T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

ACİL SERVİSTE SEPSİS TANISI KONULAN HASTALARDA NÖROGRANİN VE GFAP (GLİAL FİBRİLER ASİDİK PROTEİN) DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Serenay Kandur Tunç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

ACİL SERVİSTE SEPSİS TANISI KONULAN HASTALARDA NÖROGRANİN VE GFAP (GLİAL FİBRİLER ASİDİK PROTEİN) DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Serenay Kandur Tunç

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Asım Kalkan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hekimlik sanatının ve acil tıbbın temel ilkelerini öğrendiğim, verdiği nasihatlerle ufkumu genişleten ve hekimliğe bakış açımı şekillendiren sayın hocam Prof. Dr. Asım Kalkan'a,

Asistanlık sürecim boyunca nöbetlerde, tez hazırlık döneminde, sosyal hayatta "Abi selam" mesajımı hiç karşılıksız bırakmayan, sorularımı sabırla yanıtlayan, yardım ve bilgilerini benden esirgemeyen Doç. Dr. Öner Bozan ve Uz. Dr. Barış Murat Ayvacı'ya,

Asistanlık hayatımda bana her zaman yardımcı olan, bilgi ve tecrübelerini aktaran, birlikte çalıştığımız için şanslı hissettiğim tüm uzman ağabey ve ablalarıma,

Usta-çırak misali, beni deneyim ve bilgileriyle geliştiren başta Uz. Dr. Bilge Deniz Tayfun Koçoğlu olmak üzere tüm kıdemlilerime; her birinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim, pandemi sürecini, en zorlu nöbetleri beraber atlattığımız ve birlikte çalışmaktan gurur duyduğum tüm kıymetli asistan doktor arkadaşlarıma,

Bir ekip olarak çalıştığım acil servisin olmazsa olmazı tüm hemşire arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline,

Her hayalimde yanımda olan, varoluş sebeplerim, çocukları olmaktan onur ve gurur duyduğum canım annem Hatice Kandur ve canım babam Hakan Kandur'a; dünyaya geldiği andan itibaren hayatımı aydınlatan kardeşim, Küçük Prensim, Işık Çınar Kandur'a; beni kendi kızlarıymış gibi seven, biricik eşimin ailesi, sevgili kayınvalidem Rabiye TUNÇ ve sevgili kayınpederim Tuncer TUNÇ'a; benim için dualarını hiç esirgemeyen, üzerimdeki emeğini asla ödeyemeyeceğim, canımın içi anneannem Nurten Çelik'e; 1/2 annem, en büyük destekçim canım teyzem Türkan Durmaz ve nikah şahidim, biricik amcam Güner Durmaz'a; kardeş duygusunu ilk onunla tattığım, canım kuzenim Birkan Durmaz'a;

Varlığıyla hayatımı güzelleştiren, yanımda olduğu sürece her şeyi başarabileceğime inandığım, bana kendimi sevdiren, hayat arkadaşım çok sevgili eşim Tolgahan Tunç'a,

"Dünyada her şey kadının eseridir." diyerek kadınları yücelten, bir kadın hekim olarak bu günümü borçlu olduğum Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal Atatürk'e,

Teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Serenay Kandur Tunç

İSTANBUL / 2023

ÖZET

Giriş ve Amaç: Sepsis; enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu, yaşamı tehdit edici organ disfonksiyonu olarak tanımlanır ve her yıl milyonlarca insan sepsise bağlı yaşamını yitirmektedir. Bu sebeple erken tanı ve tedavi gerektiren önemli bir sağlık sorunudur. Terapötik müdahale uygulanacak uygun vakaları belirlemek ve müdahalenin derecesi ve/veya süresini belirlemek için biyobelirteçler klinisyenlere yardımcı olabilir. Biz de bu çalışmamızda; Nörogranin ve GFAP (glial fibriler asidik protein) düzeylerinin, sepsis ve septik şok olgularını erken tanımak, tedaviye hızlı başlamak için biyobelirteç olma potansiyelini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Prospektif gözlemsel olarak yapılan çalışmada; 15 Kasım 2022 – 15 Haziran 2023 tarihleri arasında, hastanemizin acil servisinde "Sepsis 3.0 2021" kılavuzuna göre SOFA skorunda 2 ya da daha fazla artış olmasıyla sepsis tanısı konulan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum Nörogranin ve GFAP düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 90 katılımcı kabul edildi; 56'sı (%62,2) erkek ve 34'ü (%37,7) kadındı. 45 katılımcı (%50) sepsis tanısı nedeniyle hasta grubuna, 45 katılımcı (%50) sağlıklı kontrol grubuna alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması (69,8 ± 11,7), kontrol grubunun yaş ortalamasından (30,3 ± 7,0) anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Cinsiyet dağılımları hem hasta hem de kontrol gruplarında benzerdi ($p=0,828$). Hasta grubunda Nörogranin ve GFAP düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlendi (sırasıyla; $p<0,001$ ve $p<0,001$). Sadece cilt enfeksiyonu olan hastalarda GFAP düzeyleri, enfeksiyon odağı cilt olmayan hastalara göre anlamlı biçimde daha yüksek saptandı ($p=0,018$). Sepsis hastalarında GFAP için eğri altında kalan alan 0,897 ($p<0,001$) ve ≤2,08 ng/ml'lik kesme değerinde, duyarlılık 86,67% ve özgüllük 86,67% olarak belirlendi. Ng için ise eğri altında kalan alan 0,853 ($p<0,001$) ve ≤268,77 ng/ml'lik kesme değerinde, duyarlılık 86,67% ve özgüllük 75,56% olarak saptandı.

