karakterizedir.

Ciddi Sepsis: Birlikte organ disfonksiyonu, dolaşım yetmezliği ya da hipotansiyonun bulunduğu sepsis durumudur.

Septik Şok: Uygun sıvı replasmanına karşın hipotansiyon ve şokun gözleendiği sepsis tablosudur.

Multipl organ yetmezliği (MODS): Sepsis, septik şok ile birlikte bozulmuş organ fonksiyonu, erişkin solunum yetmezliği sendromu (ARDS), böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve yaygın damar içi pıhtılaşma (dissemine intravasküler koagülasyon-DIC) gibi klinik durumların bulunmasıdır (7).

Sepsis ilişkili ensefalopati (SİE): Santral sinir sisteminin direkt infeksiyonunun klinik veya laboratuvar kanıtı olmaksızın infeksiyona sistemik cevabın neden olduğu diffüz serebral disfonksiyondur (1).

2.1.1. Sepsis

2.1.1.1. İnsidans

Amerikada her yıl acil servise sepsis, ciddi sepsis veya septik şoklu 700000 üzeri hasta başvurur (8).

Ciddi sepsisin insidansı giderek artmaktadır ve Amerikada yıllık artışın %1.5 olduğu tahmin edilmektedir. İnsidansın artmasının nedenleri yaşlı populasyon, artan antimikrobiyal resistans, solid organ transplantasyonunda artıştan kaynaklanan sık immünsüprese durum, daha efektif kemoterapi, HIV/AIDS hastalarının sağ kalım süresinin uzaması olarak sayılabilir (9).

Ciddi sepsisin artan insidansından dolayı sepsisli hastalarda mortalite artmıştır ve mortalitenin %20-50 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (9).

Sepsis bildirimi zorunlu bir hastalık olmadığından, gerçek sıklığı konusunda kesin rakamlar söylemek mümkün değildir. Ancak sepsis oluşumunda konak ve çevresel faktörler etkili olduğundan sıklığı hasta popülasyonları arasında farklılık göstermektedir. Ülkemizde toplum kökenli sepsis insidansı konusunda yeterli veri bulunmamakla birlikte, yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) nozokomiyal bakteriyemi/sepsis insidansı %7.6-15.8 arasında bildirilmektedir (10).

Hastane kaynaklı sepsisler gittikçe artan sıklıkta görülmektedir. Sepsis görülme sıklığı hastaneden hastaneye değişmektedir (11).

2.1.1.2. Etiyoloji

Sepsis etyolojisinde en sık rastlanan etkenler gram negatif ve gram pozitif bakterilerdir. Bunun yanı sıra virus ve mantarlar sepsise neden olabilmektedir (12).

National Nosocomial Infections Survey (NNIS) hastanelerinden elde edilen verilere göre 1970 yıllarında sepsisin en sık karşılaşılan etkeni gram negatif bakterilerken, 1980' li yıllarda gram pozitif bakterilere doğru bir kayma olmuştur (13). Son on yıl içinde gram negatif bakterilere bağlı sepsis, gram pozitif bakteri sepsislerinden biraz daha yüksek oranda görülmekte ve mantar infeksiyonları da önemli bir sepsis nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (14).

Gram negatif sepsisin en sık kaynaklandığı bölgeler genitoüriner sistem, abdominal ve solunum sistemi infeksiyonlarıdır. Gram pozitif sepsisler ise deri, yara yeri ve intravenöz kateter infeksiyonlarından köken almaktadır (15).

Sepsiste etken olarak karşımıza sıklıkla Escherichia coli, Klebsiella ve Enterobacter türleri gibi gram negatif bakteriler ve Staphylococcus, Streptococcus ve Pneumococcus türleri gibi gram pozitif bakteriler çıkmaktadır (15). Ayrıca intrabdominal ve jinekolojik enfeksiyonlar yapabilen Bacteriodes türleri ve nekrotizan fasiitis nedeni olan Clostridium türleri de sepsise neden olmaktadır (12).

Hastalarda sepsis gelişimine zemin hazırlayan bazı etkenler vardır. Bunlar arasında primer ya da bilinmeyen nedenler yanında kateter kullanımı, YBÜ’de yatış olması ve buradaki kalış süresi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, bağışık sistemini baskılayan hastalıklar sayılabilir (16-18).

Sepsis için risk oluşturan bu etkenler özet olarak Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1. Sepsis İçin Risk Faktörleri (19)

Konağa Ait Faktörler	Tedaviye Ait Faktörler
Altta yatan öldürücü hastalık	Yoğun bakım ünitesinde tedavi
İleri yaş	İnvaziv damar kataterleri
Siroz	Fazla miktarda parenteral mayi veya kan ve kan ürünlerinin verilmesi
Diabetes mellitus	Hemodiyaliz
Kronik böbrek yetmezliği	Diğer invaziv kateter ve enstrumantasyonlar (üriner katater ve enstrumantasyon, entübasyon, endotrakeal tüp, mekanik ventilatör)
Granülositopeni	Büyük cerrahi girişimler
Geniş travma ve yanıklar	
Kortikosteroid ve diğer immünosupresif tedavi	
Lokal enfeksiyonlar	

2.1.1.3. Patogenez

Patogenez açısından sepsis; basit olarak bakteriyel komponentlerin bazılarının dolaşıma salınmasıyla başlayan ve konağın buna yanıt olarak salgılattığı maddelerin etkisiyle oluşan endotel hasarı, hemodinamik değişiklikler ve bunların insan vücudunda oluşturduğu değişiklikler olarak özetlenebilir (20).

2.1.1.4. Sepsis Kliniği

Sepsiste bulgular; açıklanamayan taşikardi, takipne, sıvı tedavisine zaman zaman dirençli olabilen hipotansiyon, periferik vazodilatasyon belirtileri, ateş veya hipotermi, hipoperfüzyon belirtileri ile birlikte olan şok hali ve mental durum değişiklikleri olarak kliniğe yansır. Taşikardi sepsiste çok sıktır ve yokluğu tanıda şüphe oluşturmamalıdır. Bu bulgu, volüm eksikliği, azalmış kardiyak kontraktilite ve vazodilatasyona yanıt olarak perfüzyonu sürdürmek için bir kompanzasyon mekanizmasıdır (21). Sıklıkla çok faktörlü olmakla beraber takipne ilk gözlenen klinik belirtidir. Nedeni akciğerlerin en sık rastlanan enfeksiyon alanlarından biri olması ve metabolik asidozun kompanzasyon mekanizmasıdır (21).

Sepsisin erken tanınmasında belirgin kriterler ortaya koymak için yapılan araştırmada ortalama arter basıncının düşüklüğü ve yüksek ateşin bağımsız olarak sepsiste tanıya yardımcı klinik bulgular olduğu söylenmiştir (22).

Hemodinamik ölçümlerde hemen daima sistemik vasküler dirençte düşme ve erken dönemde artmış kardiyak debi ile karşılaşılırken, ilerleyen dönemde hipodinamik faz gelişimi kardiyak performansı kötü yönde etkilemekte ve kardiyak debi azalmaktadır. Erken dönemde sıklıkla gözlenen taşikardi debinin değişmemesine yol açsa bile, kardiyak performansın daha net göstergesi olan atım volümünde azalma gözlenmektedir. Sepsiste myokardiyal disfonksiyon gelişimi kardiyak performansın zamanla bozulmasına ve kompanze edilemeyen bir hal almasına yol açmaktadır (23-25).

Ciddi sepsis ve septik şokun hemodinamik görüntüsü başlangıçta hipovolemik, kardiyojenik ve dağılım şokunun bileşenleri ile karakterizedir. Erken dönemde kapiller kaçağın ve venöz kapasitenin artması kalbe venöz dönüşte azalmayla sonuçlanır. Konak yanıtı sonucu sitokinlerin salıverilmesi direkt miyokard depresyonuna yol açmaktadır.

Vazopressörlere dirençli arteriyal hipotansiyon (sistolik kan basıncı 90 mmHg altı, ortalama arter basıncı 60 mmHg altı) sıklıkla gözlenir (26).

Septik hastalarda kalp debisi normal, düşük ya da yüksek olarak bulunabilir. Normal ya da yüksek düzeyler oksijen sunumunu ve kan basıncını normal düzeylerde sürdürebilmek için gerekirken, asıl önemli nokta perfüzyon basıncının yeterliliğidir. Birçok organ kendini korumak için otoregülasyon mekanizmasına sahip ise de bu mekanizma her zaman sepsisteki dolaşım bozukluklarının kompanzasyonuna yetmeyebilir. Bu da vazodilatasyonla birlikte kalp debisi yüksek bir hastada kan basıncının yükseltilmesine neden gerek olduğunu açıklamaktadır (27).

Sepsiste görülen klinik belirti ve bulgular Tablo 2’de, ağır sepsiste görülen organ yetmezlikleri ise Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 2. Sepsiste Klinik Belirti ve Bulgular (28)

Ateş veya hipotermi	Kanama
Üşüme ve titreme	Trombositopeni
Hiperventilasyon	Lökositoz veya lökopeni
Taşikardi	Organ yetmezliğine bağlı bulgular
Şuur değişikliği	Akciğer : ARDS
Hipotansiyon	Böbrek : Oligüri, anüri, asidoz
Deri lezyonları	Karaciğer : Sarılık
	Kalp : Yetmezlik

Tablo 3. Ağır Sepsiste Organ Yetmezlikleri (29)

Sistem	Organ Fonksiyon Bozukluğu/Klinik Bulgular
Kardiyak	Miyokard kasılmasında azalma
Vasküler	Düz kasların kasılması Damar geçirgenliğinde artma Vazodilatasyon Endotel hasarı kan akımında anormallik
Hematolojik	Trombosit agregasyonu Lökosit degranülasyonu Lökosit adezyonu DIC
Pulmoner	ARDS Vazokonstrüksiyon Hipoksemi
Hepatik	Sarılık Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik
Renal	Oligüri Azotemi Akut tübüler nekroz Asidoz Proteinüri
Gastrointestinal	Adinamik ileus Diyare Gastrointestinal kanama
Nöronal	Şuur değişikliği

2.1.2. Sepsis İlişkili Ensefalopati

Sepsis ilişkili ensefalopati (SİE) sepsise bağlı olarak beynin diffüz veya multifokal disfonksiyonu olarak tanımlanır. Direkt beyin infeksiyonunun klinik veya laboratuvar kanıtı olmaksızın bir infeksiyona sistemik inflamatuvar cevabın bir komponentidir. Mental durumda akut değişiklik beyin hipoperfüzyonun işaretleri arasındadır ve ciddi sepsis ve septik şokun bir göstergesidir. Fakat SİE'nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Hipoperfüzyonun yanısıra beyin üzerine endotoksinlerin etkileri, aminoasit profillerinde değişiklikler, vücutta meydana gelen metabolik değişiklikler ve beyin metabolizmasındaki değişiklikler olası sebepler olarak değerlendirilmiştir (1).

Literatür incelendiğinde değişik hayvan modellerinde sepsisin oluşumundan sonra erken dönemde histolojik olarak beyin hasarı ortaya çıkar (2). Sepsis ve septik şoktan ölen hastalarda otopsi sonuçlarında iskemik ve hemorajik beyin lezyonları tanımlanmıştır (2).

Sepsis ilişkili ensefalopati geri dönüşümlü olarak düşünülmeyle birlikte, ciddi sepsis sonrası hayatta kalanlarda sıklıkla uzun kalıcı veya geri dönüşsüz kognitif ve hareketsetel sekellere sahip olmaları bu görüşü desteklememektedir. Ayrıca önemli bir nokta ise SİE'nin, sepsis hastalarında artan mortalite oranları ile ilişkili olmasıdır (1).

SİE, septik hastaların %50'den fazlasında meydana gelir ve yoğun bakım ünitesinde en yaygın metabolik ensefalopatidir. SİE tanısı hala çoğunlukla Glaskow Koma Skoru (GKS) temelinde koyulmaktadır (Tablo 4). Direkt beyin infeksiyonunun klinik veya laboratuvar kanıtı olmaksızın GKS düşük olan hastalar SİE olarak değerlendirilir. Sedatize olmayan septik hastalarda bu skala asidoz, ateş, hiperkapni ile agreve olabilir ve kötü skorlar daima fatal sonuç ile ilişkili değildir. Ayrıca çoğu septik hastalar nörolojik kötüleşme olmadan önce sedatize edilip mekanik ventilatöre alınmıştır. Bu nedenlerden dolayı GKS serebral disfonksiyonu değerlendirmede yaygın olarak kullanıldığı halde sıklıkla güvenilir değildir (2).

Tablo 4. Glasgow Koma Skalası (GKS)

Göz açma		Verbal Yanıt		Motor Yanıt	
Spontan	4	Oryante	5	Emirlere uyuyor	6
Sözel uyaran ile açıyor	3	Konfüze	4	Ağrıya lokalize	5
Ağrılı uranran ile açıyor	2	Uygunsuz sözler	3	Ağrıdan kaçıyor	4
Açmıyor	1	Anlaşılmaz sesler	2	Ağrıya flexör	3
		Yanıtız	1	Ağrıya extansör	2
				Motor yanıt yok	1

2.2. Tanı

Sepsis tanısında antibiyotik tedavisinde önemli bir gecikmeye sebep olmazsa antibiyotik tedavisi başlanılmadan önce uygun kültürler elde edilmelidir. En az iki kan kültürü antibiyotik tedavisi öncesi alınmalıdır. İdrar, beyin omurilik sıvısı (BOS), yaralar, solunumsal sekresyonlar veya diğer vücut sıvılarının kültürleri de antibiyotik tedavisinde önemli gecikmeye sebep olmayacak şekilde tedavi öncesi alınmalıdır. 48 saatten uzun süre damar yolu olan hastalarda en az bir kan kültürü her bir vasküler yolun lümeni içinden alınmalıdır. Periferal olarak alınan kan kültürleri ve kateter bulunan vasküler yoldan alınan kan kültürleri önemlidir. Her iki kültürde aynı organizma bulunursa sepsise sebep olan organizma olasılığı yüksektir. Ek olarak kateter bulunan vasküler yoldan alınan kültür, periferal kan kültüründen daha erken pozitif olursa infeksiyon kökeni büyük olasılıkla damar yoludur (30).

