



**T. C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SEPSİS İLİŞKİLİ AKUT BEYİN DİSFONKSİYONUNA NEDEN  
OLAN RİSK FAKTÖRLERİNİN SAPTANMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Maimaitiming PAHAERDİNG**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Figen ESEN**

**İSTANBUL 2022**

## TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince daima ilgi ve desteklerini gördüğüm, yetişmemde emekleri geçen değerli hocalarım; başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Zerrin SUNGUR'a, tezimin hazırlanması ve eğitimimdeki değerli katkılarıyla, engin bilgi ve deneyimiyle her zaman yanımda olan, her konuda beni destekleyen, tezimi yürütmekte sabır ve hoşgörü ile bana yardımcı olan Sn. Prof. Dr. Figen ESEN'e, tezimin her aşamasında bana koşulsuz destek veren Sn. Doç. Dr. Günseli Orhun'a, Sn. Uzman Dr. Özlem POLAT'a, eğitimim süresince öğrencileri olmaktan gurur duyduğum değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Ali Emre Çamcı, Sn. Prof. Dr. Mert Şentürk, Sn. Prof. Dr. Gül Köknel Talu, Sn. Prof. Dr. Mukadder Orhan Sungur, Sn. Doç. Dr. Kemalettin Koltka ve Sn. Doç. Dr. Achmet Ali'e, Sn. Doç. Dr. Demet Altun, Sn. Doç. Dr. Mehmet İlke Büget, Sn. Doç. Dr. Emine Aysu Şalvız, Sn. Doç. Dr. Meltem Savran Karadeniz'e, Sn. Yard. Doç. Dr. Hacer Ayşen Yavru'ya teşekkürlerimi sunarım. Eğitimim süresince daima desteklerini gördüğüm Sn. Dr. Öğretim Üyesi Halil Çetingök'e, Sn. Uzm. Dr. Giray Halil Varansu, Sn. Uzm. Dr. Basri Akdoğan, Sn. Uzm. Dr. Nükhet Sivriköz, Sn. Uzm. Dr. Özlem Turhan, Sn. Uzm. Dr. Müşerref Beril Dinçer, Sn. Uzm. Dr. İlkay Anaklı, Sn. Uzm. Dr. Ebru Emre Demirel, Sn. Uzm. Dr. Nur Canbolat, Sn. Uzm. Dr. Esra Saka Ersin, Sn. Uzm. Dr. Ömür Aksoy Gökkaya'ya teşekkürlerimi sunarım. Şuan emekli olan asistanlığıma başladığım dönemde Anabilim Dalı başkanımız olan Sn. Prof. Dr. Lütfü Telci'ye, sonrasında Anabilim Dalı başkanımız olan Sn. Prof. Dr. Kamil Mehmet TUĞRUL'a, emekli Sn. Prof. Dr. Tülay Özkan Seyhan'a, emekli Sn. Prof. Dr. Kamil Pembeci'ye teşekkürlerimi sunarım. Asistanlığın tüm zorluklarına rağmen beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, şu an uzman olan tüm kıdemlilerime, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, her sorunumuzda yardımlarını esirgemeyen kürsü sekreterliği ekibimize, kıymetli hemşire, anestezi teknikeri, laborant ve diğer sağlık çalışanı arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Son olarak bu yoğun süreçte her zaman bana destek olan hayat arkadaşım, sevgili eşim Münever UYGUR'a, hayatta koşulsuz sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Annem Gülcemile'ye, Rahmetli Babam Mehmet Emin KADİR'a, kardeşim Nilüfer'e ve dünya tatlısı çocuklarım İpar ve İlteriş'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Maimaitiming PAHAERDING

İSTANBUL 2022

## İÇİNDEKİLER

|                                                                              |            |
|------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>TEŞEKKÜR.....</b>                                                         | <b>II</b>  |
| <b>İÇİNDEKİLER.....</b>                                                      | <b>III</b> |
| <b>RESİMLER DİZİSİ.....</b>                                                  | <b>V</b>   |
| <b>TABLolar DİZİSİ.....</b>                                                  | <b>VI</b>  |
| <b>KISALTMALAR.....</b>                                                      | <b>VII</b> |
| <b>ÖZET.....</b>                                                             | <b>IX</b>  |
| <b>ABSTRACT.....</b>                                                         | <b>XI</b>  |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>                                                 | <b>1</b>   |
| <b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>                                                 | <b>4</b>   |
| 2.1.Epidemiyoloji.....                                                       | 5          |
| 2.2. Deliryum risk faktörleri.....                                           | 5          |
| 2.3. Patofizyoloji.....                                                      | 6          |
| 2.3.1. Beyin sinyali.....                                                    | 8          |
| 2.3.2. Nöroinlamasyon ve mikrogliya aktivasyonu.....                         | 9          |
| 2.3.3. Astrosit ve kan beyin bariyeri bozukluğu.....                         | 10         |
| 2.3.4. İskemik süreç .....                                                   | 10         |
| 2.3.5. Mitokondriyal disfonksiyon.....                                       | 11         |
| 2.3.6. Nörotransmitter disfonksiyonu.....                                    | 11         |
| 2.3.7. İatrojenik faktörler.....                                             | 12         |
| 2.4. SİE fonksiyonel nöroanatomi.....                                        | 13         |
| 2.4.1. Strese yanıtın nöroanatomi.....                                       | 13         |
| 2.4.2. Beyin sapı, Mortalite ve deliryum.....                                | 14         |
| 2.4.3. Amigdala ve psikolojik bozukluklar.....                               | 15         |
| 2.4.4. Hipokampus ,frontal korteks , beyaz cevher ve kognitif gerileme ..... | 15         |
| 2.5. Tanısal işlemler.....                                                   | 15         |
| 2.5.1. Beyin görüntülemesi.....                                              | 16         |
| 2.5.2. Elektroensefalogram (EEG) .....                                       | 17         |
| 2.5.3. Laboratuvar testler ve BOS.....                                       | 17         |
| 2.5.4. Laboratuvar testler ve kan.....                                       | 18         |
| 2.5.5. SİE’de deliryum için tarama testleri.....                             | 18         |

|                                                           |           |
|-----------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3. Gereç ve yöntem.....</b>                            | <b>20</b> |
| 3.1. Temel klinik ve demografik verilerin toplanması..... | 21        |
| 3.2. SİE tanısı .....                                     | 21        |
| 3.3. İstatistik.....                                      | 22        |
| <b>4. Bulgular.....</b>                                   | <b>23</b> |
| <b>5. Tartışma.....</b>                                   | <b>29</b> |
| <b>6. Kaynaklar.....</b>                                  | <b>33</b> |



## RESİMLER DİZİSİ

| Resim                                                                                                   | Sayfa No |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Resim 1. Deliryum risk faktörleri.....                                                                  | 6        |
| Resim 2. SİE'nin altında yatan olası patofizyoloji ve meleküler değişikliklerin şeması.....             | 7        |
| Resim 3. Beyinin sistemik enfeksiyona yanıt şeması.....                                                 | 8        |
| Resim 4. Deliryumun inflamatuvar mekanizmaları.....                                                     | 10       |
| Resim 5. Deliryum patofizyolojisinin major mekanizmaları .....                                          | 13       |
| Resim 6. SİE'de semptomlar ,teşisler,risk faktörleri, ve kognitif performansın şematik incelenmesi..... | 17       |
| Resim 7. CAM-ICU .....                                                                                  | 20       |
| Resim 8. ICDSC.....                                                                                     | 21       |

**TABLolar DİZİSİ**

| Tablo                                                                                         | Sayfa No |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Tablo 1. SOFA skorlaması.....                                                                 | 2        |
| Tablo 2. Çalışmaya alınan hasta verilerinin genel dağılımı .....                              | 24       |
| Tablo 3. SİE gelişen ve gelişmeyen gruptaki veri dağılımı.....                                | 25       |
| Tablo 4. Çalışmaya alınan SİE gelişen ve gelişmeyen hasta verilerinin karşılaştırılması ..... | 26       |
| Tablo 5. SİE gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının veri karşılaştırılması.....              | 28       |
| Tablo 6. Enfeksiyon odağının dağılımı.....                                                    | 29       |
| Tablo 7. Enfeksiyon etkenlerinin dağılımı .....                                               | 29       |

**KISALTMALAR**

**ABD - Akut beyin disfonksyonu**  
**APACHE 2 - Yoğun bakım hastalık şiddeti skarlama sistemi**  
**ATP - Adenozin trifostat**  
**BOS - Beyin omurilik sıvısı**  
**CAM-ICU - Yoğun bakımda konfüzyon değerdendirme metodu**  
**CMS - Centers for medicare & medicaid services**  
**DAMPs - Hasar ilişkili moleküler patern**  
**DM - Diabetes Mellitus**  
**EEG - Elektroensefalogram**  
**FiO2 - İnspire edilen O2 konsantrasyonu**  
**GABA - Gamma amino butirik asit**  
**GCS (GKS) - Glasgow koma skalası**  
**HF - Hemofiltrasyon**  
**ICDSC - Yoğun bakım deliryum tarama kontrol listesi**  
**ICU - Yoğun bakım ünitesi**  
**IL - İnterlökin**  
**İÜ - İstanbul Üniversitesi**  
**KBB - Kan -Beyin bariyeri**  
**KOAH - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı**  
**KVC - Kardiyovasküler cerrahi**  
**LPS - Lipopolisakarit**  
**MRI (MRG) - Maynetik rezonans görüntelene**  
**MV - Mekanik ventilasyon**  
**NFL -nörofilaman**  
**NSE - Nöron spesifik enolaz**  
**Nu-DESC - hemşirelik deliriyum trama ölçeğı**  
**OAB - Ortalama arter basıncı**  
**PaO2 - Arteriyel O2 parsiyel basıncı**  
**PG - Prostagalndin**  
**qSOFA - Hızlı ardışık organ yetmezlik değerdendirme metodu**

**RASS - Richmond ajitasyon sedasyon skalası**

**ROS - Serbest oksijen radikalleri**

**SaO2 - Arteriyel oksijen satürasyonu**

**SEA (SİE) - Sepsis ilişkili ensefalopati**

**SiMoA - tek moleküllü dizi teknolojisi**

**SIRS - Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu**

**SSS - santral sinir sistemi**

**TNF - Tümör nekroz faktörü**

**YBÜ - Yoğun bakım Ünitesi**

**ZO - Zonula okkuldens**



## ÖZET

### **Sepsis ilişkili akut beyin disfonksiyonuna neden olan risk faktörlerinin saptanması**

**Amaç:** Sepsis sıklıkla deliryumdan komaya kadar değişen ciddiyette akut beyin disfonksiyonu bulguları ile komplike olmaktadır. Sepsisin seyri sırasında ortaya çıkan nörolojik bulgular “sepsis ilişkili ensefalopati (SİE)” olarak da adlandırılmaktadır. SİE beyin hasarı gelişiminin yanı sıra, uzun dönem kognitif bozukluk, yaşam kalitesinde azalma ve mortalite artışına yol açmaktadır (1-4). Nöroinflamasyon, serebral endotel hasarına ikincil olarak gelişen kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış ve beyin parankiminde mikrogliyanın aktivasyonu dâhil olmak üzere birçok mekanizma SİE gelişiminde suçlanmaktadır (5). Nörogörüntüleme çalışmalarında saptanan serebral iskemik değişiklikler, ak madde lezyonları, posterior reversible ensefalopati, frontal korteks ve limbik yapılarda atrofi gibi bulgular sepsiste kazanılmış beyin hasarının varlığını düşündürmektedir (6-8). SİE gelişimine neden olan değiştirilebilir faktörler ile ilgili olarak literatürde kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yoğun bakım sürecinde uygulanan sedatif ajanlar, antibiyotikler, steroidler gibi pek çok ajan nörotoksiteye neden olmaktadır. Ek olarak değişik derecelerde organ disfonksiyonları nedeni ile gelişen metabolik sorunlar, hemodinamik değişiklikler ve hipoksi gibi faktörler ensefalopati bulgularını daha da şiddetlendirmektedir. SİE’nin hastanın klinik sonuçları üzerinde önemli bir etkisi olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Yoğun bakıma kabul sırasında GKS<8 olan hastalarda mortalitenin %60’ın üzerinde olduğu gösterilmiştir (2). SİE olan hastalarda diğer sepsis hastaları ile karşılaştırıldığında 28 günlük mortalite hızının daha yüksek olduğu bulunmuştur (9). Yakın zamanda yayınlanan çok merkezli iki çalışma, yoğun bakıma kabul sırasında mental durumdaki hafif değişikliklerin dahi (örneğin, GKS 13-14) yoğun bakım mortalitesini arttırdığını göstermiştir (10, 11).

Bu retrospektif çalışmadaki amacımız, sepsis hastalarında akut beyin disfonksiyonu gelişimine neden olan potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörlerini saptamak ve bu faktörlerin prognostik değerini belirlemektir.

**Gereç ve yöntemler:** Çalışmaya çeşitli dışlanma kriterleri belirlenerek İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Reanimasyon ünitesinde ocak 2015-aralık 2019 tarihleri arasında sepsis tanısıyla tedavi altına alınmış ve çalışma kriterlerine uygun olan 136

hasta dahil edilmiştir. Çalışma için İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. 2015-2019 tarihleri arasında tedavi edilen sepsis hastalarının elektronik ve tıbbi kayıtlarından retrospektif olarak veriler toplanmıştır.

**Bulgular:** SİE gelişen grubun YBÜ yatış süresi( $P=0,000$ ), hastanede yatış süresi ( $P=0,036$ ), ventilasyon süresi ( $P=0,000$ ) SİE gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı olarak daha uzun saptandı. SİE gelişen grubun giriş GKS, SİE gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptandı( $P=0,017$ ). SİE gelişen grupta Diabetes Mellitus ve hematolojik hastalık tanılı hastalar, SİE gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı olarak daha fazla saptandı(sırasıyla  $P=0,04$  ve  $P=0,03$ ). SİE gelişen grupta hastalarda hipernatremi ( $P=0,03$ ) ve hiperglisemi gelişmesi ( $P=0,002$ ), SİE gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı olarak daha fazla saptandı. SİE gelişen grupta kortikosteroid kullanan hastalar (64 hasta), SİE gelişmeyen gruba (12 hasta) kıyasla anlamlı olarak daha fazla saptandı ( $P=0,047$ ). Hastanın cinsiyeti ( $P=0,68$ ), YBÜ'ye kabul şekli ( $P=0,073$ ), YBÜ'dan çıkış şekli ( $P=0,21$ ), hastaneden çıkış şekli ( $P=0,21$ ), hastada hipertansiyon ( $P=0,81$ ), kardiyak patoloji ( $P=0,5$ ), pulmoner patoloji ( $P=1$ ), kanser ( $P=0,09$ ), kronik böbrek hastalığı ( $P=0,191$ ) ve diğer hastalıkların ( $P=0,26$ ) olması SİE gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

**Sonuçlar:** Yoğun bakım ünitesinde yatmakta iken sepsis nedeniyle Akut Beyin Disfonksiyonu gelişen (106 hasta) ve gelişmeyen (30 hasta) hasta grupları karşılaştırıldığında, YBÜ yatış süreleri, hastane yatış süreleri, giriş GKS değerleri, sedasyon süreleri, koma süreleri ve Mekanik ventilasyon süreleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca hastalarda; Diabetes Mellitus (DM) varlığı, hematolojik hastalık olması, enfeksiyon etkeni (özellikle gram negatif etkenler), hipernatremi, hiperglisemi varlığı, kortikosteroid kullanımı, ABD gelişmesi açısından risk faktörü olarak saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Sepsis ilişkili ensefalopati, Akut beyin disfonksiyonu, deliriyum, koma.

## ABSTRACT

**Identification of risk factors causing sepsis-associated acute brain dysfunction**

**Objectives:** Sepsis is often complicated by signs of acute brain dysfunction ranging from delirium to coma. Neurological findings that occur during the course of sepsis are also called “sepsis-associated encephalopathy (SAE)”.

In addition to the development of brain damage, SAE causes long-term cognitive impairment, decreased quality of life and increased mortality (1-4). Many mechanisms are implicated in the development of SAE, including neuroinflammation, increased permeability of the blood-brain barrier secondary to cerebral endothelial damage, and activation of microglia in the brain parenchyma (5).

Findings such as cerebral ischemic changes, white matter lesions, posterior reversible encephalopathy, atrophy in the frontal cortex and limbic structures detected in neuroimaging studies suggest the presence of acquired brain damage in sepsis (6-8).

There are a limited number of studies in the literature regarding the modifiable factors that cause the development of SAE. Many agents such as sedative agents, antibiotics, steroids applied during the intensive care unit cause neurotoxicity. In addition, factors such as metabolic problems, hemodynamic changes and hypoxia due to varying degrees of organ dysfunctions exacerbate encephalopathy findings.

Previous studies have shown that SAE has a significant impact on the clinical outcome of the patient. It has been shown that mortality in patients with GCS <8 at the time of admission to the intensive care unit is over 60% (2). It was found that the 28-day mortality rate was higher in patients with SAE when compared with other sepsis patients (9). Two recently published multicenter studies have shown that even mild changes in mental status (for example, GCS 13-14) during admission to ICU increase ICU mortality (10, 11).

Our aim in this retrospective study is to determine the potentially modifiable risk factors that cause the development of acute brain dysfunction in patients with sepsis and to determine the prognostic value of these factors.

**Materials and methods:** Various exclusion criteria were determined for the study and 136 patients who were treated with the diagnosis of sepsis in the Reanimation

Unit of Istanbul Medical Faculty between January 2015 and December 2019 and who met the study criteria were included. For the study, Approval was obtained from the İ.Ü. Istanbul Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee. Data were collected retrospectively from electronic and medical records of sepsis patients treated between 2015-2019.

**Results:** ICU length of stay ( $P=0.000$ ), hospitalization time ( $P=0.036$ ) and ventilation time ( $P=0.000$ ) were found to be significantly longer in the group with SAE compared to the group without SAE. The entry GCS of the group with SSI was found to be significantly lower than the group without SSI ( $P=0.017$ ). Patients with Diabetes Mellitus and hematological disease were found to be significantly more common in the group that developed SAE compared to the group that did not develop SAE ( $P=0.04$  and  $P=0.03$ , respectively). Hyponatremia ( $P=0.03$ ) and hyperglycemia development ( $P=0.002$ ) were found to be significantly more common in the group that developed SAE compared to the group that did not develop SAE. Patients using corticosteroids (64 patients) in the group that developed SAE were found to be significantly more common than the group that did not develop SAE (12 patients) ( $P=0.047$ ). Gender of the patient ( $P=0.68$ ), type of admission to the ICU ( $P=0.073$ ), type of exiting the ICU ( $P=0.21$ ), type of discharge from hospital ( $P=0.21$ ), hypertension ( $P=0.81$ ), cardiac pathology ( $P=0.5$ ), pulmonary pathology ( $P=1$ ), cancer ( $P=0.09$ ), chronic kidney disease ( $P=0.191$ ) and other diseases ( $P=0.26$ ) in terms of the development of SAE no significant difference was found between the two groups.