Sonuç: Elde ettiğimiz bulgular, sepsis hastalarında serum Nörogranin ve GFAP düzeylerinin potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Sepsis, Nörogranin, Glial fibriler asidik protein, GFAP, biyobelirteç

ABSTRACT

Introduction and Aim: Sepsis, a life-threatening condition arising from the body's uncontrolled response to infection, claims numerous lives annually. Early detection and treatment of sepsis are crucial. Biomarkers offer a promising avenue for identifying suitable cases for prompt intervention and gauging intervention requirements. This study aims to explore the viability of Neurogranin and GFAP (glial fibrillary acidic protein) levels as biomarkers for timely identification of sepsis and septic shock, facilitating swift treatment initiation.

Methodology: Conducted between November 15, 2022, and June 15, 2023, this prospective observational study compared serum Neurogranin and GFAP levels of sepsis patients exhibiting a 2-point or more increase in SOFA score, as per the "Sepsis 3.0 2021" guideline, with those of a healthy control group in the emergency department of our hospital.

Results: The study encompassed 90 eligible participants, of which 56 (62.2%) were male and 34 (37.7%) were female. Half the participants (50%) comprised the patient group with diagnosed sepsis, while the other half formed the healthy control group. The patient group's mean age (69.8 ± 11.7) significantly exceeded that of the control group (30.3 ± 7.0) ($p<0.001$). Gender distribution was comparable across both groups ($p=0.828$). Neurogranin and GFAP levels exhibited a marked reduction in the patient group ($p<0.001$ for both). Significantly elevated GFAP levels were observed in patients with skin infections compared to those without a cutaneous focus of infection ($p=0.018$). In sepsis patients, the area under the curve for GFAP was 0.897 ($p<0.001$). A GFAP threshold of ≤2.08 ng/ml yielded 86.67% sensitivity and specificity. For Neurogranin, the area under the curve was 0.853 ($p<0.001$) with a cutoff of ≤268.77 ng/ml, resulting in 86.67% sensitivity and 75.56% specificity.

Conclusion: This study highlights the potential of serum Neurogranin and GFAP levels as biomarkers for sepsis patients, underscoring their utility in aiding diagnosis and treatment.

Key words: Sepsis, Neurogranin, Glial fibrillary acidic protein, GFAP, biomarker

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
ÖZET ..... **ii**
ABSTRACT ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**
TABLOLAR ..... **vii**
ŞEKİLLER ..... **viii**
GİRİŞ VE AMAÇ **1**
GENEL BİLGİLER **2**
SEPSİS **2**
Tanımlar 2
1. 1991 ACCP-SCCM Konsensus Tanımları (Sepsis-1): 2
2. Sepsis 2 (2001): 5
3. Sepsis 3.0 (2016): 5
Epidemiyoloji ve Mortalite 7
Sepsis İçin Risk Faktörleri 8
Etiyoloji 9
Patofizyoloji 11
Klinik Bulgular 13
1. Kardiyovasküler sistem: 14
2. Renal sistem: 14
3. Solunum sistemi: 14
4. Hepatobiliyer sistem: 15
5. Santral ve periferik sinir sistemi: 15
6. Hematolojik sistem: 15
Tanı 16
1. Laboratuvar Testleri: 16
2. Görüntüleme: 17
Tedavi 17
1. Hemodinamik stabilizasyon: 17
2. Antimikrobiyal tedavi: 20
3. Diğer tedaviler: 21