Kan kültürü alınırken bölgesel kontaminasyonu önlemek için özen gösterilmelidir. Yanlış alınan kültürlerin hasta faturasını %20-39 oranında arttırdığı bildirilmiştir (31).

Veriler kan kültürü alımı için ortak bir protokol oluşturulmasını zorunlu kılmıştır. Buna göre kan kültürü alımı için bölge önce sabunlu su ile yıkanmalı, steril suyla durulandıktan sonra %1-2 arası iyot yada povidone iyot uygulanmalı ve kuruması beklenmeli, daha sonra %70 lik alkolle bölge temizlenmelidir (31-33).

Kan alımı doğrudan damardan şırıngayla olmalıdır, kataterden kan alımı uygun değildir. Katater dışında kan alım bölgesi olmayan küçük bebeklerde ilk 0.3 cc, diğer hastalarda 1 cc kan dışarı atılmalıdır (31).

Genel olarak kan kültürü hastanın ateşinin yükselmeye başlamasından yarım ya da bir saat önce alınmalıdır. Bu dönem kanda bakteri sayısının en yüksek olduğu dönemdir (31-33).

Alınacak kan miktarı açısından çeşitli görüşler vardır. Erişkinlerden 10-30 cc arası kan alınması uygundur. Şişe başına 10 cc den az kan alınması yalancı negatif sonuçlar vermektedir (31). Yenidoğan ve çocuklarda ise 1-5 cc arası kan yeterlidir (31).

Bununla birlikte, kan kültürü sepsis için kullanılan tanı kriterlerinden biri olmakla beraber düşük duyarlılığı (%25-42) nedeniyle değerini yitirmektedir (34).

Solunum yolu sekresyonlarının kültürleri ventilatör ilişkili pnömoninin tanısı için tavsiye edilir. Gram boyama özellikle solunum yolu örnekleri için yararlı olabilir (30). Sepsisli hastalarda infeksiyonun tanısı için biyomarkerların potansiyel rolü belirsiz kalmıştır. Bununla birlikte prokalsitonin (PCT) seviyesi sıklıkla yararlıdır (30).

PCT normalde insan kanında az miktarda bulunan bir proteindir. Normal bireylerde düzeyi 0.5 ng/ml nin altındadır (35-37). Lokal infeksiyonlarda normal düzeyde bulunan PCT, sistemik infeksiyonlarda yükselir (35). PCT, kolonizasyon ve viral infeksiyonlarda normal değerlere sahiptir (38). Ateşin tek semptom olduğu ve infeksiyon ve diğer ateş nedenlerinin birbirinden ayıramadığı nütropenik hastalarda PCT, sepsisin tanısında anlamlı bulunmuştur (39). Prokalsitoninin sepsisteki değerlerine yaklaştığı tek durumun ciddi yanıklar ve ısı şoku olduğu söylenmektedir (38).

Yapılan değişik çalışmalarda PCT'nin ciddi sepsiste duyarlılık ve özgüllüğü araştırılmış ve erişkinlerde %60-96 arası duyarlı, %79-86 arası özgül olduğu bulunmuştur (40,41).

Bazı özel durumlarda saptanabilecek ve sepsis tanısında önerilen PCT değerleri ise Tablo 5'de sunulmuştur.

Ek olarak infeksiyonun olası kökenini doğrulamada zamanında görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Bununla birlikte gerekli invaziv prosedürler veya YBÜ'den dışarı

transportta bazı hastalar çok unstabil olabilir. Yatak başı ultrasonografi (USG) bu durumlarda yararlıdır. Kar-zarar oranına göre uygun kararlar verilmelidir (30).

Tablo 5. Bazı Durumlar İçin Saptanmış Prokalsitonin (PCT) Değerleri ve Sepsis Tanısında Önerilen PCT Değerleri (35-37)

Hasta Grupları	PCT (ng/ml)
Normal olgular	0.5 altı
Kronik inflamatuvar olgular ve otoimmün hastalıklar	0.5 altı
Viral infeksiyonlar	0.5 altı
Hafif ya da ciddi lokalize bakteriyel infeksiyonlar	0.5 altı
Politravma, yanık	0.5-2
Ciddi bakteriyel infeksiyonlar, sepsis	2 üzeri (10-100)

0.5 ng/ml altı: Normal (Sepsisin ilk 6 saatinde PCT değeri normal olabilir, klinik tablo sepsis ile uyumlu ise 6-24 saat sonra tekrarı önerilir.)

0.5-2 ng/ml: Olası Sepsis (Hasta klinik olarak izlenmelidir. 6-24 saat içinde PCT tekrarı önerilir.)

2-10 ng/ml: Olası Ağır Sepsis

10 ng/ml ve üzeri: Olası Septik Şok

2.3. Mortalite

Sepsis, YBÜ ve toplumda ölümün majör sebeplerindendir. YBÜ'ne alınan hastaların %11-15' i sepsise sahiptir veya ciddi sepsis gelişir ve bu hastalar için mortalite oranı %30-60 arasında değişir. Amerikada her yıl ciddi sepsisten 215.000 kişi ölür (42).

Mortalite oranı yaş, şokun meydana gelmesi, etken organizma, giriş yolu, ilk tedavinin gecikmesi ve erken ampirik antibiotik tedavisinin yeterliliği, yoğun bakım organizasyona bağlıdır (43).

Sepsiste prognozu etkileyen faktörler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Beyin hasarlı ciddi sepsis ve otonom sinir sisteminin yaralanması YBÜ'de erken mortaliteye büyük olasılıkla neden olurken; geç mortalite ise sepsisin rekürrensi, yoğun bakım ünitesinde yatış sırasında sepsisle ilişkili organ yetmezliği gelişimi veya tedavinin

kesilmesiyle oluşur (2). Ek olarak SİE gelişen hastalarda hastane mortalitesi daha yüksek tespit edilmiştir (44).

Tablo 6. Sepsiste Prognozu Etkileyen Faktörler (19)

Altta yatan hastalıklar
Nötropeni
Hipogammaglobülinemi
Diabet
Alkolizm
Böbrek yetmezliği
Solunum yetmezliği
Tedavi başladığında enfeksiyona bağlı komplikasyonların gelişmiş olması
Bakteriyeminin şiddeti (polimikrobiyal bakteriyemi)
İnfeksiyon kaynağı
İnfeksiyonun geliştiği yer (nozokomial)
Hastanın yattığı servis (yoğun bakım ünitesi)
Antibiyotik tedavisinin uygunluğu
Tedavinin başlamasına kadar geçen zaman
Yaş

2.4. Tedavi

Optimal sıvı yönetimi, kaynak kontrolü, sepsisin sebebinin tedavisinin amaçlanması ve erken uygun antibiotik tedavisi sepsis hastasının başarılı tedavisi için anahtardır. Yoğun bakım şartlarında sıkı monitorizasyon çok önemlidir. Steroidlerin rolü sınırlıdır. Sepsise cevapta altta yatan mekanizmanın giderek daha fazla anlaşılması çeşitli yeni ilaçların denenmesine yol açmıştır. Test edilen tüm ilaçlardan, sadece drotrecogin alpha (aktive protein C) tek çalışmada survide etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte ciddi sepsiste yeni ilaç kullanımı, steroidler ve sıkı glukoz kontrolü için insülin kullanımı tartışılmaktadır (43).

2.4.1. Erken Hedefe Yönelik Tedavi (EHYT)

Erken hedefe yönelik tedavi (EHYT) yaklaşımında hemodinamik optimizasyon amaçlanmaktadır (45). Acil servise başvuran ağır sepsis ve septik şok hastalarında ilk 6 saatte normal fizyolojik parametrelerin hedeflenmesi ve santral venöz basıncın (CVP) 8-12 mmHg, ortalama arter basıncı (MAP) > 65 mmHg, idrar çıkışı > 0.5 mL kg⁻¹ sa⁻¹, laktat: < 2 mmol L⁻¹, karışık santral venöz oksijen saturasyonu (SvO₂) $> \% 70$ olacak şekilde tedavi yaklaşımlarının mortaliteyi $\% 16.5$ oranında azalttığı belirlenmiştir (46).

Bu yaklaşımda ilk 6 saat içinde tedavinin amacı, MAB ≥ 65 mm Hg (sıvı + vazokonstriktör ile), idrar miktarı ≥ 0.5 mL kg⁻¹ sa⁻¹, ScvO₂ (santral venöz O₂ saturasyonu) veya SvO₂ $\geq 70\%$ parametrelerine ulaşmaktır. İlk 6 saatte sıvı resüsitasyonu ile bu hedefe erişilemezse; santral ven basıncı 8-12 mmHg arasında olmasına rağmen, santral ven oksijen saturasyonu $\% 70$ 'in altında kalırsa; hematokrit ≥ 30 % olana kadar eritrosit transfüzyonu ve/veya Dobutamin (maksimum 20 µg kg⁻¹ dk⁻¹) infüzyonu önerilmektedir (46).

EHYT yaklaşımının klinikte uygulanmasının sonuçları son bir-iki yılda değerlendirilmiştir. Klinik uygulamada belirteçlerin çok iyi olduğunu söyleyen çok çalışma yayınlanmıştır (47,48).

2.4.2. Sıvı Resüsitasyonu

Resüsitasyonun ilk altı saati içinde sepsisin neden olduğu hipoperfüzyonun azaltılması ile uygulanan sıvı resüsitasyonunun hedefleri;

- Santral venöz basıncın (CVP): 8-12 mmHg
- Ortalama arteryel basıncın (MAP): 65 mmHg ve üstü

- Santral venöz (superior vena cava) O₂ saturasyonunun: %70 ve üstü
- Mixed venöz O₂ saturasyonunun: %65 ve üstü tutulmasıdır.

EHYT randomize, kontrollü, tek merkezli çalışmada septik şoklu acil serviste olan hastalar için surviyi düzelttiği gösterilmiştir (30).

CVP ölçümü günümüzde sıvı resüsitasyonu için en kolay uygulanabilen belirteçtir. Mekanik ventile veya önceden azalmış ventriküler kompliyansı bilinen hastalarda daha yüksek hedef CVP (12-15 mmHg) tavsiye edilir. Benzer düşünce artan abdominal basınç veya diyastolik disfonksiyon durumlarında gerekli olabilir. Septik hastalarda taşikardinin sebebi multifaktöriyel olabilir, sıvı resüsitasyonu ile eleve kalp hızında azalma sıklıkla düzelen intravasküler dolumu gösterir (30).

Sıvı resüsitasyonunda hem kolloidler hem de kristalloidler kullanılabilir. Albumin verilmesi kristalloid kadar eşit etkili ve güvenlidir. Yoğun bakım hastalarında yapılan metaanalizlerde kristalloid ve kolloid sıvı resüsitasyonu arasında fark kanıtlanmamıştır. Kristalloidler için volum dağılımı kolloidlerden çok daha fazladır, kristalloidlerle resüsitasyonda aynı etkiyi yapmak için daha fazla sıvı gereklidir ve daha fazla ödeme yol açar. Fakat kristalloidler kolloidlere göre çok daha ucuzdur (30).

Septik hastalarda sıvı yüklemesi tekniği kullanılır ve sıvı yüklemesine hemodinamik düzelme sağlanıncaya ve düzenli sürdürülebilene kadar devam edilir. Hipovolemiden şüphelenilen hastalarda en az 1000 cc kristalloid veya 300-500 cc/30 dakika kolloid ile başlanması önerilir. Sepsisin neden olduğu doku hipoperfüzyonu belirgin olan hastalarda daha hızlı ve daha fazla miktarda sıvı gerekli olabilir. Hemodinamik düzelme olmaksızın kardiyak dolum basınçları arttığı zaman sıvı alım oranı azaltılmalıdır (30).

Sıvı yüklenmesi basit sıvı alımından net olarak ayrılmalıdır. Bu teknik fazla miktarda sıvının pulmoner ödem gelişiminden kaçınılması ve hastanın cevabını sıkı

monitorizasyonla takip ederek kısıtlı zamanda verilmesidir. Ciddi sepsisli hastalarda intravasküler volum defisitinin derecesi değişir. Venodilatasyon ve devam eden kapiller kaçak, çoğu hastalarda yönetimin ilk 24 saati içinde devamlı agresif sıvı resüsitasyonunu gerektirir. Alınan sıvı tipik olarak çıkan miktardan daha yüksektir ve alım/çıkım bu zaman periyodu süresince gerekli sıvı resüsitasyonuna karar vermede yararlı değildir (30).