**Conclusions:** When the groups of patients who developed Acute Brain Dysfunction (106 patients) and did not develop (30 patients) due to sepsis were compared, a significant difference was found in terms of ICU length of stay, hospitalization times, entry GCS values, sedation times, coma times and Mechanical ventilation times. In addition, in patients; Presence of Diabetes Mellitus (DM), hematological disease, infectious agent (especially gram-negative agents), presence of hyponatremia, hyperglycemia, corticosteroid use were determined as risk factors for the development of SAE.

**Key words:** Sepsis-associated encephalopathy, Acute brain dysfunction, delirium, coma.



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis enfeksiyon tarafından indüklenen fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormalliktir. 2011 yılında Birleşik Devletler'in 20 milyar doların üzerinde bir sağlık maliyeti harcadığı majör toplum sağlık sorunudur. Son yıllarda sepsis insidansında bir artış gözlemlenmekte olup, bu durum muhtemel toplumun yaşlanmasına bağlı komorbiditelerin artması ve tanı yöntemlerinin gelişmesi bağlıdır. Gerçek insidansı bilinmemekle beraber sepsisin dünya çapında kritik hastalık ve mortalitenin önde gelen nedeni olduğu tahmin edilmektedir (1,2).

1991 yılında sepsis ilk kez olası ya da tanımlanmış enfeksiyona bağlı sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) ve aşağıdaki kriterlerden 2 yada daha fazlasının olması olarak tanımlanmıştır:

- Vücut sıcaklığı  $> 38^{\circ}\text{C}$  veya  $< 36^{\circ}\text{C}$
- Kalp atım hızı  $\geq 90/\text{dk}$
- Solunum sayısı  $> 20/\text{dk}$  veya parsiyel arteriyel karbondioksit basıncının  $< 32 \text{ mmHg}$
- Lökosit sayısının  $< 4 \times 10^9/\text{lt}$  veya  $> 12 \times 10^9/\text{lt}$  veya  $> \% 10$  immatür band formuları

Ağır sepsis, sepsis tablosunun organ disfonksiyonuna, doku hipoperfüzyonuna veya hipotansiyona ilerlemesi; septik şok, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden hipotansiyon ile birlikte organ yetersizliklerinin olması, vazoaaktif ilaç ihtiyacının olması olarak tanımlanmıştır (3).

2001 yılında tanımlamalar klinik ve laboratuvar değişkenlerine göre güncellenmiştir (4).

2004 yılında Sepsisten Sağkalım Kampanyası klavuzu yayınlanmıştır. Bu klavuz tüm dünyada sepsis tedavisi için ortak bir protokol oluşturulmasını sağlamıştır (5). Birleşik Devletler Medicare ve Medicaid Hizmetleri Merkezleri (CMS), sepsisi; en az 2 SIRS ile enfeksiyon varlığı, ağır sepsisi; sepsise eşlik eden organ disfonksiyonu (serum laktat düzeyinin  $> 2 \text{ mmol/lt}$  olması dahil) ve septik şoku; sıvı resüsitasyonuna dirençli, vazoaaktif ilaç kullanımı gerektiren hipotansiyon veya laktat seviyesinin  $> 4 \text{ mmol/lt}$  olması olarak tanımlamıştır (6).

2016 yılında Sepsis-3 komitesi yeni tanımlamalar getirmiştir. Buna göre sepsis; enfeksiyona konakçının verdiği disregüle yanıt nedeniyle oluşan hayatı tehdit eden organ disfonksiyonudur. Septik şok; yüksek mortalite riski olan, dolaşımsal ve hücrel/metabolik disfonksiyonun olduğu, sıvı resüsitasyonuna dirençli vazoaaktif ilaç gerektiren hipotansiyon ile birlikte doku hipoperfüzyonu (laktat  $> 2 \text{ mmol/lt}$ ) olarak tanımlanmıştır. Ağır sepsis tanımı kaldırılmıştır. Sepsisin teşhisi ve yüksek risk tanımlanması için Sepsis-3 komitesi, sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirilmesi (Sepsis related Organ Failure Assessment=SOFA) veya hızlı versiyonu olan quick-SOFA (qSOFA) skorlamalarının kullanılmasını önermektedir

(7). SOFA skoru; major organ disfonksiyonlarını tanımlamada kullanılan objektif bir skora sistemidir. Klinik uygulamalarda kritik hastaların takibinde rutin olarak uygulanmaktadır (8). Ancak ihtiyaç duyulan bilgilerin toplanması zahmetlidir ve genellikle yatakbaşı klinik karar vermek için uygun değildir.

| SOFA skoru                                                                                 | 0    | 1               | 2                             | 3                                    | 4                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Solunum PaO <sub>2</sub> /fiO <sub>2</sub><br>(mmHg)<br>SaO <sub>2</sub> /fiO <sub>2</sub> | >400 | <400<br>221-301 | <300<br>142-220               | <200<br>67-141                       | <100<br><67                         |
| Koagülasyon<br>Trombosit sayısı<br>10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>                        | >150 | <150            | <100                          | <50                                  | <20                                 |
| Karaciğer<br>Bilirubin (mg/dl)                                                             | <1.2 | 1.2-1.9         | 2-5.9                         | 6-11.9                               | >12                                 |
| Kardiyovasküler<br>Hipotansiyon<br>(mcg/kg/dk)                                             | yok  | OAB<70mmHg      | Dopamin veya<br>dobutamin ≤ 5 | Dopamin>5 veya<br>noradrenalin ≤ 0.1 | Dopamin>15 veya<br>noradrenalin>0.1 |
| SSS<br>Glaskow koma skalası<br>(GKS)                                                       | 15   | 13-14           | 10-12                         | 6-9                                  | <6                                  |
| Böbrek<br>Kreatinin (mg/dl)<br>veya idrar miktarı<br>(ml/gün)                              | <1.2 | 1.2-19          | 2-3.4                         | 3.5-4.9 veya <500ml                  | >5 veya <200 ml                     |

**Tablo 1. SOFA skoruması**

qSOFA daha kolaydır. Singer ve arkadaşları (7), SIRS ve SOFA skorumalarını karşılaştırıp sepsiste kötü prognoz ile ilişkili 3 bağımsız belirteç tanımlamış ve qSOFA skorumasını yaratmışlardır. Buna göre qSOFA:

- Solunum sayısı  $\geq 22/\text{dk}$
- Sistolik kan basıncı  $\leq 100 \text{ mmHg}$
- Değişmiş mental durum (GKS < 15)

qSOFA skorunun  $\geq 2$  olması ve şüpheli veya tanımlanmış enfeksiyon varlığı, sık takip ve yoğun bakım yatışı dahil olmak üzere agresif tedavi için uyarıcıdır. qSOFA parametrelerinin klinik uygulamada elde edilmesi daha kolay olduğundan avantajlıdır. Ancak qSOFA, sepsiste şiddetli organ işlev bozukluğunu ve ölüm riskini öngörse de sepsisin tanımlaması için dikkatle

yorumlanmalıdır. Sorunlardan biri klinisyenin organ yetmezliğinin sebebi olarak enfeksiyonu tanımlayabilmesidir. Ancak bu erken dönemde belirgin olmayabileceğinden erken sepsis teşhisi için qSOFA, SIRS'dan daha az hassas hale gelir (9). Ayrıca daha önceden mevcut olan kronik hastalıkların varlığı da qSOFA ve SOFA ölçümlerini etkileyebilir (10). Ek olarak qSOFA sadece yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışındaki kliniklerde geçerlidir ve ybü'e halihazırda kabul edilmiş hastalarda faydası sınırlıdır (11). Çalışmalar, SIRS kriterlerinin sepsisi tespit etmek için kullanılabileceğini, qSOFA'nın ise sadece bir triyaj aracı olarak kullanılmasını önermektedir (10,12).

Sinir sistemi farklı ekstraserebral faktörlere son derece duyarlı olduğundan, sepsis sırasında gelişen beyin disfonksiyonu oldukça yaygındır. Sepsis sıklıkla deliryumdan komaya kadar değişen ciddiyette akut beyin disfonksiyonu bulguları ile komplike olmaktadır. Sepsisin seyri sırasında ortaya çıkan nörolojik bulgular "Sepsis İlişkili Ensefalopati (SİE)" olarak da adlandırılmaktadır. SİE beyin hasarı gelişiminin yanı sıra, uzun dönem kognitif bozukluk, yaşam kalitesinde azalma ve mortalite artışına yol açmaktadır (13-16). SİE'nin patofizyolojisi halen yeterince bilinmemektedir. Nöroinflamasyon, serebral endotel hasarına ikincil olarak gelişen kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış ve beyin parankiminde mikrogliyanın aktivasyonu dâhil olmak üzere birçok mekanizma SİE gelişiminde suçlanmaktadır (17). Nörogörüntüleme çalışmalarında saptanan serebral iskemik değişiklikler, ak madde lezyonları, posterior reversible ensefalopati, frontal korteks ve limbik yapılarda atrofi gibi bulgular sepsiste kazanılmış beyin hasarının varlığını düşündürmektedir (18-20). SİE gelişimine neden olan değiştirilebilir faktörler ile ilgili olarak literatürde kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yoğun bakım sürecinde uygulanan sedatif ajanlar, antibiyotikler, steroidler gibi pek çok ajan nörotoksiteye neden olmaktadır. Ek olarak değişik derecelerde organ disfonksiyonları nedeni ile gelişen metabolik sorunlar, hemodinamik değişiklikler ve hipoksi gibi faktörler ensefalopati bulgularını daha da şiddetlendirmektedir.

Sepsis hastalarında daha önce yapılmış bir çalışmada, SİE yoğun bakıma giriş sırasında Glasgow koma skorunun (GKS) <15 olması olarak tanımlanmıştır ve hastaların %54'ünde saptanmıştır (14). Bu çalışmada, ensefalopatinin ciddiyetinin bakteriyemi, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tek merkezli diğer bir çalışmada, SİE'nin yoğun bakıma giriş hastalık ciddiyet skoru, metabolik bozukluklar, enfeksiyon odağı ve mikroorganizmanın türü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Yakın zamanda yapılan 2513 sepsis hastasının incelendiği retrospektif bir çalışmada ise, SİE GKS<15 ve anormal nörolojik bulguların varlığı (deliryum, fokal nörolojik bulgu, klinik

nöbet) olarak tanımlanmıştır (22). SİE hastaların %53'ünde saptanmıştır ve akut böbrek yetersizliği, hipoglisemi, hiperglisemi, hiperkapni ve hipernatremi ile ilişkilendirilmiştir.

Daha önceki çalışmalardan farklı olarak daha yüksek sayıda hastanın dâhil edildiği bu çalışmada, önemli bir kısıtlılık olarak GKS dışında sepsis hastalarında akut beyin disfonksiyonunun en sık klinik bulgusu olan deliryumun varlığı sınırlı sayıda hastada araştırılmıştır.

SİE'nin hastanın klinik sonuçları üzerinde önemli bir etkisi olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Yoğun bakıma kabul sırasında GKS<8 olan hastalarda mortalitenin %60'ın üzerinde olduğu gösterilmiştir (14). SİE olan hastalarda diğer sepsis hastaları ile karşılaştırıldığında 28 günlük mortalite hızının daha yüksek olduğu bulunmuştur (21). Yakın zamanda yayınlanan çok merkezli iki çalışma, yoğun bakıma kabul sırasında mental durumdaki hafif değişikliklerin dahi (örneğin, GKS 13-14) yoğun bakım mortalitesini arttırdığını göstermiştir (22,23).

Bu retrospektif çalışmadaki amacımız, sepsis hastalarında akut beyin disfonksiyonu gelişimine neden olan potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörlerini saptamak ve bu faktörlerin prognostik değerini belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

En sık görülen akut beyin disfonksiyonu deliryumdur. Deliryumun yaygınlığı hasta grubu ve bulgularına göre önemli ölçüde değişmektedir. 2020 da yapılmış 33 çalışmalı metaanalizde erişkin yatan hastalarda deliryumun genel yaygınlığı %23 olarak bulunmuştur (24). Deliryumun yaygınlığı medikal olarak düşük riskli minör elektif cerrahi geçiren hastalarda tek haneli yüzdelerden yüksek riskli majör cerrahi geçiren, özellikle acil şartlar altındaki hastalarda  $\geq$  %20 'e kadar değişmektedir (25-27). Örneğin yapılmış bir sistematik incelemede koroner arter bypass greftleme yapılmış olan hastaların deliryum prevalansı, diagnostik tanı araçlarının kullanılmış olduğu çalışmalarda %24 olarak gösterilmiştir (28). Transfemoral yaklaşımla transkateter aortik valv replasmanı sonrası postoperatif deliryum oranı %7,2 iken, başka yaklaşımlarda %21,4 saptanmıştır (29). Akut inme sonrası deliryum yaygın olup 2019 'da yapılmış olan 32 çalışmayı içeren bir sistemik incelemede deliryum oranı %25 olarak gösterilmiştir (30).

Yoğun bakım ünitelerindeki ventilatöre bağlı olan ve olmayan hastalardaki deliryum prevalansı, Kuzey ve Güney Amerika, Avrupa ve Asya'da yapılmış çalışmaların sistematik

incelemelerinde yüksek bulunmuş ve %31,8 olarak bildirilmiştir (31). Mekanik ventilasyona bağlı olan hastalarda deliryum genellikle %50-70 oranda görülmektedir (32).

## 2.1. Epidemiyoloji

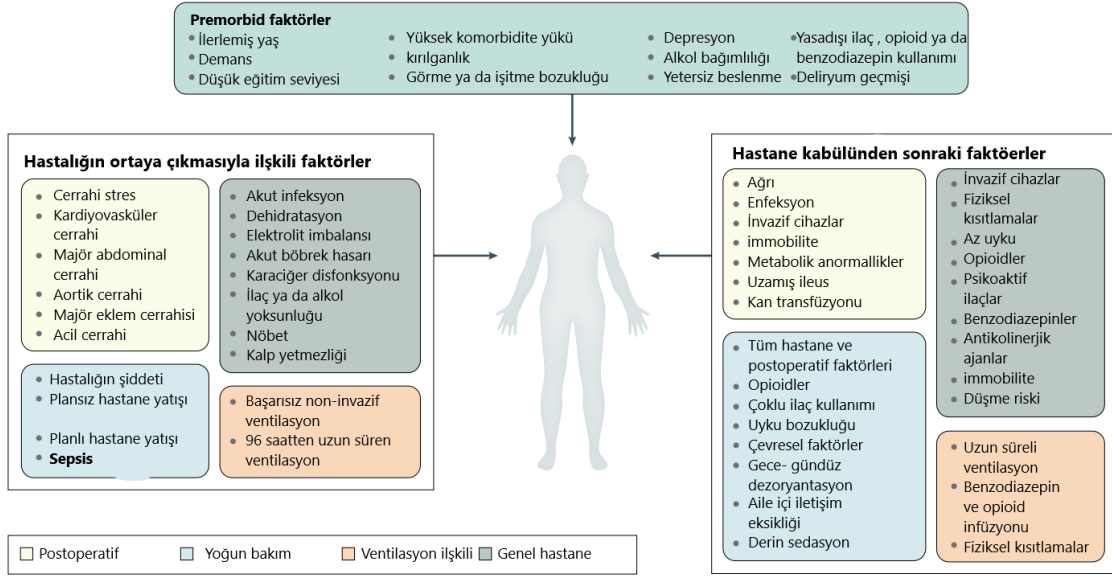
Sepsis ilişkili Ensefalopati (SİE), dünya genelinde yoğun bakım ünitelerinde ensefalopatilerin en sık nedeni olup (33) sepsis hastalarında %50 oranına kadar görülebilmektedir (22,14). Kanıtlanmış bir bakteremi SİE insidansını %70 e kadar artırabilmektedir. Böbrek, karaciğer ya da çoklu organ yetmezliği olan hastalar, organ komplikasyonu olmayan hastalarla kıyaslandığında sepsisten daha çok etkilenmektedir (14). SİE gelişen sepsis hastalarında mortalite oranı %26 dan %49 a kadar yükselmiş ve bu hastalarda düşük GKS, yüksek SOFA (sequential organ failure assessment score) ve yüksek APACHE II skorları görülmüştür (22,35,21). Hastaneden taburculuk sonrası da bile sepsisten sağ kurtulan hastaların neredeyse %45’inde uzun dönem kognitif bozukluk semptomları izlenmiştir (36).

## 2.2. Deliryum Risk Faktörleri

Deliryum risk faktörleri predispozan ve presipitan (tetikleyici) faktörler olarak ikiye ayrılabilir. Predispozan risk faktörler; ilerlemiş yaş, kognitif bozukluk (37), kırılgnalık, mevcut ek hastalıklar, depresyon ve başka psikiyatrik hastalıklar (38,39), alkol kullanımı, kötü beslenme (40,41), görme ve işitme bozuklarını (42,43) içerir. Deliryum gelişme riski total risk faktörlerinin sayısı ve onların ciddiyetine bağlıdır. Örneğin: Kırılgnalık bir dizi risk faktörünü kapsar ve deliryum gelişimine ciddi katkısı vardır (44,45), ve kognitif bozukluğun derecesi deliryum gelişimiyle lineer bir ilişkiye sahiptir (46,47). Bunların dışında nörogörüntüleme çalışmaları deliryum riskinin büyük serebral atrofi ve/ya da büyük beyaz cevher hastalarında daha yüksek olduğunu göstermiştir (48,49).

Presipitan (tetikleyici) faktörler; çeşitli hasarlar, ciddi tıbbi durumlar (sepsis, hipoglisemi, inme, karaciğer yetmezliği v.s.), travma, cerrahi işlem, psikolojik stres de dahil geniş bir aralığı kapsar (25,43). Genel olarak hastalarda birden fazla presipitan faktörler mevcuttur (50,51). Ayrıca ilaç kullanımı, yoksunluk ve ilaç değişiklikleri de deliryum ile ilişkilendirilmiştir. Benzodiazepinler, dihidropiridinler (genel olarak L-tipi kalsiyum kanal blokerleri hipertansiyon tedavisi için kullanılmaktadır), antihistaminikler ve opioidler en yüksek deliryum riski taşıyan ajanlardır. Yetersiz ağrı yönetimi de deliryum riski taşımaktadır (52,53). Ancak ağrı yönetimi ve deliryum arasındaki kesin ilişki hala net olarak

aydınlatılamamıştır. Ek olarak spesifik sağlık bakımı ile ilişkili, mekanik ventilasyon gibi faktörler hastane ilişkili deliryumun risk faktörleridir. Bu faktörlerin birçoğu çeşitli sağlık bakımlarında aynı anda mevcut olabilmektedir.