SEPSİS VE BİYOBELİRTEÇLER **21**
NÖROGRANİN **22**
GLİAL FİBRİLER ASİDİK PROTEİN (GFAP) **24**
GEREÇ VE YÖNTEM **26**
ÇALIŞMA DİZAYNI **26**
OLGULARIN SEÇİMİ **26**
Hasta grubu dahil edilme kriterleri: 27
Kontrol grubu dahil edilme kriterleri: 28
Kontrol ve hasta grubu dahil edilmeme kriterleri: 28
VERİLERİN TOPLANMASI **29**
SONUÇ ÖLÇÜMÜ **30**
İSTATİSTİKSEL ANALİZ **31**
BULGULAR **33**
TARTIŞMA **47**
LİMİTASYONLAR **57**
SONUÇLAR **58**
KAYNAKÇA **59**

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH: Akut böbrek hasarı

ACCP/SCCM: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine

ARDS: Acute respiratory distress syndrome

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CaM: Kalmodulin

CRP: C-reaktif protein

DIC: Disseminated intravascular coagulation

DM: Diabetes Mellitus

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

ESICM: The European Society of Intensive Care Medicine

FiO_2: İnspire edilen oksijen yüzdesi

GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein

GKS: Glasgow koma skoru

KBY: Konik böbrek yetmezliği

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LTP: Long-Term Potentiation

MODS: Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu

Ng: Nörogranin

NK: Naturel killer

OAB: Ortalama arter basıncı

PaO_2: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

PKC: Protein kinaz-C

qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment Score

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score

SpO_2: Oksijen satürasyonu

SSC: Surviving Sepsis Campaign

SSS: Santral Sinir Sistemi

TBH: Travmatik beyin hasarı

TLR: Toll-like reseptör

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR

Tablo 1. SIRS Kriterleri 3
Tablo 2. Sepsis-2 Tanı Kriterleri 6
Tablo 3. SOFA Skorlaması 7
Tablo 4. qSOFA Skorlaması 7
Tablo 5. Sepsis İçin Risk Faktörleri 9
Tablo 6. YBÜ Enfeksiyon Kaynakları ve Sıklıkları 10
Tablo 7. Septik Şokta Sıvı Tedavisi 18
Tablo 8. Vazopressör Tedavi 19
Tablo 9. Sepsis hastaları ile sağlıklı kontrollerde demografik değişkenler, Ng ve GFAP düzeylerinin karşılaştırılması 33
Tablo 10. Sepsis hastalarında klinik değişkenlere dair tanımlayıcı istatistikler 34
Tablo 11. Sepsis hastalarında komorbid medikal durumlara dair tanımlayıcı istatistikler 35
Tablo 12. Sepsis hastalarında biyokimyasal değerler ve SOFA puanların 36
Tablo 13. Sepsis hastalarında gözlenen enfeksiyon odaklarına dair tanımlayıcı istatistikler 37
Tablo 14. Sepsis hastalarında Ng ve GFAP ile demografik ve klinik değişkenler arasındaki ilişki 38
Tablo 15. Sepsis hastalarında Nörogranin değerleri ile biyokimyasal parametreler ve SOFA skorları arasındaki ilişki 39
Tablo 16. Sepsis hastalarında GFAP değerleri ile biyokimyasal parametreler ve SOFA skorları arasındaki ilişki 40
Tablo 17. Komorbid medikal durumların varlığına göre Ng ve GFAP düzeylerinin karşılaştırılması 41
Tablo 18. Sepsis hastalarında enfeksiyon odağına göre Ng ve GFAP düzeylerinin karşılaştırılması 42
Tablo 19. Sepsis hastalarında Ng ve GFAP düzeylerinin tanısal değerine dair ROC analizi sonuçları 43
Tablo 20. Sepsis hastalarında Ng ve GFAP düzeylerinin prognostik değeri 45

ŞEKİLLER

Şekil 1. Sepsis ve SIRS Etiyolojisi 4
Şekil 2. TLR Çeşitleri 12
Şekil 3. Sepsis Patogenezi..... 13
Şekil 4. Sepsis ile İlişkili Biyobelirteçler..... 22
Şekil 5. Ng'nin postsinaptik sinyal mekanizmalarına katılımını gösteren şematik diyagram..... 24
Şekil 6. Çalışmanın Akış Şeması 29
Şekil 7. Sepsis hastalarında Ng ve GFAP düzeylerinin tanısal değerine dair ROC analizi 44

GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkan ve enfeksiyon kaynaklı düzensiz bir konak yanıtı ile oluşan hayati organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Her yıl milyonlarca insan sepsis nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Bu nedenle, sepsis, erken teşhis ve tedavi gerektiren önemli bir sağlık sorunudur (1). Klinik belirtiler genellikle nonspesifik olduğundan, sepsis tanısının erken aşamalarında doğru ve hızlı bir şekilde yapılması zorlu bir görev olabilir (2).