2.4.3. Vazopressörler

Yeterli sıvı resüsitasyonu septik şoklu hastaların hemodinamik yönetiminin temelidir ve ideal olarak vazopressör ve inotropoların kullanılmasından önce yapılmalıdır, fakat ciddi şoklu hastalarda vazopressörlerin erken kullanımı sıklıkla gereklidir. Devam eden sıvı resüsitasyonu ile düzelme olduğu zaman vazopressörler kesilmelidir (30).

Sepsisli hastalarda ortalama arteriyel basıncın (MAP) 65mmHg ve üstü sürdürülmesi önerilir. MAP 65 mmHg'nın altında olduğu zaman vasküler yataktaki çeşitli otonöregülasyon mekanizmaları kaybedilir. Bu nedenle vazopressör desteği sıklıkla gereklidir (49,50).

Altta yatan komorbiditeler de en uygun MAP hedefinde göz önüne alınmalıdır. Örneğin ciddi kontrolsüz hipertansiyonlu bir hastada MAP 65 mmHg olması çok düşük bir değer olabilirken önceden normotansif bir gençte daha düşük MAP değeri yeterli olabilir (30).

Septik şokta hipotansiyonu düzeltmede ilk tercih vazopressör ajan Norepinefrin veya Dopamindir. Epinefrin, Phenylephrine veya Vasopressin septik şokta başlangıç vazopressör olarak verilmemelidir. Epinefrin septik şokta ilk seçilen alternatif ajandır, fakat Norepinefrin veya Dopamine göre tedavi cevabı daha kötüdür (30).

Dopamin primer olarak stroke volum ve kalp hızında artış yaparak ortalama arteriyel basınç ve kardiyak outputu artırır. Norepinefrin vazokonstriktif etkilerinden dolayı

ortalama arteriyel basıncı artırır. Dopamine ile karşılaştırıldığında stroke volumde daha az artma ve kalp hızında daha az değişiklik yapar. Her ikisi de sepsiste hipotansiyonu düzeltmede ilk tercih ilaç olarak kullanılabilir (30).

Vasopressinin düşük dozları diğer vazopressörlere dirençli hastalarda kan basıncını yükseltmede etkili olabilir (51). Terlipressin benzer etkilere sahiptir fakat etkisi uzun sürer (52). Vasopressinin daha yüksek dozları kardiyak, ekstremiteler uçları ve splanchnic iskemi ile birliktelik göstermiştir ve diğer vasopressörler başarısız olduğu zaman kullanılmalıdır (53).

2.4.4. İnotropik Tedavi

Kardiyak dolum basınçlarında artış ve düşük kardiyak outputta ve myokardiyal disfonksiyon düşünüldüğünde Dobutamin infüzyonunun verilmesi önerilir. Dobutamin yeterli sol ventriküler dolum basınçlı ve yeterli ortalama arteriyel basınç varlığında, ölçülen veya şüpheli düşük kardiyak outputlu hastalar için ilk tercih inotropudur. Sıvı resüsitasyonu sonrası hipotansif kalan septik hastalar düşük, normal veya artmış kardiyak outputa sahip olabilir. O yüzden kombine inotrop/vasopressör tedavi kardiyak output ölçülemezse tavsiye edilir (30).

2.4.5. Kortikosteroidler

Sepsisin fizyolojik yanıtında kortizol gibi stres hormonları artar. Bazı sepsisli hastalarda adrenocorticotrophic hormon (ACTH) veya corticotrophin releasing hormon (CRH) artışına yetersiz adrenal rezerv nedeniyle yeterli yanıt oluşmaz. Göreceli adrenal

yetmezlik adı verilen bu durum 250 µg ACTH verildikten bir saat sonra bakılan kan kortizol seviyelerinde ≤ 9 µg/dl'den az artış ile (stimulasyon testi) anlaşılabilir (54).

Göreceli adrenal yetmezlik, özellikle mekanik ventilasyon gerektiren sepsis hastalarında, %60-77 oranında tespit edilmiştir. Acil serviste ise vazopressörlere bağımlı, hemodinamik olarak unstabil hastalarda %19 oranında bu yetmezlik bulunmuştur. Göreceli adrenal yetmezlik yüksek mortalite, uzun süreli vazopressör ihtiyacı ile ilişkilidir. Bu nedenle uygun ve zamanında başlanan antibiyotik tedavisi ve erken hemodinamik resüsitasyona rağmen mekanik ventilatöre bağlı, organ yetmezliği olan ciddi sepsis/septik şoklu hastalara düşük doz steroid (50 mg hydrocortisone, iv, her altı saatte bir ve 9α-fludrocortisone 50µg, oral, günde birkez, yedi gün boyunca) verilmelidir (54).

Kortikosteroid tedavisine başlamadan önce stimulasyon testi ile eksiklik saptanmalı, ayrıca tedaviye yeterli cevap veren hastalarda steroid tedavisi sürdürülmelidir (54).

2.4.6. Antibiyotik Tedavisi

Sepsis ve septik şoklu hastaların yönetiminde vasküler yol elde etmek ve agresif sıvı resüsitasyonuna başlamak ilk önceliktir. Bununla birlikte antimikrobiyal ajanların hemen infüzyonu da öncelikle olmalıdır ve ek vasküler yol gerektirebilir (55,56). Septik şokun varlığında etkili antibiyotiklerin verilmesinde her saat gecikme mortalitede ölçülebilir artışla birliktelik gösterir (55).

Bazı antimikrobiyal ajanlar bolus verilmesinin avantajlarına sahipken, diğerleri uzun infüzyon gerektirir. Bu yüzden vasküler yol kısıtlıysa ve birçok farklı ajan gerekiyorsa, bolus ilaçları önerme avantajlı olabilir. Başlangıç ampirik anti-infektif tedavi bir veya daha fazla ilacı içermelidir. Tüm olası patojenlere karşı etkiye sahip olan ve sepsisin olası kaynağı içine yeterli konsantrasyonda penetre olabilen ilaçlar kullanılmalıdır (30).

Ampirik antibiyotiklerin seçimi birçok faktöre bağlıdır. İlaç intoleransı, altta yatan hastalık, klinik sendrom, toplum ve hastanede patojenlerin kolaylıkla etkilenen paternleri bu faktörlerdendir. Özellikle nütropenik hastalar için olası patojenlerin geniş aralığı vardır. Klinisyenler ampirik tedaviyi seçtikleri zaman bazı toplumlarda ve sağlık bakımı ile ilgili merkezlerde Oxacillin (Methicillin) resistan Staphylococcus aureus'un artan prevalansı ve virulansının farkında olmalıdır. İlk tedaviyi seçerken Candida'nın olası patojen olup-olmadığı da düşünülmelidir. Candidemi için risk faktörleri başlangıç tedavisi seçileceği zaman düşünülmelidir (30). Antimikrobiyal tedavinin ilk seçimi tüm olası patojenleri kapsamada yeterli genişlikte olmalıdır. İlk uygun antibiyotik tedavisinde başarısızlık artan morbidite ve mortalite ile koreledir (57). Ciddi sepsis veya septik şoklu hastalar sebep olan organizma ve bu organizmanın antibiyotik duyarlılığı tanımlanana kadar geniş spektrumlu tedaviyle tedavi edilir. Antibiyotiklerin kısıtlanması, antimikrobiyal resistans gelişimini azaltma veya maliyeti azaltmak için bu hasta popülasyonunda uygulanmaz (30).

Tüm hastalar her bir antimikrobiyalin tam yükleme dozunu almalıdır. Bununla birlikte bu hastalar sıklıkla anormal renal veya hepatik fonksiyona sahiptir ve agresif sıvı resüsitasyonundan kaynaklanan anormal volümlere sahip olabilir. İlaç serum konsantrasyonlarının monitorizasyonu yoğun bakım ortamında yararlı olabilir. Deneyimli hekim veya farmakoloğa maksimum etki ve minimum toksiteyi elde etmek için gerekli serum konsantrasyonunu belirlemede danışılmalıdır (58).

İnfeksiyon olasılıkla Staphylococcus Aureus kaynaklı ise meticilin resistance Staphylococcus Aureus'un (MRSA) artan prevalansı nedeniyle Vancomycin tavsiye edilir. Linezolid diğer tavsiye edilen ilaçtır, Vancomycin'den daha güçlü anti-MRSA etkisi vardır. İnfeksiyon olasılıkla Streptococcus pneumoniae ise Fluoroquinolone'lar tavsiye edilir. Fluoroquinolone resistans Streptococcus pneumoniae da ise ek olarak Vancomycin

önerilir. İnfeksiyon aerobik Gram (-) basil nedenliyse tek antibiyotik yetersiz olduğu için kombine tedavi önerilir. Kombine tedavide herhangi bir 3. kuşak Cephalosporin, Aminoglycoside, β laktam / β laktamaz inhibitörlü antibiyotik veya Fluoroquinolone'lar önerilir (54).

Bakteriyel menenjitlerde BOS'a iyi penetre olan Ceftriaxone veya Cefotaxime gibi ilaçlar, etken *Neisseria meningitidis* ve *Streptococcus pneumoniae* ise önerilir. Ayrıca ek olarak Cephalosporin resistans *Streptococcus pneumoniae*'lar için Vancomycin tavsiye edilir. Komplike idrar yolu infeksiyonunda *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterococcus spp* da düşünülerek antipseudomonal etkili, β laktam / β laktamaz inhibitörlü antibiyotik ve bir aminoglikozid önerilir. İntraabdominal infeksiyonlar Gram (-) bakteriler, anaeroblar veya *Enterococcus spp*'lardan kaynaklanır, bu nedenle aminoglikozitle beraber β laktam / β laktamaz inhibitörlü antibiyotik veya Carbapenem önerilir. Nekrotizan fasiiti içeren cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında *Streptococcus pyogenes* veya *Clostridia spp* etkindir. Clindamycin'e ek olarak Piperacillin/Tazobactam ve Vancomycin gibi geniş spektrumlu antibiyotikler önerilir. Özellikle MRSA nedeniyle (Clindamycin veya Macrolide dirençli) Vancomycin veya Linezolid ampirik tedaviye eklenebilir (54).

Antimikrobiyal rejim optimum etki, resistans gelişimini önleme, toksiteyi azaltma ve maliyeti azaltmada günlük olarak tekrar değerlendirilmelidir. Etken patojen tespit edilebilirse ampirik tedavi değiştirilmelidir. Antibiyotik miktarı ve tedavisinin süresini azaltma *Candida türleri*, *Clostridium difficile* veya Vancomycin resistans *Enterococcus faecium* gibi patojenik veya dirençli organizmalarla gelişecek süper-infeksiyon olasılığını azaltacaktır. Bununla birlikte bu durumlar infeksiyonun tedavisi için gerekli tedaviyi vermenin önünde olmamalıdır (30).

Ampirik olarak kullanılan kombine tedavinin süresi 3-5 günden fazla olmamalıdır. Bununla birlikte antibiyotik tedavinin süresi tipik olarak 7-10 gündür, daha uzun seyir zayıf klinik cevaba sahip, infeksiyonun kaynağı drene edilemeyen veya nötropeniye içeren immunolojik defisite sahip hastalarda uygun olabilir (30).

Noninfeksiyöz sebepten kaynaklanan mevcut klinik sendrom tespit edilirse antimikrobiyal tedavi hemen kesilmelidir. Kan kültürleri sepsis veya septik şoklu hastaların %50'den daha fazlasında negatif olacaktır. Böylece devam etme veya antimikrobiyal tedaviyi kesme, klinik karar ve klinik bilginin temeli üzerine yapılmalıdır (30).

2.4.7. Kaynak Kontrolü

İnfeksiyon kaynağı ilk altı saat içinde araştırılmalı, tanı koyulmalı veya mümkünse dışlanmalıdır. Sepsis ve septik şoklu tüm hastalar infeksiyonun kaynağının varlığı için değerlendirilir, kaynak kontrolü için apse veya infeksiyonun lokal odağı drene edilir, infekte nekrotik dokular debride edilir, olası infekte aletler çıkarılır veya devam eden mikrobiyal kontaminasyonun kaynağının kesin kontrolü yapılır (30).

Gerekli olduğu zaman etkili girişim en az zararlı yapılmalıdır. İntravasküler damar yolları sepsis ve septik şokun olası bir kaynağıdır, diğer vasküler yollar elde edildikten sonra hemen çıkarılır (30).

Sepsisin yönetiminde kaynak kontrolünün prensipleri şöyle özetlenebilir:

- İnfeksiyonun spesifik yerinin hızlı tanısı
- Apsenin spesifik olarak drenajı, infekte nekrotik dokuların debritleme
- Olası olarak infekte aletin çıkarılması
- Devam eden mikrobiyal kontaminasyonun kaynağının kesin kontrolü (59).

2.4.8. Recombinant Human Activated Protein C (rhAPC)

Sepsisin neden olduğu organ disfonksiyonlu erişkin hastalara kontrendikasyon yoksa rhAPC verilmesi önerilir. Mortalite riski düşük olan ciddi sepsisli erişkin hastalar ise rhAPC almamalıdır (30). APACHE II skoru 25 ve üzeri veya multipl organ yetmezliği olan hastalarda erişkinler için kullanımının mortaliteyi azaltması olasıdır. APACHE II skoru 20'nin altı, tek organ yetmezliği, mortalite riski düşük olan hastalarda yararlı değildir. APACHE II skoru 25'in altı, bir organdan daha fazla organda yetmezlik olan hastalardaki etkileri net değildir. Bu durumda organ yetmezliğinin sayısı ve mortalite riskinin klinik değerlendirilmesi kullanılabilir (60). Akılda tutulması gereken önemli bir nokta ise rhAPC'nin alımı ile kanama riski artar (60).