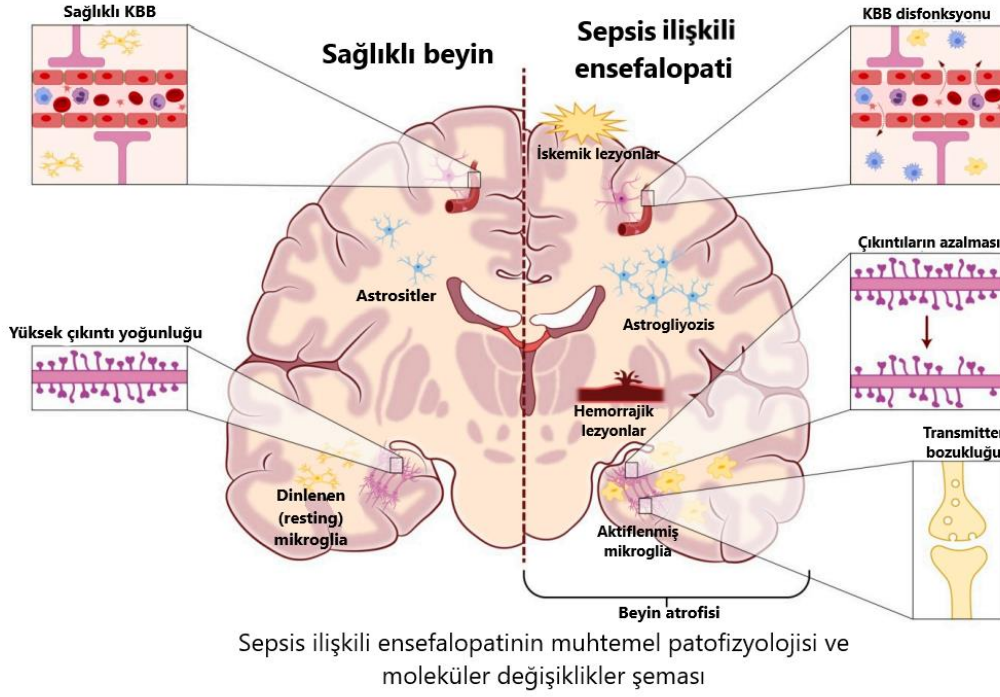


### Deliryum risk faktörleri

**Resim 1. Deliryum risk faktörleri (135).** Deliryum için risk faktörleri, premorbid veya predispozan faktörlerle ve ortaya çıkan hastalıkla ilgili faktörler olan veya hastaneye ya da yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra ortaya çıkan hızlandırıcı faktörlerle ilgilidir.

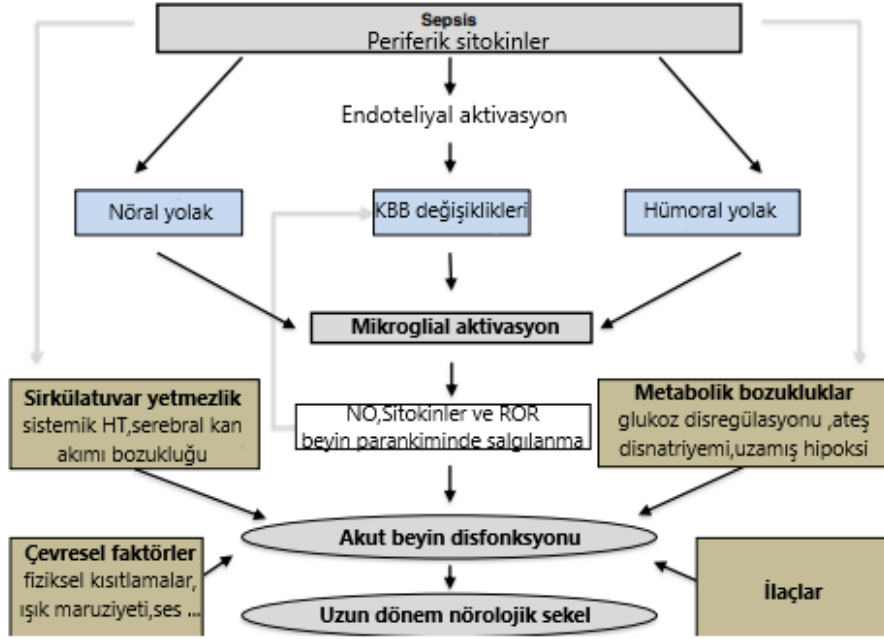
### 2.3. Patofizyoloji

SİE tanımına göre, SİE teşhisinin konulabilmesi için öncelikle akut santral sinir sistemi enfeksiyonunun ekarte edilmesi gerekmektedir. SİE, konağın ağır sistemik enfeksiyon tarafından indüklenen disregüle yanıtı olarak tanımlanabilir. Şu ana kadar SİE' nin patofizyolojisi ve altta yatan moleküler mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. SİE etiyolojisi muhtemelen multifaktoriyeldir ve bir dizi patolojik mekanizma ile birbirlerini etkileyerek SİE gelişimine değişen derecelerde katkıda bulunur (33). Bu faktörler; iskemik/hemorajik lezyonlar, kan - beyin bariyerinin bozulması, nöroinflamatuvar süreçleri içerebilir. (Örneğin; mikrogliya aktivasyonu, astrogliozis, nöronal sinaptik çıkıntılarının yoğunluğunun azalması ve nörotransmitter disregülasyonu).



**Resim 2.** Sepsis ile ilişkili ensefalopatinin altında yatan olası patofizyolojik ve moleküler değişikliklerin şematik görünümü (136)

Spesifik yollar beyne giden sinyallere aracılık eder ve nöroinflamasyon, iskemi ve hücrel metabolik stres olmak üzere 3 süreci tetikler (54). Kompleman sistemi aktivasyonu kan beyin bariyerinin bozulmasına katkıda bulunur (55). Makro ve mikrosirkulatuvar bozukluk iskemiye tetikler. Vasküler kompleks (endotelial hücreler, astrositler ve kan-beyin bariyeri) bozukluğu ve mikrogliya aktivasyonu nöroinflamasyona yol açar. Bu iki sürece, ilaç nörotoksitesi, hipoksi, disglisemi, böbrek ya da karaciğer yetmezliği gibi sistemik faktörler eklendiğinde metabolik stres tetiklenir (2020 Mazeraud şekil 1). Oksidatif stres nöronların fonksiyonu ve canlılığı için önemli olan mitokondiyal bozukluklarla yakından ilişkilidir. Spesifik beyin bölgeleri bu süreçlere özellikle duyarlıdır.



**Resim 3.** Beyinin sistemik enfeksiyona yanıt şeması(17)

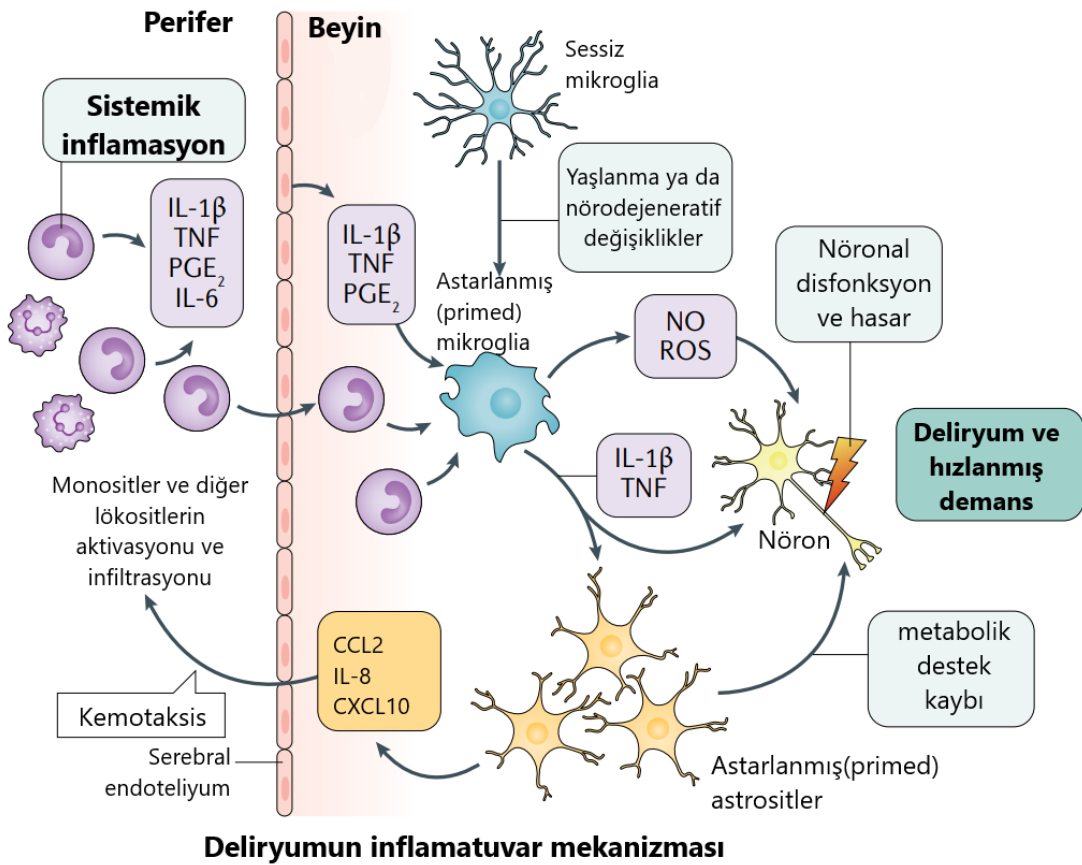
### 2.3.1. Beyin Sinyali

İnflamatuvar sinyaller beyinde humoral ve nöronal yollarla sinyal oluşturmaktadır. Örneğin: intraperitoneal inflamasyon sinyali vagal afferentlerle medullar otonomik çekirdeğe iletilir ve vagus siniri lokal ve sistemik inflamasyonu modüle eder (Vagus sinirinin peritoneal ve splenik innervasyonu aracılığıyla). Nöronal yollar trigeminal sinir ve çekirdekleri gibi başka sinir ve çekirdekleri de içerir. Medüller otonomik çekirdekler, onların başka otonomik, nöroendokrin ve davranış merkezlerinin bağlantıları aracılığıyla sepsise yanıtı daha geniş ölçüde modüle edebilir (56). Kan-Beyin bariyerinden yoksun alanlar; sirkumventriküler organlar ve postrema alanları da dahil hümorale yolları oluşturur. Bu iki yolak inflamatuvar stres yanıtının klinik bulgusu olan hastalıklı davranışı düzenler (57).

Kan-Beyin Bariyeri (KBB) bozukluğu sepsis sırasında da gözlemlenebilir. KBB; kan ve beyin arasındaki sıvı, molekül, iyon balansı kontrol eder ve immün hücrelerin, toksinlerin ve patojenlerin geçişini kısıtlar (58,59). Astrositler ve perisitler KBB'nin bütünlüğünü korur. Septik şokta nöropatolojik incelemeler, elektron mikroskopi ve Manyetik Rezonans (MR) çalışmalarıyla beyaz cevherdeki vazojenik ödemden sorumlu olan mekanizmanın KBB bozukluğunu gösterilmiştir (60,61). Posterior reversible ensefalopati sendromu, septik hastalarda kanıtlanmış ve yukarıdaki bulguları doğrulamıştır (62). KBB bozukluğu tablosunda; endotel aktivasyonu, kompleman aktivasyonu, okludin, ZO-1, ZO-2, klaudin-3 ve klaudin-5 olarak adlandırılan sıkı bağlantı protein ekspresyonunun azalması yapılan deneylerde gösterilmiştir (63). Gelişen bu durumlar ile beraber beyin ödemi gelişen hastalarda aquaporine 4 ün upregölasyonu kanıtlanmıştır (61).

### 2.3.2. Nöroinflamasyon ve Mikroglial Aktivasyon

Mikroglial hücreler, immün sistemin beyindeki ana makrofaj hücreleridir. Bu hücreler, aktif olmayan sinapsları ayrıcalıklı tutup, nörotrofik faktörleri sekrete ederek sinapsın plastisitesine katkıda bulunurlar. Ayrıca bu hücreler, fagositoz, migrasyon, proliferasyon ve farklı mediatörü salgılama kapasitesine sahiptirler. Çeşitli yüzey reseptörleriyle sitokin ligasyon yoluyla periferik immün sistem ile etkileşir, hasar ve patojen ilişkili molekül paternlerini algırlar (sense damage- and pathogen-associated molecular patterns (DAMPs and PAMPs) [64]. Nöronal aktivasyon ve disfonksiyon mikroglial aktivasyonun bir parçasıdır, nöroinflamatuvar süreç SİE'nin uzun dönem sonuçlarına katkıda bulunur. Sitokinler, nitrik oksit, eksitator gliotransmitterler ve nörotoksik metabolitler (reaktif oksijen radikalleri gibi) nöronal uyarılabilirliği artırıp hiperaktivasyon ve eksisitotoksisteye yol açarak mikroglia-aracılı nörotoksisteye aracılık eder [64,65]. Mikroglia aktivasyonu, sepsis sırsındaki beyin hasarını büyük olasılıkla indüklediği gibi onun modülasyonu da SİE'nin tedavisi için uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir [66,67]. Minosiklin [68], kolinerjik inhibisyon [69,70] ve vagus sinir stimülasyonu [71] da dahil çeşitli müdahaleler kullanılarak umut verici deneysel sonuçlar yayınlanmaktadır.



**Resim 4.** Deliryumun inflamatuvar mekanizması(135)

İnflamatuvar travma, cerrahi, enfeksiyon ve sepsis delirium için tetikleyici olabilir. Bu türlü stressörler, hasar ilişkili moleküler paternler (cerrahi ve travma) ve patojen ilişkili moleküler paternler'in (enfeksiyon ve sepsis) lokal ve dolaşımdaki seviyeleri de dahil patojenik mekanizmaları etkileyebilirler. Bu uyarılar, doku makrofajı ve kan monositlerinin aktivasyonu, IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF (tümör nekroz faktörü) ve prostaglandin E2 (PG2) gibi inflamatuvar mediatörlerin sekresyonunu tetikler. Bu moleküller kan-beyin bariyerini geçer, endotelial, epitelial ve perivasküler makrofajlarca, beyin endotelium ve epiteliumundan direkt beyin parankimine sekrete edilir. Hala tam anlaşılamamış mekanizmalarla, mikroglia tetiklenerek proinflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen radikalleri (RO-species) ve reaktif nitrojen radikallerini ortaya çıkartır. Eğer beyinde daha önce var olan patolojiler (amiloid ve ya nörodejeneratif hastalıklar gibi) mevcutsa bu durumda; mikroglia, astrositler ve nöronları etkiyecek derecede artmış düzeyde mediatörler salgılanır. Sitokin stimüle edici astrositler yüksek seviyede kemokinleri salgılayarak monosit ve diğer immün hücrelerinin beyine toplanmasını sağlar, ancak onların aktivasyonu aynı anda nöronal enerji metabolizmasının metabolik desteğini kaybedilmesine yol açar. IL-1 $\beta$  ve TNF gibi mikroglialardan türemiş inflamatuvar mediatörler direkt nöron fonksiyonu üzerinde etki ederek onların disfonksiyonu ve hasarına ya da hücre ölümüne yol açar ve bunlar deliriumun akut davranışsal bulgulara katkıda bulunur.

### 2.3.3. Astrosit ve KBB Bozukluğu

Astrositler, beyinde sayısı en fazla olan hücrelerdir. Bu hücreler, beyin homeostazında büyük rol oynarlar ve astrositlerin disfonksiyonu SİE'nin potansiyel mekanizması olarak tanımlanmıştır. KBB permeabilitesi, serebral sıvı balansı, mikrosirkülatuvar serebral kan akımı astrositler tarafından kontrol edilmektedir [72]. Astrositler, sinapsın plastisitesine, “tri-partite” sinapslarda glutamat, GABA ve glisin salınımına ve reuptake'ine katılır. Astrositler; gliotransmitterler, iyonlar ya da küçük moleküllerin, astrositler ve nöronlar arasında ve ya hücre dışı ortamda, çift yönlü geçişine izin veren kanallar olan connexin gap junction'ları aracılığıyla geniş ağlar oluşturur. LPS (lipopolisakarit) tarafından indüklenen nöroinflamatuvar kontekstinde mikroglial hücre aktivasyonu, gap junction kanallarını inhibe eder ve hemikanalları açar [73]. SİE'nin hayvan modellerinde astrogliozis kanıtlanmıştır [67]; ancak bu veriler insanda halen kanıtlanmamıştır.

### 2.3.4. İskemik süreç

İskemik süreç serebral kan alımını düşüren ve serebral otoregulasyonu bozan hipotansiyon da dahil makrosirküler bozukluk ve nörovasküler ayrışma, kan-beyin bariyerindeki bozukluk

ve koagülasyon kaskadındaki aktivasyon ile karakterize mikrosirküler bozukluk olarak ikiye ayrılabilir. Septik şoka bağı iskemik hasarlar, septik şoktan ölmüş tüm hastalarda görülmüş olup, bu vakaların %20 sinde dissemine intravasküler koagülapatiye bağı mikrohemorajiler saptanmıştır [74]. Serebral kan akımı ortalama sistemik arteriyel basıncı 60mmHg ile 150 mmHg aralığındayken serebral otoregölasyon ile sabit kalabilmektedir. 60 mmHg altında oligohemiye'ye bağı serebral kan akımında düşüş gözlenirken, 150 mmHg üstündeki ortalama arter basıncında ise hiperhemiye bağı görülmektedir. Septik şok hastalarında, serebral kan akımının azaldığı kanıtlanmış ve deliryumun serebral otoregölasyonunun bozulması ile ilişkili olduğu da kanıtlanmıştır [75,76].

Beyin mikrosirkülasyonu bir takım kompleks mekanizmalarla regüle edilir ve bu endotelial hücreler, astrositler, perisitlerden oluşan gliovasküler birime bağıdır [77]. Nöronal aktivite ve oksijen tüketimi arttığına gliovasküler birim bölgesel vazodilatasyon sağlayarak serebral kan akımını ve enerji sunumunu arttırır [77]. Yapılan sepsis deneylerinde mikrosirküler bozukluğun, nörovasküler ayrışmaya bağı serebral vasküler sunumu bozduğu ve metabolik krize yol açtığı kanıtlanmıştır [78,79].

Sepsis varlığında beyinin bazı spesifik bölgelerinde metabolizma artar. Normal koşullarda ortalama arter basıncı 65 mmHg ile 70 mmHg arasında iken serebral otoregölasyon aracılığıyla serebral kan akımı ve enerji ihtiyacı arasındaki denge korunur. Ancak sepsis beyin iskemisi açısından majör koruyucu rolünü üstlenen serebral otoregölasyonu bozabilir ve ortalama arter basıncı 70 mmHg altına düştüğü zaman serebral kan akımı ve metabolik gereksinim arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanan iskemik hasara neden olabilir [56].