Biyobelirteçler; normal veya patolojik süreçlerde biyolojik durumun ölçülebilir bir göstergesidir. Terapötik müdahale uygulanacak uygun vakaları belirlemek ve müdahalenin derecesi ve/veya süresini belirlemek için yardımcı olabilir (3). Uygun koşullarda, biyobelirteçler (biri veya kombinasyonları) bir durumun teşhis edilmesi için yüksek özgüllük ve yüksek duyarlılık sağlamalıdır; ancak bu özelliklerin her ikisi de yalnız başına 'tanı koyma' ya da 'dışlama' aracı olarak yeterli olabilmektedir. Biyobelirteçler aynı zamanda doğru ve tekrarlanabilir olmalıdır (4). Günümüzde, sepsis tanısını desteklemek ve hastalığın şiddetini ve süresini belirlemekte klinisyenlere yardımcı olabilecek biyobelirteçler büyük ilgi görmektedir (5).

Bu çalışmanın amacı, acil serviste sepsis tanısı konulan hastalarda biyobelirteç olarak santral sinir sistemi hasarını gösteren serum Nörogranin ve GFAP (glial fibrillary acidic protein) düzeylerinin sepsis ve septik şok için erken tanı/ tedaviye hızlı başlanması amacıyla biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini incelemektir (6, 7). Bu amaç doğrultusunda, çalışmanın tasarımı, yöntemleri ve elde edilen bulguları ayrıntılı olarak sunulacaktır.

Çalışmanın sınırlılıkları göz önünde bulundurularak, bu tez; sepsis tanısı ve tedavisi konusundaki mevcut bilgileri genişletmek ve daha iyi anlamak amacıyla gerçekleştirilen önemli bir adımdır. Bu çalışmanın sonuçları, sepsis yönetimine ve hastaların sağ kalımının iyileştirilmesine yönelik kritik bilgiler sunabilir.

GENEL BİLGİLER

SEPSİS

Sepsis, enfeksiyon karşısında düzensiz konak yanıtının neden olduğu, yaşamı tehdit edici organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır (8). Septik şok, sepsiste refrakter hipotansiyonun sonucudur (9). Modern antibiyoterapi ve tedavi kılavuzlarına rağmen her yıl milyonlarca insan sepsise bağlı yaşamını yitirmektedir. Sepsis, erken tanı ve tedavi gerektiren önemli bir sağlık sorunudur (8).

Tanımlar

Sepsis terimi, Yunanca kökenli bir kelime olan "sepo"dan türemiştir. Yunanca "sepo"; organik maddenin çürümesi veya bozulması anlamına gelir (9). Modern tıbbın babası olarak tanımlanan İbn-i Sina (980-1037); sepsis için, ateşin eşlik ettiği kan zehirlenmesi tanımını yapmıştır. Antik çağlardan beri birçok bilim insanı sepsis için tanımlamalar yapmıştır. Koch, Pasteur, Lister ve Semmelweis'ın araştırmalarına göre 20. yüzyılda enfeksiyon, sepsisin kaynağı olarak düşünülmüştür (10).

Sepsis ve septik şokun tanı kriterleri, hastalığın evrelendirilmesi ve tedavisiyle ilgili ilk resmi uzlaşı, 1991 yılında American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) tarafından yapılan bir konferansla belirlenmiştir. Bu konferansta Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS), sepsis, ağır sepsis ve septik şok için tanımlar ve kriterler belirlenmiştir. Bu tanımlar ve kriterler, sepsis ve septik şokun teşhisi, evrelendirilmesi ve uygun tedavinin sağlanması konusunda rehberlik etmiştir (11).

1. 1991 ACCP-SCCM Konsensus Tanımları (Sepsis-1):

Enfeksiyon: Steril konakçı dokunun mikrobiyal istilası veya mikroorganizmalara karşı inflamatuar bir yanıt.