2.4.9. Kan Ürünü Verilmesi

Doku hipoperfüzyonu tespit edilmişse, hemoglobın 7 gr/dl altında olduğu zaman eritrosit süspansiyonu verilir. Septik şokun resüsitasyonunun ilk altı saati içinde hipoperfüzyonlu hastalarda hedef hematokrit %30 ve hedef hemoglobın 7-9 gr/dl'dir. Kırmızı hücre transfüzyonu septik hastalarda O₂ dağıtımını artırır fakat genellikle O₂ tüketimini artırmaz (30).

Ciddi sepsis ile ilişkili aneminin spesifik tedavisi olarak eritropoietin kullanılması önerilmez, fakat eritropoietinin alımı için diğer sebeplerin olduğu septik hastalarda kullanılabilir (30).

Kanama veya planlanan invaziv prosedürlerin yokluğunda taze donmuş plazma pıhtılaşma anormalliklerin düzeltilmede kullanılmaz (30).

Ciddi sepsis ve septik şokun tedavisi için antitrombin kullanımı önerilmez (30). Ciddi sepsisli hastalarda trombosit sayısı $5000/\text{mm}^3$ altı olduğu zaman trombosit verilmelidir. Yine kanama riski önemli derecede yüksek hastalarda trombosit miktarı $5000-30.000/\text{mm}^3$ olduğu zamanda trombosit transfüzyonu düşünülebilir. Daha yüksek trombosit miktarları ($50.000/\text{mm}^3$ üzeri) sadece cerrahi veya invaziv prosedürler için gereklidir (30).

2.4.10. Glukoz Kontrolü

İlk stabilizasyonun devamında ciddi sepsis ve hiperglisemili hastaların kan glukoz seviyelerini düşürmede IV insülin tedavisi yapılır. Hedef kan şekeri seviyesi 150mg/dl 'nin altında olmalıdır. IV insülin alan tüm hastalarda kan glukoz değerleri insülin infüzyon hızı stabil olana kadar ve ölçülen kan şekeri stabil seyredinceye kadar her 1-2 saatte bir ölçülür. Daha sonra bu süre her dört saatte bir şekilde sürdürülmelidir (30).

2.4.11. Renal Replasman Tedavisi

Ciddi sepsis ve akut renal yetmezlikli hastalarda devamlı renal replasman tedavisi ve aralıklı hemodiyaliz eşit etkilidir. Hemodinamik olarak unstabil septik hastalarda sıvı dengesinin yönetimini kolaylaştırmada devamlı tedavi kullanımı önerilir (30).

2.4.12. HCO_3 Tedavisi

Sepsise eşlik eden hipoperfüzyonun neden olduğu laktik asideminin tedavisinde HCO_3 kullanımını destekleyen kanıt yoktur. Hipoperfüzyonun neden olduğu laktik

asidemili ($Ph \geq 7,15$) hastalarda vasopressör gerekliliğini azaltma veya hemodinamiyi düzeltme amacı için $NaHCO_3$ tedavisi önerilmez (61).

2.4.13. Derin Ven Trombozu Proflaksisi

Kontrendikasyon olmadıkça düşük doz unfraksiyone heparin günde iki veya üç kez yada günlük düşük molekül ağırlıklı heparin derin ven trombozu proflaksisi için ciddi sepsiste verilmelidir (30).

Trombositopeni, ciddi koagülopati, aktif kanama, yeni intraserebral hemoraji gibi heparin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda mekanik proflaktik alet veya aralıklı kompresyon aletleri kontrendikasyon olmadıkça uygulanmalıdır (30).

Ciddi sepsis ve DVT, travma, ortopedik cerrahinin hikayesi gibi çok yüksek risk hastalarda herhangi bir kontrendikasyon olmadıkça farmakolojik ve mekanik tedavilerin kombinasyonu kullanılmalıdır. Çok yüksek riskteki hastalarda unfraksiyone heparin yerine düşük molekül ağırlıklı heparin tercih edilir (30). Fakat düşük molekül ağırlıklı heparinin maliyeti daha fazladır ve injeksiyon sıklığı daha azdır. Anfraksiyone heparin orta-ciddi renal disfonksiyonlu hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparine tercih edilir. Heparin alan hastalar, heparinin neden olduğu trombositopeninin gelişimi için monitorize edilmelidir (62).

2.4.14. Stres Ülser Proflaksisi

H_2 blokörler veya proton pompa inhibitörleri kullanılarak üst gastrointestinal kanamayı önlemede stres ülser proflaksisi ciddi sepsis hastalarında verilmelidir (30).

2.4.15. Seçici Sindirim Yolu Dekontaminasyonu

Seçici sindirim yolu dekontaminasyonunun kullanımı ile profilaksi, durumu kritik olan hastalarda ve travma hastalarında mortaliteyi azaltır (30).

Ciddi sepsis veya septik şoklu hastalar üzerine özel olarak seçici sindirim yolu dekontaminasyonunun çalışmaları yoktur. Buna karşın ciddi sepsis hastalarında seçici sindirim yolu dekontaminasyonunun kullanımı infeksiyonu önlemeye karşı önerilmektedir (63).

2.4.16. Düşük Tidal Volumlu Mekanik Ventilasyon

Ciddi sepsis/septik şoklu çoğu hasta akut akciğer hasarı nedeniyle mekanik ventilasyon ihtiyacı gösterir. Akut akciğer hasarında akciğer grafisinde pulmoner ödeme bağlı bilateral infiltrasyonlar vardır, $PaO_2/FiO_2 < 300$ ve pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWB) < 18 mmHg'dadır. Çalışmalar aşırı tidal volumun akciğeri gerginleştirip hasar vereceğini ve inflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açacağını göstermiştir. Rutin olarak kullanılan tidal volum (12ml/kg) ile düşük tidal volum (6ml/kg) karşılaştırıldığında düşük volumde mortalite daha azdır. Ciddi sepsis/septik şokta olup mekanik ventilasyon gerektiren akut akciğer yaralanmalı hastalarda hava yolu plato basıncı < 30 mmHg olacak şekilde düşük tidal volum mekanik ventilasyon önerilir (54).

2.5. Tau Proteini

Tau proteini, aksonların mikrotübül yapısında bulunur ve SSS'nin dejeneratif hastalıklarında BOS'a salınır (64).

Tau proteini ile ilgili bilinenlerin temel kaynağını Alzheimer Hastalığı konusunda yapılan çalışmalar oluşturmuştur. Alzheimer hastalığında belirli beyin bölgelerinde, seçilmiş bazı nöronların içinde bulunan anormal lif demetlerinden oluşan birikintilere, görünümüne dayanarak nörofibriller yumak (Tangle) adı verilir (65). Yumağı oluşturan liflerin her birinin iki ince liften oluşan bir sarmal olduğu görülür. Buna helikal filament çifti denir. En geniş olduğu yerde 25 nanometre olan bu sarmallar, her 80 nanometrede bir düzenli olarak kıvrılırlar. Bu filamentlerin ana bileşeni, aslında aksonun mikrotübülünde yapısal olarak bulunan Tau proteindir (65).

Mikrotübüle bağlı iken solubl olan Tau proteini, hücre içi birikimlerde hiperfosforile şekildedir ve bu nedenle pek solubl değildir. Bu nöron içi birikimler, hücrenin temel iskeletini bozarak iletinin bozulmasına ve giderek hücrenin canlılığının sona ermesine neden olurlar. Nöron ölümünün ardından nörofibriller yumaklar ektranöronal olarak görülürler (65).

Alzheimer hastalığında BOS total Tau ve fosforile Tau düzeyleri belirgin olarak yüksektir, ancak fosforile Tau'daki artış daha spesifiktir (66).

Tau'nun iki majör fonksiyonu bilinmektedir. Bunlar mikrotübüllerin toplanması ve yapısının sürdürülmesine katkıda bulunmasıdır. Tau'nun bu fonksiyonları fosforilasyonun derecesi ile regüle edilir. Alzheimer hastalarının beyinde anormal olarak hiperfosforilize Tau'nun 4-8 katı bulunur ve anormal olarak hiperfosforilize Tau'nun %40'dan fazlası sitozolde vardır. Sitozolde bulunan anormal olarak hiperfosforilize Tau, tubuline bağlanmaz ve mikrotübül toplanmasına öncelik etmez, fakat mikrotübüllerin toplanmasını inhibe eder ve bozulmasına yol açar. Anormal olarak hiperfosforilize Tau'nun inhibitör aktivitesi maya, fare modellerinde doğrulanmıştır (3).

Aksonal yaralanma beyin yaralanmasının birkaç tipinden en yaygınıdır. Aksonal mikrotübüllerin kaybı sonucu Tau gibi intrasellüler mikrotübül bağlayıcı proteinler salınır ve ekstrasellüler alana geçer. Tau'nun BOS seviyeleri kafa travması, Alzheimer hastalığı ve menenjit sonrası aksonal hasarı yansıtır (67).

Travmatik beyin yaralanması sonrası Tau proteolitik olarak yıkılır, BOS ve seruma geçiş artar. Mevcut bir çalışma, travma sonrası akut bakılan Tau seviyelerinin klinik sonucun önceden belirleyicisi olabileceğini göstermiştir (5).

2.6. Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme (SOFA) Skoru

SOFA skoru ilk kez 1994 yılında sepsisle ilişkili organ yetersizliği değerlendirme skoru olarak tanımlandı (68). Organ yetersizliğinin derecesini kantitatif ve objektif olarak tanımlamak amacıyla geliştirilmiş olan bu skor, başlangıçta sepsis ilişkili organ yetersizlik değerlendirme skoru olarak adlandırılmış olmakla birlikte, nonseptik hastalara da eşit bir şekilde uygulanabileceği görüldüğünden 'Ardışık organ yetersizliği değerlendirmesi' olarak yeniden adlandırılmıştır. Altı organ sistemi esas alınarak düzenlenmiştir. Bunlar solunum, koagülasyon, hepatik, kardiyovasküler, santral sinir sistemi ve renal sistemdir. Normal fonksiyon için 0, en kötü fonksiyon durumu için 4 olmak üzere puanlama yapılmıştır ve ilk 24 saat içindeki en kötü değer kaydedilerek hesaplanır (69).

SOFA skoru organ disfonksiyonu derecesine göre çeşitli hastalıkların ciddiyetini belirlemek için kullanılan bir skorlama sistemidir. SOFA skoru çok sayıda hastada yoğun bakım prognozunu değerlendirmek için uzun zamandan beri kullanılmaktadır. Minimum SOFA skoru 0 iken; maksimum SOFA skoru 24'tür. Skor arttıkça mortalite oranı da artar (69).

SOFA değerlendirme tablosu Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme (SOFA) Skoru

	0	1	2	3	4
<i>Solunum</i>					
PaO ₂ /Fi O ₂ (mmHg)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 solunum desteği ile	≤ 100 solunum desteği ile
<i>Pıhtılaşma</i>					
Trombosit (1000/mm ³)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
<i>Karaciğer</i>					
Bilirubin(mg/dL) (mikromol/L)	< 1.2 < 20	1.2-1.9 20-32	2.0-5.9 33-101	6.0-11.9 102-204	> 12 > 204
<i>Kardiyovasküler</i>					
Hipotansiyon	Yok	MAP <70mm Hg	Dopamine ≤ 5 veya dobutamin (herhangi bir doz) #	Dopamine > 5 veya epi ≤ 0.1 veya norepi ≤ 0.1 #	Dopamine > 15 veya epi > 0.1 veya norepi > 0.1 #
<i>Santral sinir sistemi</i>					
Glasgow koma skalası	15	13-14	10-12	6-9	<6
<i>Renal</i>					
Kreatinin(mg/dL) (mikromol/L) veya idrar çıkımı	< 1.2 < 110	1.2-1.9 110-170	2.0-3.4 171-299	3.5-4.9 300-440 veya < 500 mL/gün	> 5.0 > 440 veya < 200 mL/gün

epi: epinefrin

norepi: norepinefrin.

#: en az bir saatte verilen adrenerjik ajanlar (verilen dozlar mikro/kg/dak)

MAP: Ortalama arteriyel basınç

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda prospektif olarak 01.02.2009-30.07.2009 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı ve Enfeksiyon Hastalıkları servislerinde sepsis ve septik şok tanısı alan hastalar kayıt altına alındı. Başvuru anında, sepsis veya septik şok tanısı aldıktan sonraki ilk 24 saat içinde ve sonraki üç gün boyunca ölçülen serum Tau seviyeleri ile SİE gelişimi, klinik seyri, mortalite ve morbidite arasındaki ilişki değerlendirildi.

Dahil Edilme Kriterleri: Çalışmamıza sepsis ve septik şok hastaları dahil edilirken literatür bilgilerine dayanılarak aşağıdaki tanımlar temel alındı.

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS): Aşağıdaki ciddi klinik bulguların iki yada daha fazlasıyla kendini gösteren sistemik inflamatuvar yanıtıdır.

- Vücut ısısı: 38 derece üstü ya da 36 derece altı
- Kalp hızı: 90 atım/dk üstü
- Solunum sayısı: 20/dk üstü ya da PaCO₂: 32 mmHg altı
- Beyaz küre sayısı: 12.000 hücre/mm³ üstü, 4000 hücre/mm³ altı ya da %10 üstü

inmatür hücre formlarının görülmesi

Sepsis: İnfeksiyona sistemik yanıtıdır. SIRS kriterlerinin infeksiyon sonucu ortaya çıkmasıyla karakterizedir.