### **2.3.5. Mitokondriyal Disfonksiyon**

Sepsis sırasındaki metabolik ve biyoenerjik gereksinim, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon sonucu değişebilir [78]. Erken mitokondriyal disfonksiyonun, septik hayvanların çeşitli beyin bölgelerinde ATP üretiminin ve oksijen/nitrojen reaktif türevleri yapımlarının azalması sonucunda olduğu gösterilmiştir [80]. Glial hücreleri ve nöronları içeren bu metabolik süreç proapoptotiktir.

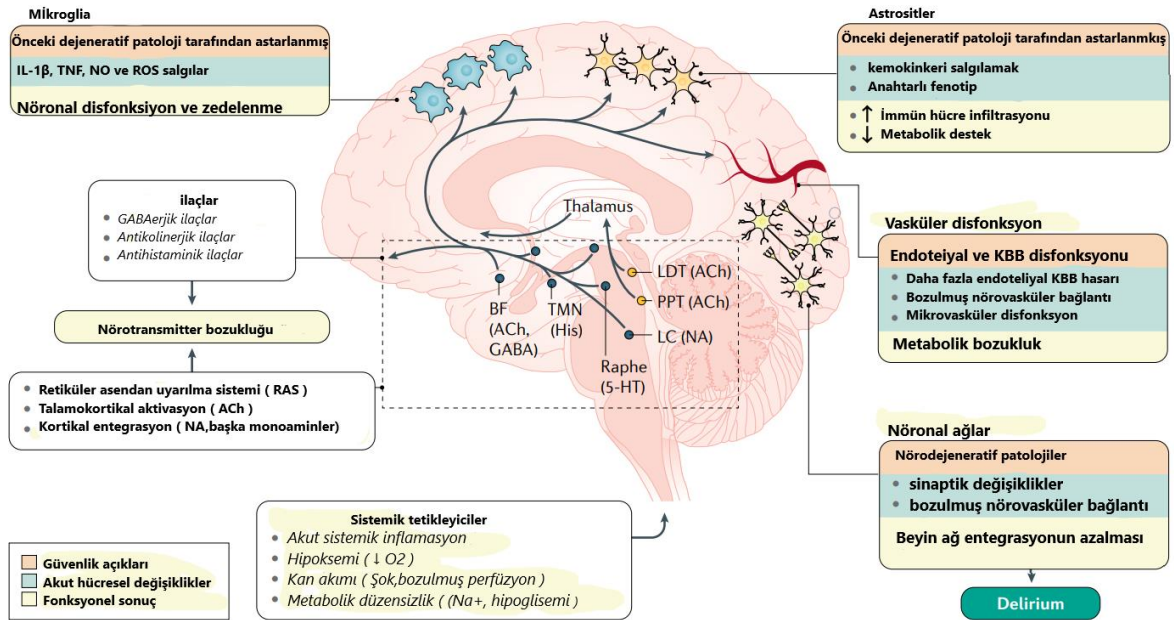
### **2.3.6. Nörotransmitter Disfonksiyonu**

Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresin yanı sıra nöronlar eksitotoksiste'den sorumludur [81]. Sinaptik yarıktaki nörotransmitter konsantrasyonu, eksitotoksik sürecin temelidir ve nörotransmitter salınımı, bu maddelerin geri alınımının azalması ya da yetersiz olmasıyla artar [82]. Eksitotoksik süreç, patolojik bir süreç olup nöroinflamasyon, iskeminin yanı sıra hipoksemi, elektrolit bozukluğu, kan şekeri disregölasyonu, ilaç toksisitesi,

nörotoksik aminoasitlerin (ammoniyum, tirozin, triptofan, fenilalanin) dolaşımdaki fazlalığı gibi sistemik bozukluklara sekonder de olabilir [83,84]. Eksitotoksisite glutamat reseptörleri (N-Metil D aspartat reseptörü) ile SİE'nin klinik ve elektrofizyolojik özellikleri sayılan, fonksiyonel bozukluk ve hücre ölümüne neden olur. Delirium sırasında dopamin/kolin imbalansından şüphelenilmektedir [85], ama delirium sırasında verilmiş olan rivastigmin [86] gibi kolinerjik ajanlar ya da haloperidol [87] gibi antidopaminerjik ilaçlar ile hastalara yarar sağlandığı gösterilememiştir. Öbür taraftan septik hastalarda benzodiazepinler'in (GABA agonistleri) [88] delirium riskini arttırdığı, noradrenerjik ilaçların (örneğin: dexmedetomidine) ise bu riski düşürmediği ortaya konulmuştur [89].

### 2.3.7. İatrojenik Faktörler

Septik hastalarda yaygın olarak kullanılan antibiyotikler ve sedatif ajanlarda dahil çeşitli ilaçlar nörotoksite gösterebilir ve antibiyotik doz aşımının delirium ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Burada antibiyotik nörotoksisitesinin her zaman doz aşımına bağlı olmadığının da not edilmesi gerekmektedir. Benzodiazepinlerin ise deliriumu tetiklediği net olarak ortaya konulmuştur. Yoğun bakım ortamı ve uyku eksikliği de deliriumu tetikleyen nedenler arasındadır.



**Resim 5.** Delirium patofizyolojisinin majör mekanizmaları (135)

Şiddetli akut sistemik inflamasyon (dolaşımdaki artmış IL-1, IL-1 $\beta$  ve tümör nekroz faktör (TNF), patojen-ilişkili moleküler patternler ve hasar ilişkili moleküler patternler, pro-inflamatuvar sitokinler dahil), hipoksemi, bozulmuş kan akımı ve doku perfüzyonu,

bozulmuş metabolizma (hipo-, hipernatremi, hipoglisemi) dahil akut hastalıklar sırasındaki majör anksiyeteler deliryuma yol açabilir.

GABAerjik sedatifler, anestetikler, antikolinergikler, antihistaminik ilaçlar uyanıklığın değişmesine ve deliryuma önemli ölçüde katkıda bulunurlar. Mikroglia, beyindeki aşırı patolojilerin hazırlanmasıyla ve devamında ki akut inflamatuvar uyarı sonucu aktive edilir ve pro-inflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen radikalleri (ROS) ve reaktif nitrojen radikallerini çevredeki beyin dokusuna sekrete edilir. Bu mediatörler direkt olarak nöronal fonksiyonu etkileyebilir, aynı zamanda astrositler üzerinden de direkt etkilidir. Astrositler kronik beyin patolojilerinde akut inflamatuvar stimülasyona hipersensitif hale gelebilir ve aşırı düzeyde kemokin salgılayarak ek periferik inflamatuvar hücrelerin beyine göç etmesine olanak sağlayabilir. Aktif astrositler, enerji metabolizma desteği özelliklerini de kaybedebilirler. Aşırı dejeneratif patoloji ve sistemik inflamasyon gibi ard arda gelen stressörler endotelial hasar ve kan-beyin bariyerine zarar vererek vasküler yapıyı bozabilir. Ayrıca oksijen ve glukozun, vasküler sunumunun bozulması, mikrovasküler disfonksiyon ve/veya bozulmuş nörovasküler bağlantılarla metabolik (biyoenerjik) yetersizlik gelişebilir. Bu mekanizmaların hepsi deliryumun en muhtemel nedenleri olan, Akut nöronal disfonksiyona ve Ağ integrasyon bozukluğuna katkıda bulunur.

## **2.4. Sepsis İlişkili Ensefalopatinin Fonksiyonel Nöroanatomisi**

SİE'ye nöroanatomik bir yaklaşım, yalnızca SİE klinik özelliklerini anlamada değil, aynı zamanda artan mortalite ve uzun vadeli psikokognitif bozuklukları anlamada da yardımcı olur.

### **2.4.1. Strese Yanıtın Nöroanatomisi**

Sepsis sırasında periferik inflamasyon, birbirine bağlı otonomik ve nöroendokrin sistemleri kontrol eden yapılara ve “inflamatuvar refleks” yoluyla immün yanıtı düzenleyen davranış ve biliş merkezlerine iletilir [90-93]. Böyle bir yanıtın yoğunluğu, adapte, uyumsuz veya patolojik (aşırı aktif veya künt) olarak sepsisin ciddiyetine göre nitelendirilebilir [94,95]. Böyle bir ayırım, sepsisin iyileşmesinin veya olmamasının SSS yanıtından etkilenebileceğini ifade eder.

Ancak böyle bir kategorizasyon oluşturmak için klinikobiyolojik kriterler yoktur. Nöral yolak boyunca, vagus siniri erken dönemde nükleus traktus solitarii ve locus coeruleus'u aktive eder [96,97,98], bunlar sepsiste kan basıncının, kalp hızının ve uyarılmanın kontrolü gibi kompansatuvar mekanizmaları aktive eder. Bu nöral merkezler, SSS'ye giriş noktaları olarak hareket eder ve diğer otonom çekirdekleri ve davranışsal ve nöroendokrin merkezlerini

uyarır. Nöral yolla SSS aktivasyonunun erken gelişimi, hastalıklı davranışın, sepsisin en erken özelliklerinden biri olmasını açıklayabilir [99].

Hastalıklı davranış, klinik olarak sosyal geri çekilme, bilişsel bozukluk (psikomotor retardasyon, dikkat bozukluğu), uyanıklıkta değişiklik (anksiyete, aşırı uyku, yorgunluk, uykululuk) ve yeme bozuklukları (iştahsızlık, kilo kaybı, susuzluk) ile karakterize, sistemik bir inflamasyona verilen fizyolojik bir yanıttır. Bu nedenle, şiddetli bir hastalık davranışı, hipoaktif bir deliryumu taklit edebilir [100]. Bu durumlar için özel bir ölçeğin kullanılması bu nedenle klinik olarak yararlıdır [101]. İlginç bir şekilde, septik şoktan ölen hastaların beyinlerinin nöropatolojik incelemesinde, sürekli olarak artan sayıda apoptotik hücre gösterilmiştir. Bu bulgu, eksitotoksik sürece karşı özel hassasiyetlerinin altını çizmektedir [56,74,99].

#### **2.4.2. Beyin sapı, Mortalite ve Delirium**

Dört ana fonksiyon beyin sapı tarafından kontrol edilir: beyin sapı refleksleri, uyku-uyanıklık döngüsü, hayati fonksiyonların kontrolü ve immün yanıtın modülasyonu [102]. Beyin sapı disfonksiyonu daha sonra yutma bozuklukları, bozulmuş uyarılma, kardiyovasküler sempatik aktivite ve solunum dürtüsü disfonksiyonu ve hem kolinerjik hem de adrenerjik immünomodülasyon ile sonuçlanabilir.

Bu değişiklikler artan mortalite, organ yetmezliği gelişimi ve dalgalı uyanıklığı açıklayabilir. Derin sedasyon uygulanan kritik hastalarda, belirli bir heterojen beyin sapı refleksinin ortadan kaldırılması modelinin, okulosefalik refleksin yokluğunda daha yüksek ölüm oranı ve delirium ile ilişkili olduğu bulunmuştur [103]. Ayrıca, EEG reaktivitesinin yokluğu ile retiküler aktive edici asendan substans disfonksiyonu öne sürülmüştür ve septik hastalarda ölümün habercisi olduğu saptanmıştır [104]. Ek olarak, kritik hastalık, diğer patolojilerle ortak sepsis mekanizmalarını düşündüren işitsel uyarılmış potansiyelin beyin sapı gecikmelerini arttırmaktadır [105].

Son olarak, septik hastalarda kalp hızı varyabilitesindeki azalma kötü sonuçlarla ilişkilidir ve sempatovagal dengesizliği yansıtır [94]. Sepsis ayrıca medüller nükleuslar tarafından kontrol edilen baroreflekte bir bozulma ile ilişkilidir.

Dolaşımdaki inflamatuvar mediatörler, beyin sapı disfonksiyonuna yol açan yoğun bir nöroinflamatuvar süreci indükleyerek, postrema alanı seviyesinde yayılabilir.

Bu mekanizmaların, septik şoktan ölen bir hastada bildirilen beyin sapı otonomik çekirdeklerindeki belirgin apoptoz ile ilişkili multifokal nekrotizan lökoensefalopatiyi açıkladığı varsayılmaktadır [106].

### 2.4.3. Amigdala ve psikolojik bozukluklar

“Postsepsis sendromu” adı altında da toplanan postsepsis psikolojik bozuklukların, korku ve kaygı devrelerini, özellikle amigdala, stria terminalis, hipotalamus veya diğer beyin sapı çekirdekleri içerir [107]. Amigdala çekirdekleri, korku davranışının ifadesi (genelleme, donma) ve travmatik hafıza oluşumu ile anksiyete ve depresyon belirtilerinde rol oynar. Ayrıca, stres ağına yanıt içinde amigdala, stres ağı davranış değişikliklerine ve hastalık davranışı özelliklerine (anoreksiya, kaygı, kaçınma) yanıtta aracılık eder. LPS enjeksiyonlarının bir modelinde, amigdala mikro devresinin anoreksik davranışı tanımladığı gösterilmiştir [108,94].

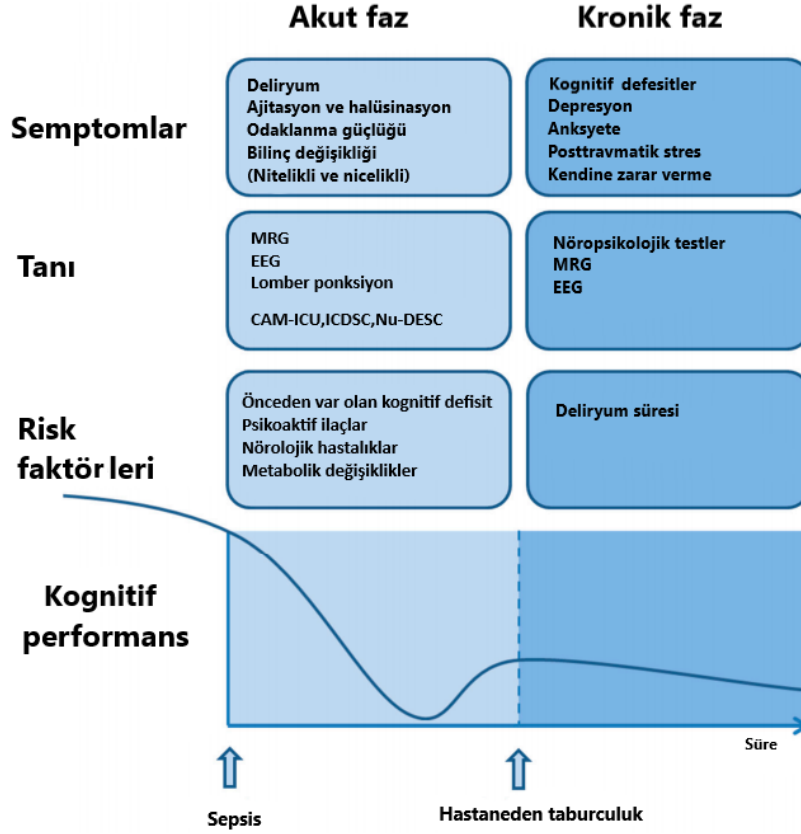
### 2.4.4. Hipokampus, Frontal Korteks, Beyaz Cevher ve Kognitif Gerileme

Hafıza oluşumu, sağlam bir hipokampus ve ön korteks gerektirir. Septik hayvanlarda, hipokampal disfonksiyon modellenmiştir ve uzun süreli güçlenme (long term potentiation), gliozis, nöroinflamasyon ve artan ROS üretimi hipoksemi ve iskemiye ikincil eksitotoksiste, geç nöronal ölüme yol açar [68]. Sepsis kontrolünden sonra bu süreçler uzayabileceğinden, hipokampal disfonksiyonun atrofiye doğru ilerlemesi şaşırtıcı değildir [109]. Sepsis sadece ezberlemeyi değil, aynı zamanda dikkat, sözel akıcılık, ve yürütücü işlevleri de etkiler [110]. Frontal korteks içindeki mikro-makrovasküler ve nöroinflamasyon kognitif bozukluğa büyük ölçüde katkıda bulunabilir.

Son olarak, septik şoklu hastalarda yapılan MRI çalışmaları, patolojik bulgulara göre beklendiği gibi beyaz cevher hasarlarını göstermiştir [18]. Bu sepsis kaynaklı aksonopati büyük ölçüde bilinmemektedir ancak kritik hastalık polinöropatisine benzer olabilir. Uzun vadeli bilişsel bozulmaya katkıda bulunması oldukça olasıdır.

## 2.5. Tanısal işlemler

SİE tanısı bir dışlama tanısı olduğundan, primer serebral patolojilerin dışlandığından emin olmak için çok çeşitli tanı testleri yapılmalıdır [13] (Resim 6).



**Resim 6.** Sepsis ilişkili ensefalopatide semptomlar, teşhisler, risk faktörleri ve kognitif performansın şematik incelemesi (136).

SİE'nin akut fazı, akut hastalık ve enfeksiyon sırasında geliştiğinden, sepsis komplikasyonları (hipoksemi, elektrolit bozukluğu, karaciğer ve böbrek yetmezliği) veya sedatif kullanımı nedeniyle SİE tanısı genellikle gecikmektedir.

### 2.5.1. Beyin Görüntülemesi

En sık beyin görüntülemesi için konvansiyonel bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılır.

Kritik hastalarda, beyin BT taraması öncelikle intrakraniyal beyin ödemi ve iskemik veya hemorajik lezyonları dışlamak için kullanılır. Bununla birlikte, hemorajik lezyonlar dışında, MRG yapısal lezyonların saptanması için daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir ve bu nedenle serebral görüntüleme için tercih edilir [111].

Şiddetli semptomlara rağmen, SİE hastalarının %52'sinde, özellikle akut evrelerde, serebral görüntüleme dikkat çekici değildir. Patolojik görüntüleme bulguları genellikle spesifik değildir ve sepsis ile ilgisi olmayan diğer hastalıklarda da ortaya çıkar [112]. Prospektif bir gözlemsel çalışmada, SİE'nin akut evrelerindeki MRG taramaları, en yaygın patolojik bulgu olarak iskemik lezyonları (%29) tanımlamıştır [18].

Bu lezyonlar difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde görüntülenir ve genellikle iskemi, hipoksi veya vazojenik ödemin neden olduğu sitotoksik ödemi temsil eder ve dolaşım bozukluğunu (örn., bozulmuş makro ve mikro dolaşımı) gösterebilir [111]. Ek olarak, iskemik inme, bağımsız olarak artan mortalite ve kötü nörolojik sonuç ile ilişkilidir [18]. Sepsis hastalarının yaklaşık %21'inde MRG'de KBB kaçağının olası bir belirteci olabilecek lökoensefalopati bulunabilir [18]. Daha az şiddetli etkilenmiş veya nörolojik olarak asemptomatik sepsis hastalarında MRG lezyonlarının prevalansı hakkında bilgi yoktur. Bazı durumlarda, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromunun belirtileri saptanabilir [19]. Yakın tarihli bir prospektif MRI nörogörüntüleme çalışmasında, sepsisten kurtulanlarda, hastaneden taburcu olduktan sonraki 12 aya kadar mezial zamansal vurgulu global ve/veya kısmi bir atrofi ortaya çıktığı gösterilmiştir. Sınırlı örneklem hacmi nedeniyle, SİE'ye bağlı atrofinin sıklığı ve derecesi ile ilgili genel bir ifade sınırlıdır [113].

### 2.5.2 Elektroensefalografi

Periyodik ve ritmik deşarjlarla birlikte şiddetli EEG anormallikleri (örneğin, trifazik dalgalar, frontal aralıklı ritmik delta aktivitesi, genel periyodik deşarjlar) şiddetli SİE'yi gösterebilir. Bazen epileptiform deşarjlar (örneğin, periyodik lateralize, bilateral bağımsız lateralize) kaydedilebilir [18,114,115,116]. Bakteriyemisi olan ancak algılanabilir bilişsel kusuru olmayan sepsis hastalarında, vakaların %50'sinde bile EEG'deki anormallikler görülebilir [115]. Bu nedenle, invazif olmayan bir araştırma aracı olarak EEG, genel olarak ensefalopatinin derecesini yansıttığı için SİE'nin ciddiyetini değerlendirmeye yardımcı olur. EEG modülasyonunun yokluğu, delta ağırlıklı bir arka plan ve periyodik deşarjlar, mortalitenin bağımsız öngörücüleri olabilir ve sepsis hastalarında deliryum oluşumu ile de ilişkilidir [117,118]. Ek olarak, sepsis hastalarının yaklaşık %10-20'sinde nöbet aktivitesi meydana gelir, çoğunlukla konvülsif olmayan nöbetler görülmektedir [116,117]. Bu noktada, kritik hastalarda sonucu kötüleştirdiği için nöbetler anti-konvülzanlarla tedavi edilmelidir [119]. Bununla birlikte, bu EEG anormalliklerinin hiçbirinin SİE'ye özgü olmadığını ve diğer etiolojinin ensefalopatisinde de yaygın olarak ortaya çıkabileceğini belirtmek önemlidir.

### 2.5.3. Laboratuvar Testleri - Beyin Omurilik Sıvısı

SİE'nin uzun vadeli sonucunun teşhisi ve tahmini ile ilgili spesifik beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteçlerini değerlendirmek için şaşırtıcı bir şekilde az sayıda çalışma bulunmaktadır.

BOS'un klinik rutin laboratuvar testleri, menenjit ve ensefalit gibi diğer ensefalopati etiyojilerinin dışlanmasıyla sınırlıdır. SİE'deki bulgular, spesifik intratekal immünoglobulin

sentezi olmaksızın lokal inflamasyonun veya KBB'nin bozulmasının bir işareti olarak hafif bir protein artışı ile sınırlıdır.

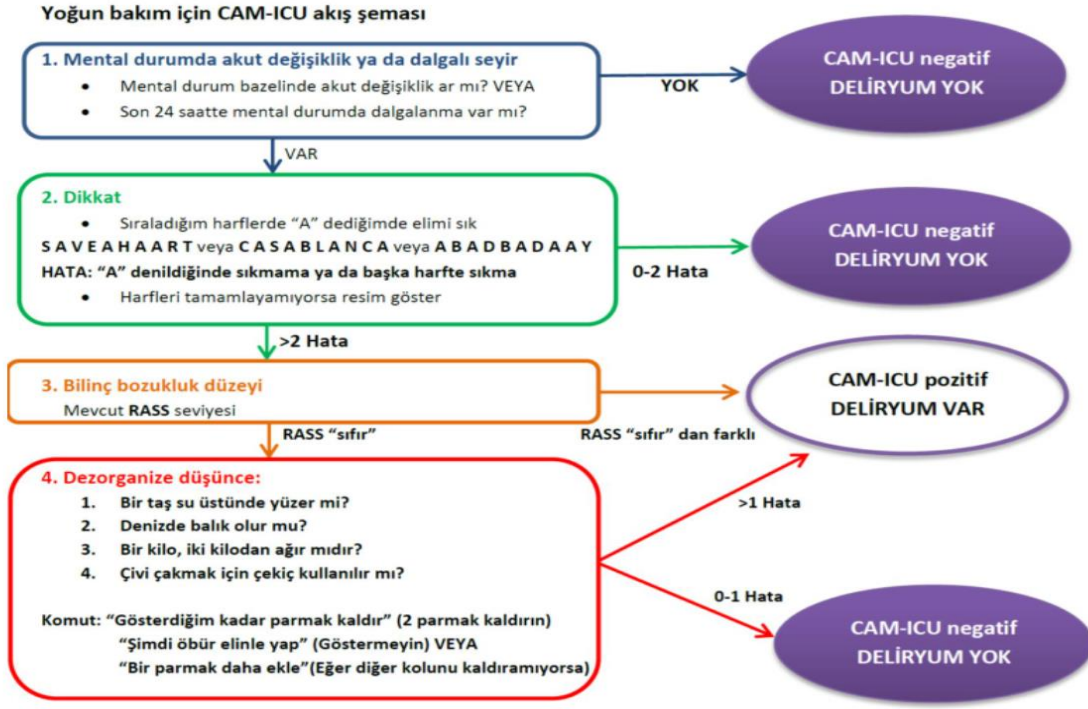
#### 2.5.4. Laboratuvar Testler ve Kan

SİE'li hastalardaki çok sayıda komplikasyon nedeniyle, olası değiştirilebilir risk faktörlerini belirlemek için tam kan hücre sayımı, elektrolitler ve organ fonksiyon parametreleri dahil olmak üzere rutin laboratuvar testleri gereklidir [22].

Şimdiye kadar SİE'nin tahmini veya teyidi için onaylanmış bir biyobelirteç yoktur. Çeşitli çalışmalarda, sepsis hastalarında nöron spesifik enolazın (NSE) %53'ünde ve S100b'nin %42'sinde serum artışı saptanabilmiştir [120]. S100b, glial hücre hasarının bir belirtecidir, NSE ise nöron hasarının bir belirtecidir. Bu belirteçlerin serum konsantrasyonu, beyin hasarı ve nörolojik bozukluk ile de ilişkilendirilmiştir [120,121]. Ancak, SİE tanısı için S100b ve NSE taraması veya prognostik belirteç olarak kullanılması, tutarsız çalışma sonuçları nedeniyle önerilmemektedir. Çok yakın tarihli çalışmalar, SİE sırasında nörofilamentlerin(NFL), özellikle de nörofilamentlerin hafif zincirinin (NFL hafif zinciri) artan tespiti için daha yüksek bir özgüllük ve hassasiyete işaret etmektedir [122]. Nörofilamentler, esas olarak aksonal sitoplazmada bulunan nöronlardaki temel yapısal proteinlerdir. Nöronal hasara yanıt olarak, NFL hafif zincir konsantrasyonu serumda olduğu kadar BOS'ta da artar ve tek moleküllü dizi teknolojisi (SiMoA) kullanılarak ölçülebilir [123]. NFL hafif zincirinin serum seviyeleri şu anda çeşitli nörolojik hastalıklarda tanı, prognostik ve izleme amaçları için değerlendirilmektedir [124,125]. Sepsisteki NFL hafif zincir serum konsantrasyonlarının bu umut verici sonuçları ve bunların SİE için öngörücü değerleri ileriye dönük olarak değerlendirilmelidir.

#### 2.5.5. Akut SİE'de Deliryum için Tarama Testleri

Deliryum, sepsisin ilk belirtisi olabileceğinden ve hatta sepsis kriterlerinin saptanmasında önce gelişebileceğinden, deliryumun erken tespiti büyük önem taşımaktadır [33]. SİE yönetiminde, altta yatan enfeksiyonun hızlı ve yeterli tedavisi, organ disfonksiyonunun ve metabolik değişikliklerin kontrolü esastır. Hastanın durumuna bağlı olarak deliryumu test etmek için kullanılabilecek birkaç tarama testi vardır. Yoğun bakım ünitesinde en yaygın olarak CAM-ICU [Chung81] veya yoğun bakım deliryum kontrol listesi (ICDSC) [126] kullanılır. CAM-ICU'nun özgüllüğü 0.97 ve duyarlılığı 0.79'dur [127]. ICDSC'nin duyarlılığı daha yüksek olduğundan (0.99) bir tarama aracı olarak kullanılabilir ve deliryumdan şüpheleniliyorsa deliryumu doğrulamak için ek olarak CAM-ICU uygulanabilir [127].



**Resim 7.** CAM-ICU değerlendirme metodu

Daha az etkilenmiş hastalarda, konfüzyon değerlendirme yöntemi (CAM) [128] altın standart olarak kabul edilir. CAM'ın iki değiştirilmiş versiyonu vardır: Üç dakika içinde gerçekleştirilebilen 3D-CAM (duyarlılık 0.95; özgüllük (0.94) [129] ve ek olarak deliryumun şiddetini değerlendiren CAM-S [130]. Alternatif olarak, deliryumu saptamak için hemşirelik deliryum tarama ölçeği (Nu-DESC) [131] veya 4 AT testi [132] kullanılabilir. Birkaç tarama testinin mevcut olmasına rağmen, deliryum için klinik rutin tarama düzenli olarak yetersiz bir şekilde uygulanmaktadır. YBÜ hastalarının sadece %27'sinin doğrulanmış bir deliryum tarama aracıyla düzenli olarak tarandığı gösterilmiştir [133]. Bu oran, genel serviste daha az şekilde etkilenen hastalarda daha da düşüktür. Düzenli tarama yapılmadan hipoaktif deliryumun gözden kaçması muhtemel olduğundan, artan farkındalık ve daha yoğun izlemeye ihtiyaç vardır.

## Yoğun Bakım Deliryum İzlemi Kontrol Listesi ( ICDSC )

### Hasta değerlendirilmesi

Bilinç seviyesindeki değişiklik\* A-E

Dikkatsizlik

Dezoryantasyon (zaman, yer, kişi)

Halüsinasyon-delüsyon- psikoz

Psikomotor ajitasyon veya  
retardasyon

Uygunsuz konuşma veya ruh hali

Uyku / uyanıklık bozuklukları (<4  
st uyuma)

Değişken semptomlar

**Total skor 0-8**

Bilinç seviyesi A; yanıt yok-skor yok  
B; yoğun ve tekrarlanan uyarılara yanıt- skor yok  
C; hafif veya orta derecede uyarıya yanıt -skor 1  
D; normal uyanıklık- skor 0  
E; normal uyarıya abartılı yanıt- skor 1

Her komponentin skoru 1 puan  
• Skor= 1-3 = Subsendromal  
Deliryum  
• Skor  $\geq$  4 = Deliryum  
• Duyarlılık 99%, Özgüllük 64%

**RESİM 8.** Yoğun bakım deliryum izlemi kontrol listesi (ICDSC)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu 16.12.2021 tarihli 652805 no'lu onayı alındıktan sonra, 2015-2019 tarihleri arasında yoğun bakım ünitemizde sepsis tanısıyla takip ve tedavileri yapılan hasta retrospektif olarak taranmıştır. Sepsis, “konağın enfeksiyona karşı düzensiz yanıtına bağlı olarak hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu” ve septik şok, ortalama arter basınç değerinin  $\geq 65$  mmHg tutulabilmesi için vazopressör gerekliliği veya hipovoleminin yokluğunda serum laktat düzeyinin  $>2$  mmol/L olmasıdır (7). Sepsiste, organ fonksiyonlarını değerlendirmek için “Sepsis ile İlgili Organ Yetersizliği Skoru” (SOFA, Sepsis-Related Organ Failure Assessment) kullanılmaktadır ve SOFA skorunun  $\geq 2$  puan alması organ disfonksiyonunun varlığını göstermektedir (8).

Nörotoksik olduğu için akut beyin disfonksiyonuna neden olduğu bilinen antibiyotikler kayıt edilmiştir. Yoğun bakımda sıklıkla kullanılan bu antibiyotikler: B-laktam grubu (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler), florokinolonlar ve kolistin olarak belirlenmiştir.

Hastanın almakta olduğu sedatif ilaçlar, nöroleptikler ve opioidler kayıt edildi. Yoğun bakım ünitesine kabul sırasındaki metabolik bozukluklar örneğin, hipernatremi ( $>145$  mmol/L), hiponatremi ( $<135$  mmol/L), hiperglisemi ( $>180$  mmol/L), hipoglisemi ( $<60$  mmol/L) ve hiperkapni ( $>45$  mmHg) kayıt edildi.

### 3.1. Temel klinik ve demografik verilerin toplanması

Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik ve klinik bilgileri hasta dosyasından ve elektronik tıbbi kayıtlarından alınmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden sistemik hastalıkları, yoğun bakıma kabul nedeni ve kabul kategorisi (medikal veya cerrahi), nörolojik hastalık hik yesi, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi dâhil olmak üzere klinik ve demografik özellikleri kayıt edilmiştir. Yoğun bakıma kabul sırasında hastalık ciddiyetini değerlendirmek için Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score, APACHE II) skoru kayıt edildi (140). Organ fonksiyon bozukluğunun ciddiyetini değerlendirmek için yoğun bakıma kabulden taburcu oluncaya kadar SOFA skoru kayıt edilmiştir. Yoğun bakıma kabulden itibaren çalışma süresince, hastaların vital, klinik muayene bulguları ve laboratuvar incelemeleri (tam kan sayımı, kan biyokimyası ve kan gazı analizleri) kayıt edilmiştir.

Ek olarak, her hasta için aşağıdaki parametreler hasta kayıtlarından alınmıştır;

(1) deliryum için sık karşılaşılan risk faktörleri: kronik alkol tüketimi, uzun süreli psikotrop ilaç kullanımı

(2) infeksiyon ile ilişkili parametreler: infeksiyon odağı, kültür patojen, bakteriyemi varlığı.

### 3.2. Sepsis ilişkili akut beyin disfonksiyonu tanısı

Yoğun bakım ünitesine giriş sırasındaki GKS ve nörolojik durum (deliryum, fokal nörolojik bulgu ve/veya jeneralize tonik klonik nöbet) kayıt edilmiştir. Hastanın yoğun bakım ünitesinde tüm yatışı boyunca ortaya çıkan anormal nörolojik muayene bulguları (deliryum, fokal nörolojik bulgu ve/veya jeneralize tonik klonik nöbet) kayıtlardan alınmıştır. Yoğun bakım ünitemizde sedasyon alan hastalarda her gün sedasyon kesildikten sonra sedasyonun derinliği Richmand Sedasyon Ajitasyon (Richmand Agitation-SedationScale, RASS) skalası ile değerlendirilmektedir (141). RASS incelemesinde verbal uyarana yanıt veren hastalarda Yoğun Bakım  nitesinde Konfüzyon Değerlendirme Metodu (Confusion Assessment Method

for Intensive Care Unit, CAM-ICU) kullanılarak yoğun bakım hemşiresi veya yoğun bakım uzmanı tarafından, günde 2 kez deliryum değerlendirmesi yapılmaktadır (142). Sözel uyarana yanıt veren ve RASS skoru  $\geq -3$  olan (örneğin, RASS  $-3$  ve  $+4$  arasında ise) bir hastada CAM-ICU testinde en az bir testte pozitiflik saptandığı zaman deliryum tanısı koyulmaktadır. RASS skoru  $-4$  (sadece fiziksel uyarana cevap verir) ve  $-5$  (tamamen yanıtsız) olan hastaların koma tablosunda olduğu düşünülerek bilinç düzeyi Glasgow Koma Skalası (GKS) ile değerlendirilmektedir. Sedasyon uygulanmayan veya daha önce sedatize olup sedasyon kesildikten sonra GKS'u  $\leq 8$ 'in altında olan hastalara koma tanısı koyulmaktadır (143). Yüz veya ekstremitelerde jeneralize veya fokal, tonik veya klonik, kısa veya uzun süreli, tekrarlayan atakların varlığı epilepsi nöbeti olarak tanımlanmaktadır. Nörolojik muayenede saptanan herhangi bir taraf bulgusu fokal nörolojik bulgu olarak değerlendirilmektedir.

### 3.3 İstatistik

Bu araştırmanın verileri IBM Statistics Version 25 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli veriler için ortalama, ortanca ve standart deviasyon; kategorik veriler için sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. Sürekli verilerin dağılım özellikleri başta Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri olmak üzere ortalama, standart sapma, çarpıklık basıklık değerleri ve histogram grafikleri ile değerlendirilmiştir. Sürekli verilerin gruplar arası karşılaştırılmaları, normal dağılım gösteren verilerde parametrik testler (bağımsız gruplar T testi), normallik varsayımını karşılamayan verilerde non-parametrik testler (Man-Whitney U testi) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

| N:136                 | Mean      | Median   | Std.deviasyon | Minimum | Maximum |
|-----------------------|-----------|----------|---------------|---------|---------|
| Yaş                   | 55,53     | 58,00    | 19,257        | 18      | 96      |
| YBÜ yatış süresi      | 11,66     | 8,00     | 12,054        | 3       | 86      |
| Hastane yatış süresi  | 40,18     | 28,00    | 48,696        | 4       | 323     |
| Giriş GKS             | 13,24     | 15,00    | 2,758         | 3       | 15      |
| SOFA Solunum          | 1,74      | 2,00     | 1,143         | 0       | 4       |
| SOFA Koagülasyon      | 1,60      | 2,00     | 1,447         | 0       | 4       |
| SOFA hepatik          | 0,62      | 0,00     | 0,967         | 0       | 4       |
| SOFA KVS              | 1,76      | 1,00     | 1,723         | 0       | 4       |
| SOFA Nörolojik        | 0,90      | 0,00     | 1,167         | 0       | 4       |
| SOFA Renal            | 1,68      | 1,00     | 1,668         | 0       | 4       |
| Apache II             | 20,47     | 20,00    | 6,986         | 6       | 41      |
| Günlük sıvı dengesi   | 1085,29   | 1077,50  | 2233,748      | -13577  | 7595    |
| Giriş Leu             | 13504,01  | 9545,00  | 36886,081     | 0       | 418000  |
| Giriş PLT             | 142118,46 | 82200,00 | 164956,555    | 167     | #####   |
| Giriş CRP             | 171,1281  | 136,5000 | 134,96574     | 1,96    | 745,00  |
| Giriş PCT             | 18,16766  | 2,52000  | 30,834124     | 0,000   | #####   |
| Giriş Hb              | 8,9438    | 8,8000   | 1,90117       | 5,30    | 14,00   |
| Giriş Hct             | 27,2021   | 26,8000  | 6,03092       | 14,10   | 46,00   |
| Giriş PaO2/FiO2       | 272,46    | 250,00   | 116,624       | 50      | 595     |
| Giriş Lactat          | 3,474     | 2,000    | 9,8056        | 0,0     | 114,0   |
| Kreatinin             | 2,2224    | 1,4350   | 2,01019       | 0,00    | 10,60   |
| MV süresi/gün         | 7,14      | 5,00     | 7,392         | 0       | 29      |
| Septik şok süresi/gün | 4,04      | 3,00     | 4,386         | 0       | 24      |
| Sedasyon Süresi/gün   | 6,81      | 5,00     | 6,638         | 0       | 30      |
| Deliryum Süresi/gün   | 2,01      | 1,00     | 2,623         | 0       | 15      |
| Koma süresi/gün       | 0,50      | 0,00     | 1,578         | 0       | 8       |
| Toplam sıvı dengesi   | 3700,58   | 3208,50  | 6131,805      | -13975  | 21674   |