Ciddi Sepsis: Birlikte organ disfonksiyonu, dolaşım yetmezliği ya da hipotansiyonun bulunduğu sepsis durumudur.

Septik Şok: Uygun sıvı replasmanına karşın hipotansiyon ve şokun gözleendiği sepsis tablosudur (7).

Bu tanımlamalara uygun olacak şekilde erişkin sepsis ve/veya septik şok hastaları dahil edildiler ve kayıt altına alındılar. Başvurudan sonraki ilk 24 saat içinde ve sonraki üç gün boyunca ölçülen serum Tau seviyeleri ile SİE gelişimi, klinik seyri, mortalite ve morbidite arasındaki ilişki değerlendirildi.

SİE literatür bilgilerine uygun olarak sepsise bağlı olarak beynin diffüz veya multifokal disfonksiyonu olarak direkt beyin infeksiyonunun klinik veya laboratuvar kanıtı olmaksızın bir infeksiyona sistemik inflamatuvar cevabın bir komponenti olarak tanımlandı ve SİE tanısı GKS temel alınarak koyuldu. Direkt beyin infeksiyonunun klinik veya laboratuvar kanıtı olmaksızın GKS düşük olan hastalar SİE olarak değerlendirildi.

Hariç Tutulma Kriterleri: Başvuru dönemi veya takip döneminde akut serebral enfarktüs, akut serebral hemoraji, status epileptikus, Alzheimer hastalığı, hiperosmolar nonketotik koma ve diyabetik ketoasidoz gibi metabolik ensefalopatiler, yeni oluşmuş kafa travması, menenjit-ensefalit gibi santral sinir sisteminin direkt infeksiyonları bulguları olan hastalar mevcut patolojileri bilinç durumunda değişikliğe neden olduğu ve SİE tanısında sorun oluşturabileceği için çalışma dışı tutuldular.

Verilerin Toplanması Süreci: Çalışmaya dahil edilen ve sepsis ve septik şok tanısı alan tüm hastalara hasta bilgilerini içeren çalışma formu dolduruldu.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan acil servise başvurularından veya sepsis ve/veya sepsis tanısı aldıktan sonraki ilk 24 saat içinde ve sonraki üç gün boyunca serum Tau protein düzeyi ölçümü için 5 cc kan örneği alınıp seperatörlü biyokimya tüpünde mümkün olduğunca hemolizden kaçınılarak koyulduktan sonra santrifüjlenerek serumu ayrılıp

ependorf tüpüne koyuldu ve tüm örneklerin eş zamanlı olarak çalışılacağı döneme kadar - 20 derecede maksimum 5 ay süresince muhafaza edildi.

Hastalar hastanede yattıkları süre boyunca takip edilip günlük GKS değerlendirmesi, SOFA skoru değerlendirmesi yapıldı. Taburculuk nörolojik durumları Glaskow Outcome Skoru (GOS) ile belirlendi (Tablo 8). Ölçülen serum Tau seviyeleri ile SİE gelişimi, klinik seyri, mortalite ve morbidite arasındaki ilişki değerlendirildi.

Tablo 8. Glasgow Outcome Skoru (GOS)

İyileşme, minör defisitlere rağmen hayatın devam ettirilmesi	5
Orta engellilik, engelli ama bağımsız, kendi ihtiyaçlarını görebilir konumdadır	4
Ciddi engelli, bilinçli fakat engelli, günlük yaşamda yardıma ihtiyacı vardır	3
Sürekli bitkisel yaşamda, yüksek kortikal fonksiyonlara ait bir bulgu bulunmaz	2
Yaşamıyor	1

İstatistiksel Değerlendirme: Araştırmamızın istatistiksel analizleri, SPSS 15.0 Windows paket programı ve MedCalc 10.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnow testi ile değerlendirildi. Veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak sunuldu. SİE gelişen ve gelişmeyen grupların günlere göre Tau protein düzeylerinin, başvuru anındaki SOFA skorlarının, hastanede yatış sürelerinin, mortalite durumlarının ve prognozu yansıtan GOS skorlarının karşılaştırılmasında Student-*t* test kullanıldı. Değerlendirilen parametreler arasındaki korelasyon, normal dağılıma uyan verilerde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayan verilerde Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tespit edilen $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 01.02.2009-30.07.2009 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı ve Enfeksiyon Hastalıkları servislerinde sepsis veya septik şok tanısı alan 98 hasta alındı. 28 hasta hariç tutma kriterlerinden birini karşıladığı için çalışmadan çıkarıldı. Çalışmadan çıkarılan hastaların hariç tutulma nedenleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Çalışmadan Çıkarılan Hastaların Hariç Tutulma Nedenleri

Hariç Tutma Nedenleri	Hasta Sayısı
Geçirilmiş SVO	7
Alzheimer hastalığı	6
Hipoksik beyin	6
Sepsis tespit edildiğinde entübe olan hasta	3
Beyin tümörü	2
İntraparankimal hematom	1
Kronik subdural hematom	1
Menenjit	1
Takipsiz	1

Çalışmaya dahil edilen 70 hastada başvurudan veya sepsis veya septik şok tanısı aldıktan sonraki ilk 24 saat içinde ve sonraki üç gün boyunca serum Tau ölçümü için kan alındı ve dört gün boyunca GKS ve SOFA skoru ile hasta değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, önceki hastalıkları, diğer klinik ve demografik özellikleri ve tanıları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Hastaların takip edildiği servisler ve dağılımı ise Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Çalışmaya Alınan Hastaların Yaş, Cinsiyet, Önceki Hastalıkları, Diğer Klinik ve Demografik Özellikleri, Tanıları

Yaş	
Mean \pm SD	66.2 \pm 16.1
Range	17-98
Cinsiyet (n, %)	
Erkek	37, %52.9
Kadın	33, %47.1
Önceki Sahip Olunan Hastalıklar (n, %)	
Hipertansiyon	28, %40
Diyabetes mellitus	16, %22.9
Kanser	14, %20
Önceden kaza-ameliyat öyküsü	12, %17.1
Kalp yetmezliği	9, %12.9
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	9, %12.9
Kronik böbrek hastalığı	8, %11.4
Bening prostat hipertrofisi	6, %8.6
Koroner arter hastalığı	5, %7.1
Kalp kapak hastalığı	3, %4.3
Astım	3, %4.3
Hiperkolesterolemi	3, %4.3
Romatolojik hastalıklar	3, %4.3
Kronik bronşit	2, %2.9
Guatr	2, %2.9
Ürolitiazis	2, %2.9
HBV enfeksiyonu	2, %2.9
Periferik damar hastalığı	1, %1.4
Bronşiektazi	1, %1.4
Aort anevrizması	1, %1.4
Kalp ritim bozukluğu	1, %1.4
Siroz	1, %1.4
Osteoporoz	1, %1.4
Miyelodisplastik sendrom	1, %1.4
Hastalarda Mevcut Sırs Kriterleri (n, %)	
Solunum sayısı 20/dak üstü	55, %78.6
Kalp hızı 90/dak üstü	48, %68.6
PCO ₂ 32 Torr altı	37, %52.9
Beyaz küre sayısı 12000 hücre/mm ³ üstü	36, %51.4
Vücut ısısı 38 derece üstü	19, %27.1
Beyaz küre sayısı 4000 hücre/mm ³ altı	15, %21.4
Vücut ısısı 36 derece altı	14, %20
Diğer Fizik Muayene Bulguları (n, %)	
Ral	34, %48.6
Batında hassasiyet	24, %34.3
Pretibial ödem	18, %25.7
Batında defans	13, %18.6
Solunum seslerinde azalma	8, %11.4
Batında rebound	8, %11.4
Ronküs	8, %11.4
Anormal kalp sesleri	4, %5.7
Döküntü	2, %2.9
Bacakta yara	2, %2.9
Ekstremitelerde kızarıklık	1, %1.4

Tablo 10'un devamı

Tanı	
Pnömoni	33, %47.1
İdrar yolu infeksiyonu	24, %34.3
Kolanjit	6, %8.6
Peritonit	4, %5.7
Katater infeksiyonu	3, %4.3
Nötropenik ateş	3, %4.3
Gastroenterit	3, %4.3
Sistemik viral infeksiyon	2, %2.9
Diyabetik ayak	2, %2.9
Karaciğer apsesi	2, %2.9
Akut batın	1, %1.4
Batın içi apse	1, %1.4
Mezenterik vasküler olay	1, %1.4
Mide perforasyonu	1, %1.4
Yumuşak doku infeksiyonu	1, %1.4
Gastrointestinal kanamaya sekonder bakteriyel translokasyon	1, %1.4
Kolesistit	1, %1.4
Ampiyem	1, %1.4

Tablo 11. Hastaların Takip Edildiği Servisler ve Dağılımı

	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Acil Yoğun Bakım Ünitesi	17	24.3
Yoğun Bakım Ünitesi	16	22.9
Enfeksiyon Servisi	14	20
Diğer	23	32.9

Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinden kan kültürü alındı. Hastaların % 40'da kan kültüründe üreme mevcuttu. Hastaların % 60'ında ise kan kültüründe üreme olmadı. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar, sayı ve dağılım yüzdeleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Hastalardan ayrıca şüphelenilen odağa yönelik kan kültürü haricinde kültürler de alındı.

Hastalardan alınan diğer kültür yerlerinin yüzdeleri Tablo 13'te, alınan kültürlerde üreyen mikroorganizmalar ise Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Kan Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar, Sayı ve Dağılım Yüzdeleri

Mikroorganizma Adı	Sayı	Yüzde (%)
Escherichia Coli	9	12.9
Staphylococcus Aureus	4	5.7
Staphylococcus Epidermidis	4	5.7
Streptococcus Constellatus Ssp Constellatus	2	2.9
Staphylococcus Hominis	1	1.4
Klebsiella Pneumoniae Ssp Pneumoniae	1	1.4
Staphylococcus Haemolyticus	1	1.4
Enterobacter Cloacae	1	1.4
Alfa Hemolitik Streptokok	1	1.4
Enterococcus Faecium	1	1.4
Providencia Stuartii	1	1.4
Coagulase Negative Staphylococcus	1	1.4
Corynebacterium Jeikeium	1	1.4

Tablo 13. Hastalardan Kan Kültürü Dışında Alınan Kültür Materyalleri

Kültür Yeri	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
İdrar	50	71.4
Boğaz	6	8.6
Torasentez mayi	4	5.7
Katater	3	4.3
Gayta	3	4.3
Yara	2	2.8
Balgam	2	2.9
Parasetez mayi	2	2.9

Tablo 14. Hastalardan Alınan Diğer Kültürlerde Üreyen Mikroorganizmalar

Üreyen Mikroorganizma	Kültür Materyali Kaynağı (%)							
	İdrar	Parasetez Mayi	Torasentez Mayi	Boğaz	Yara	Katater	Balgam	Gayta
Escherichia Coli	18.6	1.4	-	-	1.4	-	-	-
Candida Albicans	1.4	1.4	-	-	-	-	1.4	-
Enterococcus Faecium	1.4	-	-	-	-	1.4	-	-
Staphylococcus Aureus	1.4	-	-	-	-	1.4	-	-
Pseudomonas Aeruginosa	-	-	1.4	-	-	-	1.4	-
Candida Species Not Albicans	1.4	-	-	-	-	-	-	-
Enterococcus Faecalis	1.4	-	-	-	-	-	-	-

Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinden tanıyı desteklemesi amacıyla serum prokalsitonin düzeyi gönderildi. Hastalardan gönderilen prokalsitonin değerlerine göre sınıflama Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Hastaların Prokalsitonin Değerlerine Göre Sınıflaması

	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Normal	3	4.3
Olası sepsis	16	22.9
Olası ağır sepsis	21	30.0
Olası septik şok	30	42.9

Takip edilen hastalarda sepsis nedeni olarak en sık pnomoni (%47.1), ikinci sıklıkta ise üriner sistem infeksiyonu (%34.3) tespit edildi. Çalışmaya alınan hastalarda sepsis nedeni hastalıkların sayı ve dağılım yüzdeleri daha önce sunulan Tablo 10’da gösterilmiştir.

Glasgow koma puanı 15’ten küçük olan hastalar SİE olarak değerlendirildi. Değerlendirmeye göre başlangıçta SİE mevcut olan 35 hasta (%50) ve yattığı süre boyunca SİE gelişen 2 hasta (%2.9) olmak üzere toplam 37 hastada (%52.9) SİE mevcuttu. Çalışmamıza dahil edilen hastaların SİE gelişme durumuna göre gruplandırıldığında elde edilen ortalama Tau protein seviyeleri Tablo 16’da sunuldu. Bu sonuçlara göre SİE gelişen hastalarda serum Tau seviyeleri, SİE gelişmeyen hastalardan yüksek saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$).

SİE gelişimi ile serum Tau protein seviyeleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 16. SİE Gelişme Durumuna Göre Gruplandırılan Hastalarda Elde Edilen Ortalama Tau Protein Seviyeleri

	SİE Gelişen n=37 (%52.9)	SİE Gelişmeyen n=33 (%47.1)	p
Serum Tau 1.gün	467.1 ± 272.5	429.9 ± 227.1	p > 0.05
Serum Tau 2.gün	455.4 ± 255.1	419.9 ± 221.8	p > 0.05
Serum Tau 3.gün	431.6 ± 255.3	449.3 ± 230.1	p > 0.05
Serum Tau 4.gün	442.3 ± 156.9	484.2 ± 247.7	p > 0.05

Tablo 17. SİE Gelişimi ile Serum Tau Protein Seviyeleri Arasındaki Korelasyon

Serum Tau protein seviyesi	SİE Gelişimi	
	r	p
Serum Tau 1.gün ^a	0.120	0.324
Serum Tau 2.gün ^b	0.173	0.175
Serum Tau 3.gün ^a	0.049	0.716
Serum Tau 4.gün ^a	- 0.182	0.189

a: Spearman korelasyon analizine göre

b: Pearson korelasyon analizine göre

GKS, SOFA skorunun hesaplanmasında kullanılan ve ayrıca SİE için mevcut tanı kriteridir. GKS temel alınarak belirlediğimiz SİE hastalarımızda ortalama SOFA skoru 7.5 ± 2.3 ; SİE olmayan hastalarımızda ise ortalama SOFA skoru 3.8 ± 2.8 saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$).

SOFA skoru ile serum Tau protein seviyeleri arasındaki ilişki normal dağılıma uyan verilerde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayan verilerde Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Elde edilen sonuçlara göre birinci gün SOFA skoru ile serum Tau protein seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (Tablo 18).

Tablo 18. Birinci Gün SOFA Skoru İle Serum Tau Seviyeleri Arasındaki Korelasyon Derecesi

Serum Tau Protein Seviyesi	Sofa Skoru	
	r	p
Serum Tau 1.gün ^a	0.01	0.92
Serum Tau 2.gün ^b	0.05	0.69
Serum Tau 3.gün ^a	-0.03	0.82
Serum Tau 4.gün ^a	- 0.22	0.11

a: Pearson korelasyon analizine göre

b: Spearman korelasyon analizine göre

Birinci gün SOFA skoru ile SİE gelişimi, GOS ve mortalite arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde SİE gelişimi ve mortalite arasında pozitif bir korelasyon olduğu (sırasıyla $r= 0.604$, $p<0.0001$ ve $r=0.487$, $p<0.0001$) ve GOS ile SOFA skoru arasında zayıf bir negatif korelasyon olduğu izlendi ($r= -0.443$, $p<0.0001$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama hastanede yatış süresi 12.9 ± 12.24 (min:1; max:60) gün olarak saptandı. SİE gelişen hastaların ortalama hastanede yatış süresi 7.1 ± 6.6 gün, SİE gelişmeyen hastaların ortalama hastanede yatış süresi 19.4 ± 13.7 gün olarak tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$). Bu durumun SİE hastalarında aşağıda belirtilen yüksek mortalite oranına bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 36'sı (%51.4) hayatını kaybetti. Ölen hastaların 33'ü (%91.7) SİE hastaları iken; 3 tanesi (%8.3) SİE olmayan hastalardandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$).

SİE, mortalite ve hastanede yatış süresi arasındaki bu ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlara göre SİE ile mortalite artışı arasında pozitif bir korelasyon izlenirken ($r=0.800$, $p<0.0001$), SİE ve mortalite ile hastanede yatış süresi arasında negatif bir korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r= -0.573$, $p<0.0001$ ve $r= -0.658$, $p<0.0001$).

Çalışmamıza dahil edilen 70 hastanın prognoz tayini GOS'na göre yapıldı ve Tablo 19'da sunuldu.

Mortalite ile serum Tau protein seviyeleri arasında ise herhangi bir korelasyon olmadığı saptandı (Tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$).

SİE ile GOS arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğu ($r=-0.810$, $p<0.0001$) ve SİE hastalarında, olmayan hastalara göre GOS'un daha düşük olduğu bulundu ($p<0.0001$).

Tablo 19. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Glaskow Outcome Skoruna (GOS) Göre Prognoz Tayini

GOS	SİE Olanlar (n=37)	SİE Olmayanlar (n=33)	Toplam
1	33 (%89.2)	3 (%9.1)	36 (%51.4)
2	-	-	-
3	3 (%8.1)	6 (%18.2)	9 (%12.9)
4	1 (%2.7)	16 (%48.5)	17 (%24.3)
5	-	8 (%24.2)	8 (%11.4)
Toplam	37 (%100)	33 (%100)	70 (%100)

5. TARTIŞMA

Sepsis, SİE acil servisler ve YBÜ'leri için önemli bir sağlık sorunudur. Wang ve arkadaşlarının 2001-2004 tarihleri arasında yaptığı çalışmada ciddi sepsis şüpheli acil servis ziyaretlerinin her yıl 500000 kişiden fazla olduğu tespit edilmiştir ve ortalama acil serviste yatış süresi 4.7 saat olarak bulunmuştur. Hastaların %20.4'de acil serviste kalma süresi 6 saatten fazla olarak tespit edilmiştir. Ciddi sepsisin insidansının artması ile artan acil servis kullanımı acil hekimine sepsise karşı önemli bir rol yüklemiştir (9). Bizim çalışmamızda da çalışmaya alınan hastaların %91.4'ü acil servistendi ve bunu %5.7 ile yoğun bakım izledi.

Nguyen ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada hastaların yaş ortalaması 66 (18-89) olarak bulunmuştur ve hastaların %63'ü erkek, %37'si kadın olarak tespit edilmiştir (2). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 66.20 (17-98) iken; hastaların %52.9'u erkek, %47.1'i kadındı.

Hastalarda sepsis gelişimine zemin hazırlayıcı bazı etkenler vardır. Bunlar arasında primer ya da bilinmeyen nedenler yanında kateter kullanımı, yoğun bakım ünitesinde yatış olması ve buradaki kalış süresi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, bağışık sistemini baskılayan hastalıklar sayılabilir (16-18). Lai ve arkadaşlarının yaptığı SIRS'lı 262 yaşlı hastada yaptığı çalışmada diyabetes mellitus ve malignensi en yaygın altta yatan hastalık olarak tespit edilmiştir ve bunu kronik böbrek hastalığı ve karaciğer sirozu takip etmiştir (70). Bizim çalışmamızda ise Tablo 10'da gösterildiği gibi geçmiş medikal öyküde en sık

rastalanan hastalık %40 oranında hipertansiyondu, bunu %22.9 oranıyla diyabetes mellitus izledi.

Sepsiste bulgular; açıklanamayan taşikardi, takipne, sıvı tedavisine zaman zaman dirençli olabilen hipotansiyon, periferik vazodilatasyon belirtileri, ateş veya hipotermi, hipoperfüzyon belirtileri ile birlikte olan şok hali ve mental durum değişiklikleri olarak kliniğe yansır. Taşikardi sepsiste çok sıktır ve yokluğu tanıda şüphe oluşturmamalıdır. Bu bulgu volüm eksikliği, azalmış kardiyak kontraktilite ve vazodilatasyona yanıt olarak perfüzyonu sürdürmek için bir kompanzasyon mekanizmasıdır (21). Çalışmamızda da en sık başvuru semptomu takipne ve sonrasında taşikardiydi.

Kan kültürü sepsis için kullanılan tanı kriterlerinden biri olmakla beraber düşük duyarlılığı (%25-42) nedeniyle değerini yitirmektedir (34). Ballester ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %37.9'da kültür sonuçları pozitif bulunmuştur (71). Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde hastaların % 40'da kan kültüründe üreme mevcuttu. Hastaların % 60'da ise kan kültüründe üreme olmadı. Çalışmaya alınan hastalardaki kan kültüründe üreyen organizmalar Tablo 12'de verilmiştir.

Martin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2000 yılında gram (+) bakteri vakaların %52.1'de, gram (-) bakteri vakaların %37.6'da görülmüştür. Sadece toplumdan edinilmiş sepsisi içeren Valles ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada gram (+) organizma vakaların %43.6'da görülmüş ve bunların 2/3'ü *Streptococcus pneumoniae* veya *Staphylococcus aureus*'tan kaynaklanmıştır (9). Bizim çalışmamızda kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların %42.8'i gram (-) bakteriler (sıklık sırası ile *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Providencia stuartii*) iken, %57.2'i gram (+) (sıklık sırası ile *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus constellatus*, *Staphylococcus hominis*, *Corynebacterium jeikeium*, *Staphylococcus*

haemolyticus, Alfa hemolitik streptokok, Enterococcus faecium, Coagulase negative staphylococcus) bakterilerdi.

Sepsiste etken olarak karşımıza sıklıkla Escherichia coli, Klebsiella ve Enterobacter türleri gibi gram negatif bakteriler ve Staphylococcus, Streptococcus ve Pneumococcus türleri gibi gram pozitif bakteriler çıkmaktadır (15). Valles ve arkadaşlarının yaptığı toplumdan elde edilen bakteriyemili yoğun bakım ünitesine alınan 339 hastanın çok merkezli çalışmasında en yaygın patojenler Escherichia coli (%25), Streptococcus pneumoniae (%16), Staphylococcus aureus (%14), yaklaşık olarak %4'ü Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii gibi gram negatif basiller olarak tespit edilmiştir (72). Bizim çalışmamızda da Escherichia coli gibi gram negatif bakteriler ve Staphylococcus, Streptococcus gibi gram pozitif bakteriler daha sık karşımıza çıktı.

Gram negatif sepsisin en sık kaynaklandığı bölgeler genitoüriner sistem, abdominal ve solunum sistemi infeksiyonlarıdır. Gram pozitif sepsisler ise deri, yara yeri ve intravenöz kateter infeksiyonlarından köken almaktadır (15). Bizim çalışmamızda ise gram negatif sepsisin daha çok kaynaklandığı bölge genitoüriner sistemdi, gram pozitif sepsisin daha çok kaynaklandığı bölgeler ise abdominal, solunum sistemi infeksiyonlarıydı. Çalışmamızda görülen yara yeri ve katater infeksiyonlarına neden olan gram negatif ve pozitif bakteri sayısı ise eşitti.

Valles ve arkadaşlarının yaptığı toplumdan elde edilen bakteriyemili yoğun bakım ünitesine alınan 339 hastanın çok merkezli çalışmasında infeksiyon kaynağı olarak akciğerler (%21), abdomen (%20), üriner sistem (%20), endokardit (%4), diğer (%10), primer kaynağı bilinmeyen kan yayılımı (%25) olarak bulunmuştur (72). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastalarda en sık görülen tanı pnomoni (%47.1) iken, ikinci sıklıkta en sık görülen tanı idrar yolu infeksiyonuydu (%34.3).

Sepsis YBÜ ve toplumda ölümün majör sebeplerindendir. Amerika'da her yıl ciddi sepsisten 215.000 kişi ölür (42). Ballester ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %42.5'i ölmüştür (71). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya alınan hastaların %51.4'ü ex oldu. Ballester ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın ve erkek arasında mortalitede fark tespit edilmemiştir (71). Bizim çalışmamızda ise ölen hastaların %58.3'ü kadın, %41.7'si erkekti.

Sepsisle ilgili klasik nörolojik yaralanma septik ensefalopatidir, SSS'nin reversibl disfonksiyonu olarak tanımlanır. Ciddi ajitasyon ve iritabileden stupor, komaya kadar değişen klinik spektruma neden olabilir. Sprung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada septik ensefalopati septik hastaların %50'den fazlasında meydana gelmiştir (73). Ebersoldt ve arkadaşları da sepsisi ilişkili deliryumu yeniden değerlendirdiğinde prevalansının %9-71 arasında değiştiğini rapor etmiştir (74). Çalışmamızda da benzer şekilde değerlendirmeye alınan hastaların %50'sinde GKS'na göre 1.gün ensefalopati mevcuttu iken; %50'sinde başlangıçta ensefalopati yoktu. Hastaların %2.9'da ise sonradan ensefalopati gelişti.

Sprung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sepsise bağlı ensefalopatisi olan hastalarda daha yüksek hastane mortalitesi bulunmuştur (73). Bizim çalışmamızda da çalışmaya dahil edilen hastaların 36'sı (%51.4) hayatını kaybetti ve ölen hastaların 33'ü (%91.7) SİE hastaları iken; 3 tanesi (%8.3) SİE olmayan hastalardandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$). SİE, mortalite ve hastanede yatış süresi arasındaki bu ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlara göre SİE ile mortalite artışı arasında pozitif bir korelasyon izlenirken ($r=0.800$, $p<0.0001$); SİE ve mortalite ile hastanede yatış süresi arasında negatif bir korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r= -0.573$, $p<0.0001$ ve $r= -0.658$, $p<0.0001$).