**Tablo 2.** Çalışmaya alınan hasta verilerinin genel dağılımı

Çalışmamıza 136 hasta dahil edilmiş olup, 106 hastada SİE saptanmış, 30 hastada SİE saptanmamıştır. Hastaların yaş ortalaması 55.53 yaş, ortalama YBÜ yatış süresi 11.66 gün, ortalama hastanede yatış süresi 40.18 gün, ortalama giriş GKS değeri 13.24, ortalama APACHE2 değeri 20.47, Ortalama mekanik ventilasyon süresi 7.14 gün, Ortalama septik şok süresi 4.04 gün, ortalama sedasyon süresi 6.81 gün, Ortalama deliryum süresi 2.01 gün, ortalama toplam sıvı dengesi 3700 ml olarak tespit edildi.

|                       | SİE (n:106) |          |               |         |          | Non-SİE (n:30) |          |                |         |         |
|-----------------------|-------------|----------|---------------|---------|----------|----------------|----------|----------------|---------|---------|
|                       | mean        | median   | Std.deviation | minimum | maximum  | mean           | median   | Std. deviation | Minimum | maximum |
| Yaş                   | 55,04       | 59,50    | 19,909        | 18      | 96       | 57,27          | 57,00    | 16,946         | 24      | 91      |
| YBÜ yatış süresi      | 13,38       | 9,00     | 13,127        | 3       | 86       | 5,60           | 5,00     | 1,940          | 3       | 10      |
| Hastane yatış süresi  | 44,08       | 30,50    | 53,449        | 4       | 323      | 26,43          | 21,00    | 21,077         | 5       | 106     |
| Giriş GKS             | 12,96       | 14,00    | 2,966         | 3       | 15       | 14,23          | 15,00    | 1,501          | 8       | 15      |
| SOFA solunum          | 1,81        | 2,00     | 1,139         | 0       | 4        | 1,47           | 1,00     | 1,137          | 0       | 4       |
| SOFA koagülasyon      | 1,52        | 2,00     | 1,429         | 0       | 4        | 1,87           | 2,00     | 1,502          | 0       | 4       |
| SOFA hepatik          | 0,61        | 0,00     | 0,972         | 0       | 4        | 0,63           | 0,00     | 0,964          | 0       | 3       |
| SOFA KVC              | 1,74        | 1,00     | 1,747         | 0       | 4        | 1,83           | 2,00     | 1,663          | 0       | 4       |
| SOFA nörolojik        | 1,01        | 0,50     | 1,238         | 0       | 4        | 0,53           | 0,00     | 0,776          | 0       | 3       |
| SOFA renal            | 1,68        | 1,00     | 1,659         | 0       | 4        | 1,67           | 1,00     | 1,729          | 0       | 4       |
| APACHE 2              | 21,01       | 20,50    | 7,099         | 6       | 41       | 18,57          | 17,50    | 6,317          | 9       | 35      |
| Günlük sıvı dengesi   | 1139,92     | 1074,00  | 2381,946      | -13577  | 7595     | 892,27         | 1097,50  | 1623,435       | -2605   | 3847    |
| Giriş WBC             | 13932,74    | 9545,00  | 40420,577     | 100     | 418000   | 11989,17       | 9600,00  | 20374,894      | 0       | 114000  |
| Giriş PLT             | 152428,79   | 89500,00 | 170859,782    | 178     | 12090000 | 105688,63      | 60500,00 | 138599,629     | 167     | 561000  |
| Giriş CRP             | 165,7253    | 130,0000 | 140,32157     | 1,96    | 745,00   | 190,6897       | 147,0000 | 113,50869      | 16,00   | 402,00  |
| Giriş PCT             | 16,88313    | 2,18000  | 29,697525     | 0,000   | 100,000  | 22,62067       | 4,30000  | 35,240722      | 0,020   | 100,00  |
| Giriş Hgb             | 9,0674      | 8,9500   | 1,93907       | 5,30    | 14,00    | 8,5073         | 8,3000   | 1,72021        | 5,90    | 13,60   |
| Giriş Hct             | 27,5689     | 27,3000  | 6,18220       | 14,10   | 46,00    | 25,9060        | 24,5400  | 5,35791        | 18,20   | 41,00   |
| Giriş Po2/Fio2        | 265,21      | 247,50   | 118,372       | 50      | 595      | 298,10         | 310,00   | 108,215        | 95      | 509     |
| Giriş laktat          | 3,878       | 1,900    | 11,0702       | 0,0     | 114,0    | 2,047          | 2,050    | 1,0846         | 0,0     | 5,1     |
| Kreatinin             | 2,1864      | 1,4500   | 1,95795       | 0,00    | 10,60    | 2,3497         | 1,4350   | 2,21569        | 0,30    | 8,60    |
| MV süresi/gün         | 8,45        | 6,00     | 7,788         | 0       | 29       | 2,50           | 3,00     | 2,488          | 0       | 9       |
| Septik şok süresi/gün | 4,48        | 3,00     | 4,741         | 0       | 24       | 2,47           | 2,00     | 2,209          | 0       | 7       |
| Sedasyon süresi/gün   | 8,04        | 6,00     | 6,923         | 0       | 30       | 2,47           | 2,00     | 2,569          | 0       | 9       |
| Deliryum süresi/gün   | 2,58        | 2,00     | 2,715         | 0       | 15       | 0,00           | 0,00     | 0,000          | 0       | 0       |
| Koma süresi/gün       | 0,64        | 0,00     | 1,763         | 0       | 8        | 0,00           | 0,00     | 0,000          | 0       | 0       |
| Toplam sıvı dengesi   | 3650,51     | 2836,50  | 6501,321      | -13975  | 21674    | 3877,50        | 4137,00  | 4685,309       | -6342   | 12140   |

**Tablo3.** SİE gelişen ve gelişmeyen gruplardaki veri dağılımı

SİE gelişen ve gelişmeyen grupların yaş ortalaması sırasıyla 55.04 e 57.27, Ortalama YBÜ’de yatış süresi 13.38 güne 5.6 gün, ortalama hastanede yatış süreleri 44.08 güne 26.43 gün, giriş GKS değerleri 12.96 ya 14.23, ortalama APACHE 2 değeri 21.01 e 18.57, ortalama Po2/Fio2 oranı 265.21 e 298.1, ortalama mekanik ventilasyon süresi 8.45 güne karşı 2.5 gün, ortalama septik şok süresi 4.48 güne 2.47 gün, ortalama sedasyon süresi 8.04 güne karşı 2.47 gün olarak tespit edildi.

| Kategori                                                                   | ABD_ (n=106) | non_ABD_sepsis (n=30) | p değeri |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------|----------|
| cinsiyet (K, E)                                                            | 51, 55       | 13, 17                | 0,68     |
| YBU kabul (cerrahi)                                                        | 18           | 1                     | 0,073    |
| YBÜ'den çıkış (ölü)                                                        | 61           | 13                    | 0,21     |
| Hastaneden çıkış (ölü)                                                     | 67           | 15                    | 0,21     |
| Hipertansiyon (var)                                                        | 28           | 7                     | 0,81     |
| kardiyak (var)                                                             | 32           | 7                     | 0,5      |
| pulmoner (var)                                                             | 15           | 4                     | 1        |
| DM (var)                                                                   | 21           | 1                     | 0,04     |
| kanser (var)                                                               | 32           | 4                     | 0,09     |
| Kronik böbrek hastalığı (var)                                              | 17           | 8                     | 0,191    |
| hematolojik (var)                                                          | 36           | 17                    | 0,03     |
| diğer (var)                                                                | 15           | 7                     | 0,26     |
| CAM-ICU (var)                                                              | 90           | 0                     | <0,000   |
| bakteriyemi (var)                                                          | 46           | 10                    | 0,52     |
| enfeksiyon odağı (pnömoni, intraabdominal, üriner,yumuşak, kateter, diğer) | 106          | 30                    | 0,66     |
| enfeksiyon etkeni (ürme yok, gramneg, grampoz, mix, candida, diğer)        | 106          | 3                     | 0,002    |
| tazocin (var)                                                              | 18           | 4                     | 0,78     |
| meronem (var)                                                              | 69           | 20                    | 1        |
| tigesiklin (var)                                                           | 1            | 1                     | 0,39     |
| kolistin (var)                                                             | 18           | 2                     | 0,24     |
| seftazidim (var)                                                           | 0            | 0                     |          |
| vankomisin (var)                                                           | 31           | 10                    | 0,65     |
| daptomisin (var)                                                           | 3            | 3                     | 0,12     |
| levo (var)                                                                 | 9            | 1                     | 0,45     |
| Cipro (var)                                                                | 9            | 4                     | 0,48     |
| Flukanozol (var)                                                           | 10           | 4                     | 0,5      |
| bactrim (var)                                                              | 27           | 9                     | 0,62     |
| diğer (var)                                                                | 47           | 12                    | 0,67     |
| hiponatremi (var)                                                          | 59           | 13                    | 0,23     |
| hipernatremi (var)                                                         | 31           | 3                     | 0,03     |
| hipoglisemi (var)                                                          | 8            | 2                     | 1        |
| hiperglisemi (var)                                                         | 66           | 9                     | 0,002    |
| kortikosteroid (var)                                                       | 64           | 12                    | 0,047    |
| septik şok (var)                                                           | 83           | 23                    | 0,84     |
| sedasyon (var)                                                             | 102          | 18                    | <0,000   |
| HF (var)                                                                   | 50           | 13                    | 0,71     |

**Tablo 4.** Çalışmaya alınan SİE gelişen ve gelişmeyen hasta verilerinin karşılaştırılması

SİE gelişen grubun YBÜ yatış süresi, SİE gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır ( $P= 0,000$ ). SİE gelişen grubun hastanede yatış süresi, SİE gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır ( $P=0,036$ ). SİE gelişen grubun giriş GKS, SİE gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( $P=0,017$ ). SİE gelişen grubun sedasyon süresi, SİE gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı olarak daha uzun

saptanmıştır( $P=0,000$ ). SİE gelişen grubun mekanik ventilasyon süresi, SİE gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır ( $P=0,000$ ). SİE gelişen grupta Diabetes Mellitus tanılı hastalar (21 hasta), SİE gelişmeyen gruba (1 hasta) kıyasla anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır ( $P=0,04$ ). SİE gelişen grupta hastalarda hipernatreminin gelişmesi (31 hasta), SİE gelişmeyen gruba (3 hasta) kıyasla anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır( $P=0,03$ ). SİE gelişen grupta kortikosteroid kullanan hastalar (64 hasta), SİE gelişmeyen gruba (12 hasta) kıyasla anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır ( $P=0,047$ ). SİE gelişen grupta hiperglisemi (66 hasta), SİE gelişmeyen gruba (9 hasta) kıyasla anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır( $P=0,002$ ). Hastanın cinsiyeti (K, E) SİE gelişen grupta (51,55) SİE gelişmeyen gruba (13,17) kıyasla anlamlı fark saptanmamıştır ( $P=0,68$ ). Hastanın YBÜ'ye kabul şekli ( $P=0,073$ ), YBÜ'dan çıkış şekli ( $P=0,21$ ) ve hastaneden çıkış şekli ( $P=0,21$ ) iki grup arasında kıyaslandığında anlamlı fark bulunamamıştır. Hastada hipertansiyon ( $P=0,81$ ), kardiyak patoloji ( $P=0,5$ ), pulmoner patoloji ( $P=1$ ), kanser ( $P=0,09$ ), kronik böbrek hastalığı ( $P=0,191$ ) ve diğer hastalıkların ( $P=0,26$ ) olması SİE gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Hastada bakteriyeminin olması ( $P=0,52$ ), enfeksiyon odağı ( $P=0,66$ ), tazocin ( $P=0,78$ ), meronem ( $P=1$ ), tigesiklin ( $P=0,39$ ), kolistin ( $P=0,24$ ), seftazidim, vankomisin ( $P=0,65$ ), daptomisin ( $P=0,12$ ), levofloksasin ( $P=0,45$ ), siprofloksasin ( $P=0,48$ ), flukonazol ( $P=0,5$ ), baktrim ( $P=0,62$ ) ve diğer ( $P=0,67$ ) antibiyotikler kullanıyor olması SİE gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Hastada YBÜ'ye girişinde hiponatremi, hipoglisemi, septik şok, renal replasman tedavisi öyküsünün olması SİE gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

**Tablo 5.** SİE gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının veri karşılaştırılması

|                      | ABD sepsis (n:106) |               | Non-ABD sepsis (n:30) |                |          |
|----------------------|--------------------|---------------|-----------------------|----------------|----------|
|                      | Mean               | Std.deviation | Mean                  | Std. deviation | P değeri |
| Yaş                  | 55,04              | 19,909        | 57,27                 | 16,946         | .753     |
| YBÜ yatış süresi     | 13,38              | 13,127        | 5,60                  | 1,940          | .000     |
| Hastane yatış süresi | 44,08              | 53,449        | 26,43                 | 21,077         | .036     |
| Giriş GKS            | 12,96              | 2,966         | 14,23                 | 1,501          | .017     |
| APACHE 2             | 21,01              | 7,099         | 18,57                 | 6,317          | .467     |
| Günlük sıvı dengesi  | 1139,92            | 2381,946      | 892,27                | 1623,435       | .555     |
| Giriş WBC            | 13932,74           | 40420,577     | 11989,17              | 20374,894      | .052     |
| Giriş PLT            | 152428,79          | 170859,782    | 105688,63             | 138599,629     | .153     |
| Giriş CRP            | 165,7253           | 140,32157     | 190,6897              | 113,50869      | .527     |
| Giriş PCT            | 16,88313           | 29,697525     | 22,62067              | 35,240722      | .120     |
| Giriş Hgb            | 9,0674             | 1,93907       | 8,5073                | 1,72021        | .114     |
| Giriş Hct            | 27,5689            | 6,18220       | 25,9060               | 5,35791        | .128     |
| Giriş Po2/Fio2       | 265,21             | 118,372       | 298,10                | 108,215        | .483     |
| Giriş laktat         | 3,878              | 11,0702       | 2,047                 | 1,0846         | .956     |
| Kreatinin            | 2,1864             | 1,95795       | 2,3497                | 2,21569        | .000     |
| Deliryum süresi/gün  | 2,58               | 2,715         | 0,00                  | 0,000          | .000     |
| Koma süresi/gün      | 0,64               | 1,763         | 0,00                  | 0,000          | .024     |
| Toplam sıvı dengesi  | 3650,51            | 6501,321      | 3877,50               | 4685,309       | .690     |
| MV süresi/gün        | 8,45               | 7,788         | 2,50                  | 2,488          | .000     |
| Sedasyon süresi/gün  | 8,04               | 6,923         | 2,47                  | 2,569          | .753     |

SİE gelişen ve gelişmeyen grupların yaş ortalaması sırasıyla 55.04 e 57.27 (P=0.753) , Ortalama YBÜde yatış süresi 13.38 güne 5.6 gün (P=0.000) , ortalama hastanede yatış süreleri 44.08 güne 26.43 gün (P=0.036) , giriş GKS değerleri 12.96 ya 14.23 (P=0.017) , ortalama APACHE 2 değeri 21.01 e 18.57 (P=0.467), ortalama Po2/Fio2 oranı 265.21 e 298.1 (P=0.483) , ortalama mekanik ventilasyon süresi 8.45 güne karşı 2.488 gün (P=0.000) , ortalama septik şok süresi 4.48 güne 2.47 gün , ortalama sedasyon süresi 8.04 güne karşı 2.47gün olarak tespit edildi (P=0.753).

| Odak           | SİE | Non-SİE |
|----------------|-----|---------|
| Pnömoni        | 66  | 17      |
| İntraabdominal | 12  | 2       |
| Üriner sistem  | 10  | 3       |
| Yumuşak doku   | 8   | 3       |
| Kateter        | 2   | 0       |
| Diğer          | 8   | 5       |

**Tablo 6.** Enfeksiyon odağının dağılımı

Enfeksiyon odağı olarak SİE gelişen grupta pnömoni 66 (62.26%) hastada görülürken, SİE gelişmeyen grupta ise 17 hastada (56.6%) görülmüştür. İntraabdominal enfeksiyon SİE gelişen grupta 12 (11.3%) hastada, SİE gelişmeyen grupta ise 2 (6.6%) hastada görülmüştür. Üriner sistem enfeksiyonu SİE gelişen grupta 10 (9.43%) hastada, SİE gelişmeyen grupta ise 3 (10%) hastada görülmüştür. Yumuşak doku enfeksiyonu SİE gelişen grupta 8 (7.54%) hastada, SİE gelişmeyen grupta ise 3 (10%) hastada, kateter enfeksiyonu SİE gelişen grupta 2 (1.88%) hastada, SİE gelişmeyen grupta 0 hastada, diğer enfeksiyonlar ise SİE gelişen grupta 8 (7.54%) hastada, SİE gelişmeyen grupta 5 (16.66%) hastada görülmüştür.

| Etken        | SİE | Non-SİE |
|--------------|-----|---------|
| Üreme yok    | 15  | 13      |
| Gram negatif | 65  | 9       |
| Gram pozitif | 3   | 3       |
| Mikt         | 11  | 1       |
| Kandida      | 7   | 1       |
| Diğer        | 5   | 3       |

**Tablo 7.** Enfeksiyon etkenlerinin dağılımı

Enfeksiyon etkeni olarak SİE gelişen grupta 65 (61.32%) hastada gram negatif etken üremişken, SİE gelişmeyen grupta 9 (30%) hastada gram negatif üreme olmuştur. Gram pozitif etken SİE gelişen grupta 3 (2.83%) hastada, SİE gelişmeyen grupta da 3 (10%) hastada, mikst etken SİE gelişen grupta 11 (10.3%) hastada, SİE gelişmeyen grupta 1 (3.33%) hastada, Candida SİE gelişen grupta 7 (6.6%) hastada , SİE gelişmeyen grupta 1 (3.33%) hastada, diğer etkenler ise SİE gelişen grupta 5 (4.71%) hastada, SİE gelişmeyen grupta 3 (10%) hastada üremiştir .