SİE değerlendirilmesinde kolay ulaşılabilir, etkin ve kullanışlı biyokimyasal belirteçler oldukça yararlı olabilir. Bunlardan S-100B astrosit proteindir, intrasellüler kalsiyum homeostazından sorumludur ve serum, idrar veya BOS'taki varlığı glial hücre hasarı ve kan-beyin bariyeri hasarının işaretleri olarak yorumlanmıştır (44). Özellikle S-100B kardiyak arrest, travmatik beyin yaralanması, kardiyak by-pass, doğumsal asfiksi, diğer santral sinir sistemi yaralanmaları sonrası artmıştır (44). Dimopoulou ve arkadaşları serum S-100B seviyelerinin travmatik beyin yaralanmalı çocuklarda beyin ölümüne progresyonu önceden tespit ettiğini kanıtlamıştır (44). NSE potansiyel bir diğer biyokimyasal markerdir. Nöronlar içinde lokalize gliolitik bir enzimdir ve travma, kardiyak arrest, diğer nörolojik bozukluklarda nörolojik yaralanmanın markeri olarak kullanılmıştır (44). Son zamanlarda sepsis veya septik şoklu erişkinlerde S-100B ve NSE'da benzer artışlar gösterilmiştir (44). Nguyen ve arkadaşları sepsis veya septik şoklu 170 erişkin hastada yaptıkları çalışmada hastaların %42'de S-100B'de artış, hastaların %53'de NSE'da artış ve bu markerlarda artışın mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (44). Diğer bir biyokimyasal belirteç olan Tau proteini hücrel mikrotübüllerin normal içeriği olup, aksonal mikrotübüllerin stabilitesinin devamlılığı ve hızlı aksonal transport için önemlidir (4). Tau'nun iki majör fonksiyonu bilinmektedir. Bunlar mikrotübüllerin toplanması ve yapısının sürdürülmesine katkıda bulunmasıdır (3). Aksonal mikrotübüllerin kaybı SSS yaralanmasından kaynaklanır ve aksonal yaralanma beyin yaralanmasının birkaç tipinden en yaygındır. Aksonal mikrotübüllerin bu kaybı intracellüler Tau gibi intracellüler mikrotübül bağlayıcı proteinlerin ekstrasellüler alana geçmesine neden olur (67).

Travmatik beyin yaralanması sonrası nörona lokalize intrasellüler Tau proteolitik olarak yıkılır, BOS ve seruma geçişi artar (5). Zemlan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ciddi travmatik beyin yaralanması sonrası başlangıç BOS C-tau seviyelerinin

intrakraniyal basınç ve klinik sonucun önemli bir önceden belirleyicisi olduğunu, özellikle iyi klinik sonuçlu ciddi travmatik beyin yaralanmasını tespit etmek için sensitif olduğunu göstermiştir (5). Çalışmamız SİE gelişimi, SİE mortalite ve morbiditesi ile serum total Tau seviyeleri arasında ilişki olup olmadığını değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır.

SİE gelişimi ve serum Tau protein seviyeleri arasında ilişki olup-olmadığını değerlendiren çalışmamızda, SİE gelişimi ile serum Tau protein seviyeleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Mevcut bilgilerimize göre SOFA skoru ile Tau protein düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışma literatürde yer almamaktadır. Ancak S-100B ve NSE gibi biyokimyasal markerlar ve SOFA skoru arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Nguyen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum S-100B ve NSE seviyeleri yüksek olan septik hastalarda daha yüksek max SOFA skoru tespit edilmiştir (2). Piazza ve arkadaşlarının sepsisli hastalarda yaptığı çalışmada ise SOFA skoru ile serum S-100B seviyeleri arasında korelasyon bulunmamıştır (1). Bizim çalışmamızda SOFA skoru ile serum Tau protein arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, SOFA skoru ile serum Tau seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi .

Nguyen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yoğun bakımda yatış süresi 19 gün olarak tespit edilmiştir (2). Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama hastanede yatış süresi 12.9 ± 12.24 (min:1; max:60) gün olarak saptandı. SİE gelişen hastaların ortalama hastanede yatış süresi 7.1 ± 6.6 gün, SİE gelişmeyen hastaların ortalama hastanede yatış süresi 19.4 ± 13.7 gün olarak tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$). Bu durumun SİE hastalarında yukarıda belirtilen yüksek mortalite oranına bağlı olduğu düşünüldü.

Sepsis ilişkili mortalitenin değerlendirilmesinde bazı biyokimyasal markerlar kullanılmıştır. Nguyen ve arkadaşlarının sepsis veya septik şoklu 170 erişkin hastada yaptıkları çalışmada artan S-100B ve NSE seviyelerinin mortalite ile ilişkili olduğunu bulunmuştur (44). Nguyen ve arkadaşlarının ciddi sepsis ve septik şoklu hastalarda yaptığı çalışmada en yüksek S-100B ve NSE değerlerinde daha erken ölüm olduğu ve Serum S-100B ve NSE seviyelerinin yoğun bakım ünitesi erken mortalitesini önceden tespit etmede eşit derece güçlü olarak tespit edilmiştir (2). Bununla birlikte Weigand ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum NSE seviyeleri ciddi sepsiste yoğun bakım ünitesinde mortaliteyi önceden tespit etmede yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (75). Sepsis ilişkili mortalite ve serum Tau protein seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışma ise literatürde yoktur. Çalışmamızda sepsis ilişkili mortalite ile serum Tau protein seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon olmadığı saptanmıştır (Tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$).

GKS, SOFA skorunun hesaplanmasında kullanılan ve ayrıca SİE için mevcut tanı kriteridir. Piazza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gelişte ortalama SOFA skoru 9.1 olarak tespit edilmiştir (1). Bizim çalışmamızda ise GKS'na göre SİE olan hastalarımızda ortalama SOFA skoru 7.5 ± 2.3 ; SİE olmayan hastalarımızda ise ortalama SOFA skoru 3.8 ± 2.8 saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p< 0.001$). SOFA skoru altı organ sistemi esas alınarak düzenlenmiştir. Bunlar solunum, koagülasyon, hepatik, kardiyovasküler, santral sinir sistemi ve renal sistemdir. Normal fonksiyon için 0, en kötü fonksiyon durumu için 4 olmak üzere puanlama yapılmıştır ve ilk 24 saat içindeki en kötü değer kaydedilerek hesaplanır. Santral sinir sisteminin değerlendirilmesi GKS'na göre yapılır (69). Seymour ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha düşük GKS daha yüksek

SOFA skoru ile birliktelik göstermiştir (76). Bizim çalışmamızda da SOFA skoru ile SİE gelişimi arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0.604$, $p<0.0001$).

Jones ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada acil servise gelen hipoperfüzyonun kanıtı olan ciddi sepsisli hastalarda SOFA skoru uygulandığı zaman hastane sağkalımı üzerine değerli prognostik bilgi sağlamıştır. Hastane mortalitesi her bir hastada acil servise gelişteki SOFA skoru ile birliktelik göstermiştir. Ölenlerde acil servise gelişteki SOFA skoru yaşayanlardan önemli derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). SOFA skorunun hastane mortalitesi ile pozitif ilişkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (77). Bizim çalışmamızda da acil servise gelişteki SOFA skoru ile mortalite gelişimi arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0.487$, $p<0.0001$). Ayrıca çalışmamızda GOS ile acil servise gelişteki SOFA skoru arasındaki korelasyon değerlendirildi ve zayıf bir negatif korelasyon olduğu izlendi ($r= -0.443$, $p<0.0001$).

Çalışmamıza dahil edilen 70 hastanın prognoz tayini GOS'na göre yapıldı ve Tablo 19'da sunuldu. SİE ile GOS arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğu ($r=-0.810$, $p<0.0001$) ve SİE hastalarında, olmayan hastalara göre GOS'un daha düşük olduğu bulundu ($p<0.0001$). Unden ve arkadaşlarının şüpheli veya doğrulanmış kafa travması veya cerebrovasküler olayı olan ve yoğun bakım gerektiren hastalarda yaptıkları çalışmada serum S-100B seviyelerinin GOS ile ilişkisinin olmadığı tespit edilmiştir (78). Ayrıca Piazza ve arkadaşlarının ciddi sepsisi olan hastalarda yaptığı çalışmada nörolojik durumu düzelen ve düzelmeyen hastalar arasında serum S-100B seviyeleri arasında fark tespit edilmemiştir (1). Bizim çalışmamızda ise Serum Tau protein seviyeleri ile GOS arasındaki korelasyon değerlendirildi ve herhangi bir korelasyon saptanmadı.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

SİE yoğun bakım ünitesinde en yaygın metabolik ensefalopatidir ve hala çoğunlukla Glasgow koma skalası (GKS) ile değerlendirilmektedir. GKS serebral disfonksiyonu değerlendirmede yaygın olarak kullanıldığı halde çoğu septik hastalar nörolojik kötüleşme olmadan önce sedatize edilip mekanik ventilatöre alındığından sıklıkla güvenilir değildir. Ayrıca sedatize olmayan septik hastalarda bu skala asidoz, ateş veya hiperkapni ile kötüleşebilir ve kötü skorlar daima fatal sonuç ile ilişkili olmayabilir.

Bu nedenlerden dolayı SİE değerlendirilmesinde kolay ulaşılabilir, etkin ve kullanışlı biyokimyasal belirteçler oldukça yararlı olabilir.

Bizim çalışmamızda aksonların mikrotübül yapısında bulunan Tau proteininin serum seviyesinin beyin hasarı ve ensefalopati gelişimini yansıtmadığı, SİE tanısında GKS'na ek yardımcı bir tetkik olarak kullanılamayacağı; SİE hastalarında morbidite, mortalite, SOFA skoru ile ilişkisinin olmadığı tespit edildi.

SİE tanısında ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin tespitinde kolay ulaşılabilir, etkin, kullanışlı biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

SEPSİS VE SEPTİK ŞOKLU HASTALARDA TAU PROTEİN VE BEYİN HASARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Sepsis ilişkili ensefalopati (SİE) direkt olarak santral sinir sistemini etkileyen infeksiyonların klinik veya laboratuvar kanıtı olmaksızın, vücudun diğer bölgelerinden kaynaklanan infeksiyona sistemik cevabın neden olduğu, diffüz serebral disfonksiyon olarak tanımlanır. SİE yoğun bakım ünitesinde en yaygın metabolik ensefalopatidir ve hala çoğunlukla Glasgow koma skalası (GKS) ile değerlendirilmektedir. GKS, serebral disfonksiyonu değerlendirmede yaygın olarak kullanıldığı halde, çoğu septik hastalar nörolojik kötüleşme olmadan önce sedatize edilip mekanik ventilatöre alındığından sıklıkla güvenilir değildir. Ayrıca sedatize olmayan septik hastalarda bu skala asidoz, ateş veya hiperkapni ile kötüleşebilir ve kötü skorlar daima fatal sonuçlar ile ilişkili olmayabilir. Elektroensefalografi (EEG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetic resonance imaging (MRI) gibi görüntüleme yöntemleri beyin disfonksiyonunu değerlendirebilir, fakat sedatize hastalarda günlük tekrarlanımları zordur. Ayrıca nörolojik bulguları değişmeden kalan hastalarda çoğunlukla uygulanamaz, hatta uygulanımları zararlıdır. Kontrast ürünlerinin sık enjeksiyonları renal fonksiyonları kötüleştirebilir. Bunun yanında tüm hastalar için radyolojik departmana güvenli transport her zaman mümkün olmayabilir.

SİE değerlendirilmesinde kolay ulaşılabilir, etkin ve kullanışlı biyokimyasal belirteçler oldukça yararlı olabilir. Güncel literatür serum Tau protein, nöron spesifik

enolaz (NSE) ve S100B gibi biyokimyasal parametrelerin nöronal hasarın tespitinde kullanılabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte güncel bir biyokimyasal belirteç olan serum Tau protein, aksona lokalize mikrotubul ilişkili yapısal bir proteindir ve sepsis/SİE hastalarında klinik rolü henüz bilinmemektedir.

Bu çalışmada prospektif olarak 01.02.2009-30.07.2009 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı ve Enfeksiyon Hastalıkları servislerinde sepsis ve septik şok tanısı alan hastalar kayıt altına alındı. Başvurudan sonraki ilk 24 saat içinde ve sonraki üç gün boyunca ölçülen Tau seviyeleri ile sepsise bağlı ensefalopati gelişimi, klinik seyri, mortalite ve morbidite arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışmamızda 98 hasta kayıt altına alındı. 28 hasta hariç tutma kriterlerini karşıladığı için çalışmadan çıkarıldı. Çalışmamızda değerlendirilmeye alınan 70 hastanın %50'si birinci gün saptanan GKS'na göre SİE olarak değerlendirildi. Hastaların %2.9'da ise takip edilen günlerde GKS'na göre SİE gelişti.

SİE gelişen hastalarda serum Tau seviyeleri, SİE gelişmeyen hastalardan yüksek saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (karşılaştırılan tüm ölçümler için $p>0.05$). SİE gelişimi ile serum Tau protein seviyeleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı (tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$). SİE hastalarımızda ortalama SOFA skoru 7.5 ± 2.3 ; SİE olmayan hastalarımızda ise ortalama SOFA skoru 3.8 ± 2.8 saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p< 0.0001$). Çalışmaya dahil edilen hastaların 36'sı (%51.4) hayatını kaybetti. Ölen hastaların 33'ü (%91.7) SİE hastaları iken; 3 tanesi (%8.3) SİE olmayan hastalardandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$). Serum Tau seviyeleri ile mortalite ve SOFA skoru arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Bu çalışma ile SİE hastalarının değerlendirmesinde serum Tau seviyesinin beyin hasarı ve ensefalopati gelişimini yansıtmadığı, SİE tanısında GKS'na ek yardımcı bir tetkik olarak kullanılamayacağı, SİE hastalarında mortalite ve morbidite ile ilişkisinin olmadığı ve SOFA skoru ile ilişkisinin olmadığı tespit edildi.

Anahtar Sözcükler: Sepsis, SİE, Tau, Beyin hasarı.