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamıza 2015-2019 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde takip edilmiş 136 hasta dahil edilmiştir. Gözlemsel, geriye dönük, veri değerlendirmesi çalışmamızın sonuçlarına göre; yoğun bakım ünitesinde yatmakta iken sepsis nedeniyle Akut Beyin Disfonksiyonu gelişen (106 hasta) ve gelişmeyen (30 hasta) hasta grupları karşılaştırıldığında, YBÜ yatış süreleri, hastane yatış süreleri, giriş GKS değerleri, sedasyon süreleri, koma süreleri ve Mekanik ventilasyon süreleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca hastalarda; Diabetes Mellitus (DM) varlığı, hematolojik hastalık olması, enfeksiyon etkeni (özellikle gram negatif etkenler), hipernatremi, hiperglisemi varlığı, kortikosteroid kullanımı, ABD gelişmesi açısından risk faktörü olarak saptanmıştır. Her iki grupta benzer mortalite oranları saptanmıştır. Cinsiyet, YBÜ'e kabul şekli, YBÜ'den çıkış şekli, hastaneden çıkış şekli, bakteriyeminin varlığı, enfeksiyon odağının yeri, hiponatremi ve hipoglisemi varlığı, septik şok gelişmesi, renal replasman tedavisinin uygulanması verilerinde ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. 136 hastalık çalışmamızda SİE gelişme oranı %77,94 (136 hastanın 106 sında SİE saptandı) olarak saptanmıştır. Sonnevile ve ark.'nın (22) 2017 yılında yapmış olduğu çalışmada SİE gelişme oranı %53,36 olarak saptanmıştır. Feng Q. ve ark.'nın (137) 2019 yılında yapmış olduğu çalışmada SİE gelişme oranı %42,28 (175 sepsis hastasının 74'ünde) olarak saptanmıştır.

Sedasyonsuz septik hastalarda yürütülen bir çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabulde Glasgow koma skalasında (GCS) <15 olması olarak tanımlanan sepsis ile ilişkili ensefalopati (SİE), hastaların %54'ünde gözlenmiştir(34). Sonnevile ve ark.'nın (22) yapmış olduğu çalışmada da SİE, aynı bizim çalışmamızda olduğu gibi GKS<15 veya deliryum ile uyumlu anormal nörolojik bulguların olması olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada YBÜ'ye kabulde saptanan GKS'nin hafif değişikliklerinin (GKS13-14) bile bağımsız olarak mortaliteyi etkilediği saptanmış, SİE gelişen ve gelişmeyen hastaların GKS değerleri karşılaştırıldığında; SİE gelişen grupta GKS değerleri, gelişmeyen grup ile karşılaştırıldığında daha düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da SİE gelişen hastalarda GKS değerleri, gelişmeyen hastalara göre daha düşük saptanmıştır.

YBÜ' de mekanik ventilasyon uygulanan ve sedasyon altındaki hastalarda SİE tanısını sedasyon ve ajitasyon durumlarının puanlandığı Richmond Ajitasyon ve Sedasyon Skorlaması (RASS) ile konulabilmektedir. Özellikle ajitasyon tablolarında sedasyon derinliğinin arttırılması hastaları mekanik ventilasyondan ayrılma sürecini uzatabilmektedir. Zhang ve

arkadaşlarının (21) yapmış olduğu çalışmada SİE gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre daha uzun mekanik ventilasyon süresi saptanmıştır. Aynı şekilde Yeunwoo ve arkadaşlarının çalışmasında (134) da SİE gelişen hastalarda daha uzun mekanik ventilasyon süresi gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da SİE gelişen hastalarda daha uzun mekanik ventilasyon süresi saptanmıştır ( $8,45 \pm 7,788$ ;  $2,5 \pm 2,488$ ;  $p < 0,000$ ). Mekanik ventilatörde geçirilen gün süresi uzadıkça yoğun bakımda kalma süresinin de uzaması beklenen bir sonuçtur. Yine aynı çalışmada (134) YBÜ’de kalış süresi SİE gelişen grupta daha uzun olarak saptanmıştır. Ancak Yeunwoo ve arkadaşlarının çalışmasında (134) YBÜ kalış süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da SİE gelişen grupta YBÜ’de kalma süresi  $13,38 \pm 13,125$ ; gelişmeyen grupta ise  $5,6 \pm 1,940$  olarak saptanmış; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $P < 0,000$ ).

Wesley ve arkadaşlarının (34) yapmış olduğu çalışmada; SİE gelişen ve gelişmeyen hastaların, hastanede kalış süreleri açısından değerlendirme yapıldığında; SİE gelişen hastaların hastanede kalış süreleri daha uzun saptanmıştır (21(19-25), 11(7-14), %95CI,  $p < 0,001$ ). Yeunwoo ve arkadaşlarının çalışmasında (134) ise hastane kalış süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da SİE gelişen hastalarda hastane yatış süresi ( $44,08 \pm 53,449$ ), gelişmeyen hastalara ( $26,43 \pm 21,077$ ) göre daha uzun saptanmıştır. ( $p = 0,036$ )

SİE, şiddetli hipoksi, sistemik hipotansiyon, yaygın metabolik ve çeşitli ilaçların, yani sedatif ajanların, önemli nörotoksositeye sahip antibiyotiklerin ve steroidlerin kullanımı ile belirgin şekilde kötüleşebilir. Ensefalopatinin şiddeti bakteriyemi ve böbrek ve karaciğer fonksiyon bozuklukları ile ilişkilidir. (22) Yapılan tek merkezli bir çalışmada; hastalığın şiddeti, metabolik bozukluklar, enfeksiyon bölgesi ve mikroorganizma türü dahil olmak üzere SİE ile ilişkili olan parametreler saptanmıştır (21). Sonneville ve arkadaşlarının (138) 2014 yılında yayınlanan glisemik bozukluklar ve beyin ilişkisini ortaya koyan çalışmasında hipergliseminin önlenmesi ile beyin hücrelerinin canlılığının korunduğu ve bu şekilde nöroproteksiyon sağlanarak akut beyin disfonksiyonundan kaçınılabileceği ortaya konmuştur. Yine Sonneville ve arkadaşlarının (22) yapmış olduğu başka bir çalışmada çalışmada hipoglisemi (aOR=2,66, %95 CI 1,27-5,59), hiperglisemi (aOR=1,37, %95 CI 1,09-1,72), hipernatremi (aOR=2,30, %95 CI 1,48-3,57) tablolarının SİE ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da hipernatremi, hiperglisemi; SİE gelişen ve gelişmeyen gruplarda karşılaştırıldığında SİE gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. (hiperglisemi için 66-9  $p = 0,002$ , hipernatremi için 31-3  $p = 0,03$ ) Ancak bizim çalışmamızda hipoglisemi ve hiponatremi anlamlı saptanmamıştır.

Sepsise neden olan enfeksiyonun kaynağı ve buna sebep olan mikroorganizmalar da SİE gelişimi için risk olarak belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada enfeksiyon odağının akciğer, kateter kaynaklı ve cilt-yumuşak doku olması SİE grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Enfeksiyon etkeninin, Sonneville ve arkadaşlarının (22) çalışmasında, *Staphylococcus aureus* saptanması SİE için risk olarak saptanırken diğer etkenlerde anlamlı fark saptanmamıştır. Feng ve arkadaşlarının çalışmasında (137) ise saptanan hiçbir mikroorganizma risk olarak anlamlı bulunmamıştır. Zhang ve arkadaşlarının (21) çalışmasında ise; safra yolu enfeksiyonları ve bağırsak enfeksiyonları olan hastalar ve *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* ile enfekte olan hastaların sepsis ile ilişkili ensefalopatiye daha yatkın olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da enfeksiyon kaynağının yeri SİE gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı olarak saptanmamıştır ( $p=0,66$ ). Ancak rakamsal olarak SİE gelişen hastalarda odak olarak akciğer daha sık olarak gözlenmiştir (SİE gelişen gruptaki 106 hastanın 66 sında akciğer enfeksiyonu saptanmıştır). Saptanan enfeksiyon etkeni ise SİE gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p=0,002$ ). SİE gelişen grupta gram negatif bakteri varlığı daha yüksek oranda saptanmıştır. (SİE gelişen gruptaki 106 hastanın 65 inde gram negatif bakteri üremesi saptanmıştır.)

SİE gelişimi için steroidlerin kullanılması, Sonneville ve arkadaşlarının (22) yapmış olduğu çalışmada gösterildiği gibi risk faktörüdür. Bu çalışmada SİE gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında, steroid kullanımının SİE grubunda daha yüksek oranda saptandığı ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark olduğu gösterilmiştir. (%24,2 , %19,6 ,  $p<0,01$ ) Bizim çalışmamızda da veriler bu çalışmayı destekler konumda bulunmuştur. (%60,37 , %40 ,  $p=0,047$ )

Hastaya ait komorbiditeler incelendiğinde, Chen ve arkadaşlarının (139) yapmış olduğu çalışmada SİE saptanan hastalarda hipertansiyon varlığı risk faktörü olarak saptanmıştır. Diğer hastalıklar (DM, KOAH, kronik kalp hastalığı, malign tümör varlığı, immün hastalıklar...) istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ancak bizim çalışmamızda DM ve Hematolojik hastalık varlığı risk faktörü olarak saptanmıştır. (DM: %19,81, %3,3  $p=0,04$ ; Hematolojik hastalık: %33,96 , %56,6  $p=0,03$ )

Yapılan bir çok çalışmada, APACHE II, SOFA skoru gibi organ hasarlarının ciddiyetini ve YBÜ’de mortaliteyi ön görmek için kullanılan yöntemleri, SİE'nin oluşumunu ve olumsuz sonucunu tahmin etmede bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Feng ve arkadaşlarının (137) çalışmasında APACHE II ve SOFA skorlaması SİE gelişimi için risk faktörü, 28 ve 180 günlük mortalite ile direkt ilişkili bulunmuştur. Aynı şekilde Chen ve arkadaşlarının (139)

alışmasıda APACHE II ve SOFA skorlamasını risk faktörü olarak saptarken 28 günlük mortalite ile ilişkili saptamışlardır. Ancak bizim alışmamızda APACHE II risk faktörü olarak saptanmamıştır.

Sepsis ile ilişkili ensefalopati (SİE), sepsisin daha kötü sonuçlara yol açabilen yaygın bir komplikasyonudur. Bu nedenle risk faktörlerinin bilinmesi ve mortalitenin öngörülebilir olması önemlidir. Yapılan alışmalar ışığında birçok risk faktörü saptanmış olsa da, daha sonra yapılacak çalışmaların, SİE hastalarının uzun vadeli prognozunu ve bilişsel işlevini ve SİE'nin ilk olarak başlatan mekanizmanın araştırmasına odaklanması gerektiğini düşünmekteyiz.



## 6. KAYNAKLAR

1. Vincent J-L, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al; ICON Investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):380-386.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6):1644–1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31(4):1250–1256. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
5. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5- year study. *Crit Care Med* 2015; 43(1):3–12. doi:10.1097/CCM.0000000000000723
6. National Quality Forum (NQF). NQF revises sepsis measure.  
[www. qualityforum.org/NQF\\_Revises\\_Sepsis\\_Measure.aspx](http://www.qualityforum.org/NQF_Revises_Sepsis_Measure.aspx). Accessed December 11, 2019
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8):801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287
8. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22(7):707–710. PMID:8844239
9. Fernando SM, Tran A, Taljaard M, et al. Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction: insights from a prospective database of ED patients with infection. *Ann Intern Med* 2018; 168(4):266–275. doi:10.7326/M17-2820
10. Gül F, Arslantas MK, Cinel I, Kumar A. Changing definitions of sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2017; 45(3):129–138. doi:10.5152/TJAR.2017.93753

11. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8):762–774. doi:10.1001/jama.2016.0288
12. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction: insights from a prospective database of ED patients with infection. *Chest* 2017; 151(3):586–596. doi:10.1016/j.chest.2016.10.057
13. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med.* 2009 Oct;37(10 Suppl):S331-6.
14. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA.* 1996 Feb 14;275(6):470-3.
15. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004 Apr 14;291(14):1753-62.
16. Hopkins RO, Jackson JC. Short- and long-term cognitive outcomes in intensive care unit survivors. *Clin Chest Med.* 2009 Mar;30(1):143-53, ix.
17. Sonnevile R, Verdonk F, Rauturier C, Klein IF, Wolff M, Annane D, Chretien F, Sharshar T. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care.* 2013 May 29;3(1):15
18. Polito A, Eischwald F, Maho AL, Polito A, Azabou E, Annane D, Chrétien F, Stevens RD, Carlier R, Sharshar T. Pattern of brain injury in the acute setting of human septic shock. *Crit Care.* 2013 Sep 18;17(5):R204.
19. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shadduck RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Nov-Dec;27(10):2179-90.
20. Orhun G, Esen F, Özcan PE, Sencer S, Bilgiç B, Ulusoy C, Noyan H, Küçükerden M, Ali A, Barburoğlu M, Tüzün E. Neuroimaging Findings in Sepsis-Induced Brain Dysfunction: Association with Clinical and Laboratory Findings. *Neurocrit Care.* 2019 Feb;30(1):106-117.
21. Zhang LN, Wang XT, Ai YH, Guo QL, Huang L, Liu ZY, Yao B. Epidemiological features and risk factors of sepsis-associated encephalopathy in intensive care unit patients: 2008-2011. *Chin Med J (Engl).* 2012 Mar;125(5):828-31.
22. Sonnevile R, de Montmollin E, Poujade J, Garrouste-Orgeas M, Souweine B, Darmon M, Mariotte E, Argaud L, Barbier F, Goldgran-Toledano D, Marcotte G, Dumenil AS, Jamali S,

- Lacave G, Ruckly S, Mourvillier B, Timsit JF. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy. *Intensive Care Med.* 2017 Aug;43(8):1075-1084.
23. Crippa IA, Taccone FS, Wittebole X, Martin-Loeches I, Schroeder ME, François B, Kotfis K, Namendys-Silva SA, Forceville X, Solé-Violán J, Fontes LE, Vincent JL, On Behalf Of The Icon Investigators. The Prognostic Value of Brain Dysfunction in Critically Ill Patients with and without Sepsis: A *Post Hoc* Analysis of the ICON Audit. *Brain Sci.* 2021 Apr 23;11(5):530.
24. Gibb, K. et al. The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in medical inpatients over four decades: a systematic review and meta-analysis study. *Age Ageing* 49, 352–360 (2020).
25. Marcantonio, E. R. Delirium in hospitalized older adults. *N. Engl. J. Med.* 377, 1456–1466 (2017).
26. Smith, T. O. et al. Factors predicting incidence of postoperative delirium in older people following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 32, 386–396 (2017).
27. Watt, J. et al. Identifying older adults at risk of delirium following elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.* 33, 500–509 (2018).
28. Greaves, D. et al. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of 91,829 patients. *Int. J. Cardiol.* 289, 43–49 (2019).
29. Abawi, M. et al. Postoperative delirium in individuals undergoing transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 66, 2417–2424 (2018).
30. Shaw, R. C., Walker, G., Elliott, E. & Quinn, T. J. Occurrence rate of delirium in acute stroke settings: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 50, 3028–3036 (2019).
31. Krewulak, K. D., Stelfox, H. T., Leigh, J. P., Ely, E. W. & Fiest, K. M. Incidence and prevalence of delirium subtypes in an adult ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.* 46, 2029–2035 (2018).
32. Almeida, I. C. et al. The impact of acute brain dysfunction in the outcomes of mechanically ventilated cancer patients. *PLoS ONE* 9, e85332 (2014).
33. Gofton, T.E.; Young, G.B. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat. Rev. Neurol.* 2012, 8, 557–566. [CrossRef] [PubMed]
34. E Wesley Ely , Timothy D Girard , Pratik P P, andharipande Delirium in the intensive care unit 2008 ,*Crit Care* 12,S3(2008)
35. Sprung, C.L.; Peduzzi, P.N.; Shatney, C.H.; Schein, R.M.; Wilson, M.F.; Sheagren, J.N.; Hinshaw, L.B. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. *The Veterans*

- Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit. Care Med.* 1990, 18, 801–806. [CrossRef] [PubMed]
36. Annane, D.; Sharshar, T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir. Med.* 2015, 3, 61–69. [CrossRef]
37. Gross, A. L. et al. Delirium and long-term cognitive trajectory among persons with dementia. *Arch. Intern. Med.* 172, 1324–1331 (2012)
38. Smith, P. J., Attix, D. K., Weldon, B. C., Greene, N. H. & Monk, T. G. Executive function and depression as independent risk factors for postoperative delirium. *Anesthesiology* 110, 781–787 (2009).
39. Wilson, K., Broadhurst, C., Diver, M., Jackson, M. & Mottram, P. Plasma insulin growth factor-1 and incident delirium in older people. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 20, 154–159 (2005).
40. Velayati, A., Vahdat Shariatpanahi, M., Shahbazi, E. & Vahdat Shariatpanahi, Z. Association between preoperative nutritional status and postoperative delirium in individuals with coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *Nutrition* 66, 227–232 (2019).
41. Sanford, A. M. & Flaherty, J. H. Do nutrients play a role in delirium? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 17, 45–50 (2014).
42. Smith, T. O. et al. Factors predicting incidence of postoperative delirium in older people following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 32, 386–396 (2017).
43. Inouye, S. K., Westendorp, R. G. & Saczynski, J. S. Delirium in elderly people. *Lancet* 383, 911–922 (2014).
44. Persico, I. et al. Frailty and delirium in older adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J. Am. Geriatr. Soc.* 66, 2022–2030 (2018).
45. Jung, P. et al. The impact of frailty on postoperative delirium in cardiac surgery patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 149, 869–875.e1-2 (2015)
46. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th edn (DSM-5) (American Psychiatric Association Publishing, 2013).
47. Cole, M. G. et al. Partial and no recovery from delirium in older hospitalized adults: frequency and baseline risk factors. *J. Am. Geriatr. Soc.* 63, 2340–2348 (2015).
48. Nitchingham, A., Kumar, V., Shenkin, S., Ferguson, K. J. & Caplan, G. A. A systematic review of neuroimaging in delirium: predictors, correlates and consequences. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 33, 1458–1478 (2018).
49. Ferguson, K. J. & MacLulich, A. M. J. in *Brain disorders in Critical Illness* (eds Stevens, R. D., Sharshar, T., & Ely, E. W.) (Cambridge University Press, 2013).

50. Laurila, J. V., Laakkonen, M. L., Laurila, J. V., Timo, S. E. & Reijo, T. S. Predisposing and precipitating factors for delirium in a frail geriatric population. *J. Psychosom. Res.* 65, 249–254 (2008).
51. Cirbus, J. et al. Delirium etiology subtypes and their effect on six-month function and cognition in older emergency department patients. *Int. Psychogeriatr.* 31, 267–276 (2019).
52. Clegg, A. & Young, J. B. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing* 40, 23–29 (2011).
53. Sampson, E. L., West, E. & Fischer, T. Pain and delirium: mechanisms, assessment, management. *Eur. Geriatr. Med.* 11, 45–52 (2020).
54. Adam N, Kandelman S, Mantz J, Chrétien F, Sharshar T (2013) Sepsis-induced brain dysfunction. *Expert Rev Anti Infect Ther* 11: 211–221
55. Flierl MA, Stahel PF, Rittirsch D, et al (2009) Inhibition of complement C5a prevents breakdown of the blood-brain barrier and pituitary dysfunction in experimental sepsis. *Crit Care Lond Engl* 13:R12
56. Sharshar T, Gray F, Lorin de la Grandmaison G, Hopkinson NS, Ross E, Dorandeu A, Orlikowski D, Raphael J-C, Gajdos P, Annane D (2003) Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet Lond Engl* 362:1799–1805
57. Shechter R, Miller O, Yovel G, et al (2013) Recruitment of beneficial M2 macrophages to injured spinal cord is orchestrated by remote brain choroid plexus. *Immunity* 38:555–569
58. Cain MD, Salimi H, Diamond MS, Klein RS (2019) Mechanisms of pathogen invasion into the central nervous system. *Neuron* 103: 771–783
59. McCaffrey G, Davis TP (2012) Physiology and pathophysiology of the blood brain barrier. *J Investig Med* 60(8):1131–1140. <https://doi.org/10.2310/jim.0b013e318276de79>
60. Polito A, Eischwald F, Maho A-L, Polito A, Azabou E, Annane D, Chrétien F, Stevens RD, Carlier R, Sharshar T (2013) Pattern of brain injury in the acute setting of human septic shock. *Crit Care Lond Engl* 17:R204
61. Davies D (2002) Blood–brain barrier breakdown in septic encephalopathy and brain tumours. *J Anat* 200:639–64
62. Racchiusa S, Mormina E, Ax A, Musumeci O, Longo M, Granata F (2019) Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and infection: a systematic review of the literature. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 40:915–922
63. Danielski LG, Giustina AD, Badawy M, Barichello T, Quevedo J, Dal-Pizzol F, Petronilho F (2018) Brain barrier breakdown as a cause and consequence of neuroinflammation in sepsis. *Mol Neurobiol* 55:1045–1053

64. Wolf SA, Boddeke HWGM, Kettenmann H (2017) Microglia in physiology and disease. *Annu Rev Physiol* 79:619–643
65. Becher B, Spath S, Goverman J (2017) Cytokine networks in neuroinflammation. *Nat Rev Immunol* 17:49–59
66. Murray C, Sanderson DJ, Barkus C, Deacon RMJ, Rawlins JNP, Bannerman DM, Cunningham C (2012) Systemic inflammation induces acute working memory deficits in the primed brain: relevance for delirium. *Neurobiol Aging* 33:603-616.e
67. Moraes CA, Santos G, de Sampaio e Spohr TCL, D'Avila JC, Lima FRS, Benjamim CF, Bozza FA, Gomes FCA (2015) Activated microglia-induced deficits in excitatory synapses through IL-1 $\beta$ : implications for cognitive impairment in sepsis. *Mol Neurobiol* 52:653–663
68. Zhu F, Zheng Y, Ding Y, Liu Y, Zhang X, Wu R, Guo X, Zhao J (2014) Minocycline and risperidone prevent microglia activation and rescue behavioral deficits induced by neonatal intrahippocampal injection of lipopolysaccharide in rats. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093966>
69. Hofer S, Eisenbach C, Lukic IK, et al (2008) Pharmacologic cholinesterase inhibition improves survival in experimental sepsis. *Crit Care Med* 36:404–408
70. Zaghloul N, Addorisio ME, Silverman HA, et al (2017) Forebrain cholinergic dysfunction and systemic and brain inflammation in murine sepsis survivors. *Front Immunol*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01673>
71. Schweighöfer H, Rummel C, Roth J, Rosengarten B (2016) Modulatory effects of vagal stimulation on neurophysiological parameters and the cellular immune response in the rat brain during systemic inflammation. *Intensive Care Med Exp*. <https://doi.org/10.1186/s40635-016-0091-4>
72. Howarth C (2014) The contribution of astrocytes to the regulation of cerebral blood flow. *Front Neurosci*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00103>
73. Retamal MA, Froger N, Palacios-Prado N, Ezan P, Sáez PJ, Sáez JC, Giaume C (2007) Cx43 hemichannels and gap junction channels in astrocytes are regulated oppositely by proinflammatory cytokines released from activated microglia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 27:13781–13792
74. Sharshar T, Annane D, Gradmaison GL de la, Brouland JP, Hopkinson NS, Gray F (2004) The neuropathology of septic shock. *Brain Pathol* 14:21–33
75. Taccone FS, Su F, Pierrakos C, He X, James S, Dewitte O, Vincent J-L, De Backer D (2010) Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study. *Crit Care* 14:R140

76. Taccone FS, Castanares-Zapatero D, Peres-Bota D, Vincent J-L, Berre' J, Melot C (2010) Cerebral autoregulation is influenced by carbon dioxide levels in patients with septic shock. *Neurocrit Care* 12:35–42
77. Brown LS, Foster CG, Courtney J-M, King NE, Howells DW, Sutherland BA (2019) Pericytes and neurovascular function in the healthy and diseased brain. *Front Cell Neurosci*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00282>
78. Bozza FA, D'Avila JC, Ritter C, Sonnevile R, Sharshar T, DalPizzol F (2013) Bioenergetics, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the pathophysiology of septic encephalopathy. *Shock Augusta Ga* 39 Suppl 1:10–16
79. Rosengarten B, Krekel D, Kuhnert S, Schulz R (2012) Early neurovascular uncoupling in the brain during community acquired pneumonia. *Crit Care* 16:R64
80. Azevedo LCP (2010) Mitochondrial dysfunction during sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 10:214–223
81. Berg RMG, Møller K, Bailey DM (2011) Neuro-oxidativenitrosative stress in sepsis. *J Cereb Blood Flow Metab* 31:1532– 1544
82. Bezzi P, Domercq M, Brambilla L, et al (2001) CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNF $\alpha$ : amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nat Neurosci* 4:702–710
83. Darcy CJ, Davis JS, Woodberry T, McNeil YR, Stephens DP, Yeo TW, Anstey NM (2011) An observational cohort study of the kynurenine to tryptophan ratio in sepsis: association with impaired immune and microvascular function. *PloS One* 6:e21185
84. Freund H, Atamian S, Holroyde J, Fischer JE (1979) Plasma amino acids as predictors of the severity and outcome of sepsis. *Ann Surg* 190:571–576
85. Bleck TP (2018) Dopamine antagonists in ICU delirium. *N Engl J Med* 379:2569–2570
86. van Eijk MMJ, Roes KCB, Honing MLH, et al (2010) Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Lond Engl* 376:1829–1837
87. Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al (2018) Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med* 379:2506–2516
88. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW (2006) Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 104:21–26
89. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, et al (2019) Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904710>

90. Muscatell KA, Dedovic K, Slavich GM, Jarcho MR, Breen EC, Bower JE, Irwin MR, Eisenberger NI (2015) Greater amygdala activity and dorsomedial prefrontal-amygdala coupling are associated with enhanced inflammatory responses to stress. *Brain Behav Immun* 43:46–53
91. Stare J, Siami S, Trudel E, Prager-Khoutorsky M, Sharshar T, Bourque CW (2015) Effects of peritoneal sepsis on rat central osmoregulatory neurons mediating thirst and vasopressin release. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 35:12188–12197
92. Siami S, Bailly-Salin J, Polito A, et al (2010) Osmoregulation of vasopressin secretion is altered in the postacute phase of septic shock. *Crit Care Med* 38:1962–1969
93. Sonnevile R, Guidoux C, Barrett L, et al (2010) Vasopressin synthesis by the magnocellular neurons is different in the supraoptic nucleus and in the paraventricular nucleus in human and experimental septic shock. *Brain Pathol Zurich Switz* 20:613–622
94. Annane D, Trabold F, Sharshar T, Jarrin I, Blanc AS, Raphael JC, Gajdos P (1999) Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med* 160:458–465
95. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862–871
96. Skelly DT, Hennessy E, Dansereau M-A, Cunningham C (2013) A systematic analysis of the peripheral and CNS effects of systemic LPS, IL-1 $\beta$ , [corrected] TNF- $\alpha$  and IL-6 challenges in C57BL/6 mice. *PloS One* 8:e69123
97. Reyes E-P, Abarzúa S, Martin A, Rodríguez J, Cortés PP, Fernández R (2012) LPS-induced c-Fos activation in NTS neurons and plasmatic cortisol increases in septic rats are suppressed by bilateral carotid chemodenervation. *Adv Exp Med Biol* 758: 185–190
98. Carlson DE, Chiu WC, Fiedler SM, Hoffman GE (2007) Central neural distribution of immunoreactive Fos and CRH in relation to plasma ACTH and corticosterone during sepsis in the rat. *Exp Neurol* 205:485–500
99. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9:46–56
100. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JWW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW (2006) Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 54:479–484

101. Andreasson A, Wicksell RK, Lodin K, Karshikoff B, Axelsson J, Lekander M (2018) A global measure of sickness behaviour: development of the sickness questionnaire. *J Health Psychol* 23: 1452–1463
102. Tracey KJ (2009) Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol* 9:418–428
103. Rohaut B, Porcher R, Hissem T, et al (2017) Brainstem response patterns in deeply-sedated critically-ill patients predict 28-day mortality. *PloS One* 12:e0176012
104. Azabou E, Navarro V, Kubis N, Gavaret M, Heming N, Cariou A, Annane D, Lofaso F, Naccache L, Sharshar T (2018) Value and mechanisms of EEG reactivity in the prognosis of patients with impaired consciousness: a systematic review. *Crit Care Lond Engl* 22:184
105. Azabou E, Rohaut B, Heming N, et al (2017) Early impairment of intracranial conduction time predicts mortality in deeply sedated critically ill patients: a prospective observational pilot study. *Ann Intensive Care* 7:63
106. Sharshar T, Gray F, Poron F, Raphael JC, Gajdos P, Annane D (2002) Multifocal necrotizing leukoencephalopathy in septic shock. *Crit Care Med* 30:2371–2375
107. Tovote P, Fadok JP, Lüthi A (2015) Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat Rev Neurosci* 16:317–331
108. Cai H, Haubensak W, Anthony T, Anderson DJ (2014) Central amygdala PKC- $\delta$  neurons mediate the influence of multiple anorexigenic signals. *Nat Neurosci* 17:1240–124
109. Semmler A, Widmann CN, Okulla T, et al (2013) Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:62–69
110. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM (2010) Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 304:1787–1794
111. Stubbs, D.J.; Yamamoto, A.K.; Menon, D.K. Imaging in sepsis-associated encephalopathy—Insights and opportunities. *Nat. Rev. Neurol.* 2013, 9, 551–561. [CrossRef]
112. Heming, N.; Mazeraud, A.; Verdonk, F.; Bozza, F.A.; Chretien, F.; Sharshar, T. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. *Crit. Care* 2017, 21, 65. [CrossRef]
113. Gunther, M.L.; Morandi, A.; Krauskopf, E.; Pandharipande, P.; Girard, T.D.; Jackson, J.C.; Thompson, J.; Shintani, A.K.; Geevarghese, S.; Miller, R.R., III; et al. The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: The VISIONS cohort magnetic resonance imaging study. *Crit. Care Med.* 2012, 40, 2022–2032. [CrossRef] [PubMed]
114. Osuchowski, M.F.; Ayala, A.; Bahrami, S.; Bauer, M.; Boros, M.; Cavallion, J.M.; Chaudry, I.H.; Coopersmith, C.M.; Deutschman, C.S.; Drechsler, S.; et al. Minimum Quality Threshold in Pre-Clinical Sepsis Studies (MQTiPSS): An International Expert Consensus

- Initiative for Improvement of Animal Modeling in Sepsis. *Shock* 2018, 50, 377–380. [CrossRef]
115. Young, G.B.; Bolton, C.F.; Archibald, Y.M.; Austin, T.W.; Wells, G.A. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc.* 1992, 9, 145–152. [CrossRef]
116. Hosokawa, K.; Gaspard, N.; Su, F.; Oddo, M.; Vincent, J.L.; Taccone, F.S. Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: A systematic review. *Crit. Care* 2014, 18, 674. [CrossRef] [PubMed]
117. Azabou, E.; Magalhaes, E.; Braconnier, A.; Yahiaoui, L.; Moneger, G.; Heming, N.; Annane, D.; Mantz, J.; Chretien, F.; Durand, M.C.; et al. Early Standard Electroencephalogram Abnormalities Predict Mortality in Septic Intensive Care Unit Patients. *PLoS ONE* 2015, 10, e0139969. [CrossRef] [PubMed]
118. Nielsen, R.M.; Urdanibia-Centelles, O.; Vedel-Larsen, E.; Thomsen, K.J.; Moller, K.; Olsen, K.S.; Lauritsen, A.O.; Eddelien, H.S.; Lauritzen, M.; Benedek, K. Continuous EEG Monitoring in a Consecutive Patient Cohort with Sepsis and Delirium. *Neurocrit. Care* 2019. [CrossRef] [PubMed]
119. Kurtz, P.; Gaspard, N.; Wahl, A.S.; Bauer, R.M.; Hirsch, L.J.; Wunsch, H.; Claassen, J. Continuous electroencephalography in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2014, 40, 228–234. [CrossRef]
120. Nguyen, D.N.; Spapen, H.; Su, F.; Schiettecatte, J.; Shi, L.; Hachimi-Idrissi, S.; Huyghens, L. Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2006, 34, 1967–1974. [CrossRef]
121. Anderson, B.J.; Reilly, J.P.; Shashaty, M.G.S.; Palakshappa, J.A.; Wysoczanski, A.; Dunn, T.G.; Kazi, A.; Tommasini, A.; Mikkelsen, M.E.; Schweickert, W.D.; et al. Admission plasma levels of the neuronal injury marker neuron-specific enolase are associated with mortality and delirium in sepsis. *J. Crit. Care* 2016, 36, 18–23. [CrossRef]
122. Ehler, J.; Petzold, A.; Wittstock, M.; Kolbaske, S.; Gloger, M.; Henschel, J.; Heslegrave, A.; Zetterberg, H.; Lunn, M.P.; Rommer, P.S.; et al. The prognostic value of neurofilament levels in patients with sepsis-associated encephalopathy—A prospective, pilot observational study. *PLoS ONE* 2019, 14, e0211184. [CrossRef]
123. Shahim, P.; Zetterberg, H.; Tegner, Y.; Blennow, K. Serum neurofilament light as a biomarker for mild traumatic brain injury in contact sports. *Neurology* 2017, 88, 1788–1794. [CrossRef]

124. Lu, C.H.; Macdonald-Wallis, C.; Gray, E.; Pearce, N.; Petzold, A.; Norgren, N.; Giovannoni, G.; Fratta, P.; Sidle, K.; Fish, M.; et al. Neurofilament light chain: A prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2015, 84, 2247–2257. [CrossRef]
125. Kuhle, J.; Nourbakhsh, B.; Grant, D.; Morant, S.; Barro, C.; Yaldirli, O.; Pelletier, D.; Giovannoni, G.; Waubant, E.; Gnanapavan, S. Serum neurofilament is associated with progression of brain atrophy and disability in early MS. *Neurology* 2017, 88, 826–831. [CrossRef]
126. Bergeron, N.; Dubois, M.J.; Dumont, M.; Dial, S.; Skrobik, Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: Evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001, 27, 859–864. [CrossRef]
127. Luetz, A.; Heymann, A.; Radtke, F.M.; Chenitir, C.; Neuhaus, U.; Nachtigall, I.; von Dossow, V.; Marz, S.; Eggers, V.; Heinz, A.; et al. Different assessment tools for intensive care unit delirium: Which score to use? *Crit. Care Med.* 2010, 38, 409–418. [CrossRef]
128. Inouye, S.K.; van Dyck, C.H.; Alessi, C.A.; Balkin, S.; Siegel, A.P.; Horwitz, R.I. Clarifying confusion: The confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann. Intern. Med.* 1990, 113, 941–948. [CrossRef]
129. Marcantonio, E.R.; Ngo, L.H.; O'Connor, M.; Jones, R.N.; Crane, P.K.; Metzger, E.D.; Inouye, S.K. 3D-CAM: Derivation and validation of a 3-minute diagnostic interview for CAM-defined delirium: A cross-sectional diagnostic test study. *Ann. Intern. Med.* 2014, 161, 554–561. [CrossRef]
130. Inouye, S.K.; Kosar, C.M.; Tommet, D.; Schmitt, E.M.; Puelle, M.R.; Saczynski, J.S.; Marcantonio, E.R.; Jones, R.N. The CAM-S: Development and validation of a new scoring system for delirium severity in 2 cohorts. *Ann. Intern. Med.* 2014, 160, 526–533. [CrossRef]
131. Gaudreau, J.D.; Gagnon, P.; Harel, F.; Tremblay, A.; Roy, M.A. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: The nursing delirium screening scale. *J. Pain Symptom Manag.* 2005, 29, 368–375. [CrossRef]
132. Bellelli, G.; Morandi, A.; Davis, D.H.; Mazzola, P.; Turco, R.; Gentile, S.; Ryan, T.; Cash, H.; Guerini, F.; Torpilliesi, T.; et al. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: A study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing* 2014, 43, 496–502. [CrossRef]
133. Luetz, A.; Balzer, F.; Radtke, F.M.; Jones, C.; Citerio, G.; Walder, B.; Weiss, B.; Wernecke, K.D.; Spies, C. Delirium, sedation and analgesia in the intensive care unit: A multinational, two-part survey among intensivists. *PLoS ONE* 2014, 9, e110935. [CrossRef]
134. Risk factors and outcomes of sepsis-associated delirium in intensive care unit patients: A secondary data analysis Yeunwoo Kim, Yinji Jin, Taixian Jin, Sun-Mi Lee

135. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, Slooter AJC, Ely EW . Delirium .Nat Rev Dis Primers. 2020 Dec 1;6(1):94. doi: 10.1038/s41572-020-00236-z.PMID: 33262366
136. Ha-Yeun Chung , Jonathan Wickel , Frank M. Brunkhorst and Christian Geis Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia? PMID: 32150970 PMCID: PMC7141293 DOI: 10.3390/jcm9030703
137. Qing Feng, MD1 , Yu-Hang Ai, MD, PhD1 , Hua Gong, MD, PhD1 , Long Wu, MD1 , Mei-Lin Ai, MD1 , Song-Yun Deng, MD1 , Li Huang, MD1 , Qian-Yi Peng, MD1 , and Li-Na Zhang, MD, PhD1 Characterization of Sepsis and Sepsis-Associated Encephalopathy 2019 . PMID: 28718340 DOI: 10.1177/0885066617719750
138. Sonnevile R, Vanhorebeek I, den Hertog HM, Chretien F, Annane D, Shar- shar T, Van den Berghe G (2015) Critical illness-induced dysglycemia and the brain. Intensive Care Med 41:192–202
139. Jiayi Chen , Xiaobei Shi , Mengyuan Diao , Guangyong Jin , Ying Zhu , Wei Hu , Shaosong Xi A retrospective study of sepsis-associated encephalopathy: epidemiology, clinical features and adverse outcomes PMID: 33023479 PMCID: PMC7539509 DOI: 10.1186/s12873-020-00374-3
140. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985 Oct;13(10):818-29.
141. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Nov 15;166(10):1338-44.
142. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). JAMA. 2001 Dec 5;286(21):2703-10.
143. Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F. Examination of the comatose patient. In: Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F, editors. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2007. p. 38–87.