8. SUMMARY

THE CORRELATION BETWEEN TAU PROTEIN AND BRAIN DAMAGE IN PATIENTS WITH SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

Sepsis related encephalopathy (SRE) is defined as a diffuse cerebral dysfunction causing systemic response to infection stemming from other regions of the body with no clinical or laboratory evidence of infections directly affecting the central nervous system. SRE is the most widespread metabolic encephalopathy in the intensive care unit and is still generally evaluated using the Glasgow coma scale (GCS). Although the GCS is widely used in the analysis of cerebral dysfunction, it is often not reliable since the majority of septic patients are sedated and taken to a mechanical ventilator before neurological worsening. In addition, scores in non-sedated patients can worsen with acidosis, fever or hypercapnia and poor scores may not always be correlated with fatal outcomes. Brain dysfunction can be evaluated through such imaging techniques as electroencephalography (EEG), computerized tomography (BT) and magnetic resonance imaging (MRI), but daily repetitions in sedated patients are difficult. In addition, they cannot usually be performed on patients whose neurological findings remain unchanged, and such procedures can even be harmful. The frequent injection of contrast products can damage renal functions. In addition, reliable transportation to the radiology department may not always be possible. The easily accessible, effective and practical biochemical markers in SRE analysis may be very useful. The current literature shows that biochemical parameters such as

serum Tau protein, neuron specific enolase (NSE) and S100B can be used in the identification of neuronal damage.

In addition, Tau protein, a current biochemical marker, is a structural protein linked to the microtubule localized to the axon and its clinical role in sepsis/SRE patients is as yet unknown. This study was intended to determine whether serum Tau protein levels reflect the development of brain damage and encephalopathy in the evaluation of SRE patients, whether they can be used as an additional test to GCS in the diagnosis of SRE and the correlation with mortality and morbidity in SRE patients and with SOFA score.

Patients diagnosed with sepsis and septic shock at the Karadeniz Technical University Medical Faculty Emergency Department and Infectious Diseases Department between 01.02.2009 and 30.07.2009 were recorded in this prospective study. The correlation between Tau levels, measured in the first 24 h after application and over the subsequent 3 days, and the development of sepsis-related encephalopathy, clinical course and mortality and morbidity was evaluated.

Ninety-eight patients were registered in the study. Twenty-eight patients meeting the exclusion criteria were excluded. Fifty percent of the 70 patients included for analysis in the study were regarded as SRE in the light of GCS determined on the first day; SRE on the basis of GCS developed subsequently in 2.9% of patients.

Although serum Tau levels were higher in patients developing SRE compared to those without SRE, the difference was not statistically significant ($p > 0.05$ for all measurements compared). No significant correlation was determined between SRE development and Tau protein levels ($p > 0.05$ for all comparisons). Mean SOFA score in our SRE patients was 7.5 ± 2.3 compared to 3.8 ± 2.8 in non-SRE patients, and this difference was statistically significant ($p < 0.0001$). Thirty-six (51.4%) of the patients enrolled died, 33

(91.7%) of whom were SRE patients and 3 (8.3%) not. This difference was again statistically significant ($p < 0.0001$). No significant correlation was determined between serum Tau levels and mortality and SOFA score ($p > 0.05$).

This study established that serum Tau level does not reflect the development of brain damage and encephalopathy, that is cannot be used as an additional test to GCS in the diagnosis of SRE, and that there is no correlation with mortality and morbidity in SRE patients and no correlation with SOFA score.

Key Words: Sepsis, SRE, Tau, Brain damage.

9. KAYNAKLAR

1. 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;99:518-21.
2. Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schiettecatte J, Shi L, Hachimi-Idrissi S, Huyghens L. Elevated serum levels of S-100 beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1967-74.
3. Iqbal K, Liu F, Gong CX, Alonso Adel C, Grundke-Iqbal I. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. *Acta Neuropathol.* 2009;118:53-69.
4. Shahani N, Brandt R. Functions and malfunctions of the tau proteins. *Cell Mol Life Sci.* 2002;59:1668-80.
5. Zemlan FP, Jauch EC, Mulchahey JJ, Gabbita SP, Rosenberg WS, Speciale SG, Zuccarello M. C-tau biomarker of neuronal damage in severe brain injured patients: association with elevated intracranial pressure and clinical outcome. *Brain Res.* 2002;23:131-9.

6. Ma M, Lindsell CJ, Rosenberry CM, Shaw GJ, Zemlan FP. Serum cleaved tau does not predict postconcussion syndrome after mild traumatic brain injury. *Am J Emerg Med.* 2008;26:763-8.
7. Members of American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American Collage of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guideline for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-74.
8. Carpenter CR, Keim SM, Upadhye S, Nguyen HB. Risk stratification of the potentially septic patient in the emegency department: The mortality in the emergency depatment sepsis score. *J Emerg Med.* 2009;37:319-27.
9. Catenacci MH, King K. Severe sepsis and septic shock: Improving outcomes in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2008;26:603-23.
10. Sepsis ve prokalsitonin. *Cumhuriyet Tıp Derg.* 2009;31:502-12.
11. Doğanay M. Sepsis Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Topçu AW, Söyletir G. Doğanay M . Nobel Tıp Kitapevleri. 2002;1:621-36.
12. Rangel-Frausto MS. The epidemiology of bacterial sepsis. *Infect Dis Clin North Am.* 1999;13:299-312.
13. Bistrian B. Acute phase proteins and systemic inflammatory response. *Crit Care Med.* 1999;27:452-3.

14. Young LS. Gram-negative sepsis. In Mandell G, Douglas G, Bennet J. Principles and Practice of Infectious Diseases. A Wiley Medical Publication. 1979:571-95.
15. Hines D, Lisowski J. Sepsis. In:Gorbach SL, Barlett JG, Blacklaw NR eds. Infect Diseases Philadelphia,W.B.Saunders company. 1998:654-61.
16. Bone R. The Pathogenesis of Sepsis. Ann of Internal Med. 1991;115:457-69.
17. McGowan J, Shulman J. Blood stream invasion. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklaw NR, eds. Infect Diseases. W.B.Saunders company. 1998:645-51.
18. Bone R. Gram-Negative Sepsis: a Dilemma of Modern Medicine. Clin Microbiology Reviews. 1993;6:57-68.
19. Doğanay M. Sepsis patogenezi. Kanra G, Akalın HE (ed'ler). Ampirik Antibiyotik Tedavisi Kitabı. 1994:131-44.
20. Akalın E. Sepsis Patogenezi ve Yeni Tedavi Yöntemleri. 1994;4:5-9.
21. Rice TW, Wheeler AP. Clinical pearls severe sepsis. Infect Med 2003;20:184-93.
22. Giuliano KK. Physiological monitoring for critically ill patients: testing a predictive model for the early detection of sepsis. Am J Crit Care Med. 2007;16:122-31.
23. Chopra M, Sharma AC. Distinct cardiodynamic and molecular characteristics during early and late stages of sepsis-induced myocardial dysfunction. Life Sci. 2007;81:306-16.
24. Sharma AC. Sepsis-induced myocardial dysfunction. Shock. 2007;28:265-9.

25. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med.* 2007;35:1599-608.
26. Zanotti Cavazzoni SL, Dellinger RP. Hemodynamic optimization of sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care.* 2006;10:2.
27. Mackenzie I. The Management Of Sepsis. Update in anaesthesia. 2001;8:1-3.
28. Doğanay M. Sepsis Tedavisi. *Türkiye Tıp Dergisi.* 1998;5:42-7.
29. Koscove EM. Sepsis and septic shock. Brillman JC, Quenzer RW, eds. *Infect Disease in Emerg Med.* Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1998:129-46.
30. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for Management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
31. Koneman EW, Stephen DA, Janda WM, Schreckenberger PC. Introduction to microbiology. In: Koneman EW, Stephen DA, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC eds: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology* Philadelphia: Lippincott. 1998;5:153-64.
32. Baaron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Microorganisms encountered in the blood. In: Bailey –Scott’s *Diagnostic Microbiology.* St.Louis.Baltimore: Mosby. 1994;9:193-209.

33. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji: Kanın Mikrobiyolojik İncelenmesi. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 1995;2:319-29.
34. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial Blood stream Infections in United States Hospitals: A Three-Year Analysis. Clin Infect Diseases. 1999;29:239-44.
35. Eberhard, Habitz M, Brunkhorst M, Kliem V, Koch M. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis)and invasive bacterial infection. Arthritis-Rheumatism. 1997;40:1250-6.
36. Kuse E, Lagefeld I, Jaeger K, Kulpmann W. Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation: A variable to differentiate acute rejection from infection. Crit Care Med. 2000;28:555-9.
37. Hammer S, Meisner F, Dirscheld F, Fraunberger P, Meiser B, Hammer C. Procalcitonin for differential diagnosis of greft rejection and infection in patients with heart and/or lung grefts. Intensive Care Med. 2000;26:182-6.
38. Assicat M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infections. Lancet. 1993;341:515-8.
39. Flischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin-a sensitive inflammation in neutropenic children with cancer. Intensive Care Med. 2000;26:202-11.

40. Ugarte, Silva E, Mercan D, Vincent J. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999;27:498-504.
41. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki K. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2000;26:148-52.
42. McLean AS, Huang SJ, Hyams S, Poh G, Nalos M, Pandit R, Balik M, Tang B, Seppelt I. Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35:1019-26.
43. Girbes AR, Beishuizen A, Strack van Schijndel RJ. Pharmacological treatment of sepsis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008;22:355-61.
44. 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;9:245-51.
45. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
46. Cinel I, Dellinger RP. Current treatment of severe sepsis. *Current Infectious Disease Reports.* 2006;8:358-65.
47. Nguyen HB, Corbett SW, Menes K, Cho T, et al. Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2006;13:109-13.

48. Trzeciak S, Dellinger RP, et al. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest*. 2006;129:225.
49. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, Totaro R, Vincent JL, Zanotti-Cavazzoni S. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med*. 2004;32:1928-48.
50. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28:2729-32.
51. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology*. 2002;96:576-82.
52. O'Brien A, Calpp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet*. 2002;359:1209-10.
53. Dunser MW, Mayr AJ, Tur A, Pajk W, Barbara F, Knotzer H, Ulmer H, Hasibeder WR. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med*. 2003;31:1394-8.
54. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, Huang DT, Osborn T, Stevens D, Talan DA. Severe Sepsis and Septic Shock: Review of the Literature and Emergency Department Management Guidelines. *Ann Emerg Med* . 2006;48:28-54.

55. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Cheang M. Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
56. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3640-5.
57. McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia. *Arch Intern Med.* 1962;110:92-100.
58. Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1996;124:717-25.
59. Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27:549-62.
60. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/8509607en.pdf. Accessed October 22, 2007.
61. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med.* 1990;112:492-8.
62. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, Julian D, Johnson J. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients: a randomized trial comparing

- graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med.* 1989;149:679-81.
63. Silvestri L, van Saene HKF, Milanese M, Fontana F, Gregori D, Oblach L, Piacente N, Blazic M. Prevention of MRSA pneumonia by oral vancomycin decontamination: a randomised trial. *Eur Respir J.* 2004;23:921-6.
64. Binder LI, Frankfurter A, Rebhun LI. The distribution of tau in the mammalian central nervous system. *J Cell Biol.* 1985;101:1371-8.
65. Burger nee Buch K, Padberg F, Nolde T, et al. Cerebrospinal fluid tau protein shows a better discrimination in young old (70) than in old patients with Alzheimer's disease compared with controls. *Neurosci Lett.* 1999;277:21-4.
66. Tato RE, Frank A, Hernanz A. Tau protein concentrations in cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59:280-3.
67. Irazuzta JE, De Courten-Myers G, Zemlan FP, Bekkedal MYV, Rossi III J. Serum cleaved Tau protein and neurobehavioral battery of tests as markers of brain injury in experimental bacterial meningitis. *Brain Research.* 2001;913:95-105.
68. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, et al. The SOFA score to describe organ dysfunction/failure. Working Group on Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-10.

69. Wehler M, Kokosko J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic Scoring Systems Hepatology. 2001;34:255-61.
70. Lai CC, Chen SY, Wang CY, Wang JY, Su CP, Liao CH, Tan CK, Huang YT, Lin HI, Hsueh PR. Diagnostic Value of Procalcitonin for Bacterial Infection in Elderly Patients in the Emergency Department. J Am Geriatr Soc. 2010;58:518-22.
71. Ballester JCA, Ballester F, Sanchez AG, Quilis AA, Rubio EC, Otero CP. Epidemiology of Sepsis in the Valencian Community (Spain), 1995-2004. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29:630-4.
72. Valles J, Rello J, Ochagavia A, et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. Chest. 2003;123:1615-24.
73. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. Crit Care Med. 1990;18:801-06.
74. Ebersoldt M, Sharshar T, Anane D. Sepsis-associated delirium. Intensive Care Med. 2007;33:941-50.
75. Weigand MA, Volkmann M, Schmidt H. Neuron-specific enolase as a marker of fatal outcome in patients with severe sepsis and septic shock. Anesthesiology. 2000;92:905-7.

76. Seymour CW, Band RA, Cooke CR, Mikkelsen ME, Hylton J, Rea TD, Goss CH, Gaieski DF. Out-of-hospital characteristics and care of patients with severe sepsis: A cohort study. *J Crit Care*. 2010.
77. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med*. 2009;37:1649-54.
78. Uden J, Astrand R, Waterloo K, Ingebrigtsen T, Bellner J, Reinstrup P, Andsberg G, Romner B. Clinical significance of serum S100B levels in neurointensive care. *Neurocrit Care*. 2007;6:94-9.