Bakteriyemi: Canlı bakterinin kan dolaşımında tespit edilmesidir. Parazit (parazitemi), virüs (viremi), mantar (fungemi) ve diğer patojenlerin kanda bulunması.

Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS): Hastada aşağıdaki bulgulardan (**Tablo 1**) iki ve/veya daha fazlasının görülmesidir.

Tablo 1. SIRS Kriterleri (11)

Ateş	≥ 38,3 °C veya hipotermi < 36 °C
Nabız	≥ 90 atım/dk.
Solunum	Solunum sayısı ≥22/dk veya kan gazında parsiyel karbondioksit basıncı <32 mmHg
Kan sayımı	Lökosit sayısı >12.000 mm3 veya %10 immatür nötrofil
Sistolik kan basıncı	≤ 90 mmHg

Sepsis: Şüphe edilen veya kanıtlanmış enfeksiyon varlığında SIRS kriterlerinden iki veya daha fazlasının varlığını ifade eder.

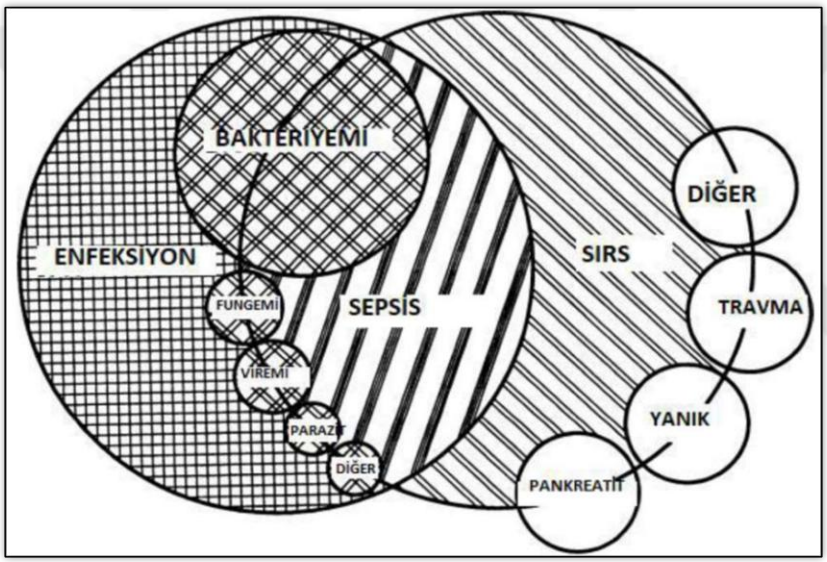
Şiddetli (Ağır) Sepsis: Sepsis kliniğine; organ fonksiyon bozukluğu, hipotansiyon, laktik asit yüksekliği, hipoperfüzyon, oligüri ve bilinç değişikliğinin eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır.

Septik Şok: Uygun sıvı replasmanına rağmen hipoperfüzyon veya hipotansiyon bulgularının devam edip, inotrop ilaç desteğine ihtiyaç duyulan sepsis kliniğidir.

Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS): Homeostazın tedavi olmadan sağlanamadığı, birden fazla sistem veya organın işlev bozukluğunun görüldüğü sendromdur.

1991 ACCP-SCCM konsensüs tanımında, enfeksiyon varlığına ek olarak SIRS kriterleri sepsis olarak tanımlanmış olsa da; enfeksiyon yokluğunda da sepsis

benzeri klinik belirtiler görülebilir. Araştırmalar sepsiste antienflamatuvar ve proinflamatuvar yanıtların iç içe olduğunu vurgulamıştır (12). İnflamasyonun varlığı tek başına anlamlı değildir ve enfeksiyon olmamasına rağmen; yanık, cerrahi, travma ve otoimmün hastalıklarda SIRS belirtileri görülebilir (**Şekil 1**). Ayrıca, sepsisli her hastada bir enfeksiyon olmasına rağmen, tüm enfeksiyonlar sepsis kliniğine yol açmaz. Öte yandan, bazı özel hasta popülasyonlarında (immün sistemi baskılanmış hastalar, yenidoğanlar) enfeksiyon varlığına rağmen SIRS reaksiyonları görülmeyebilir (11).



Şekil 1. Sepsis ve SIRS Etiyolojisi

Sonraki yıllarda SIRS kriterlerinin sepsis hastalarını tanımlamada yetersiz olduğu ve düşük özgüllüğe sahip olduğu fark edildi. Bu nedenle, sepsis ve ağır sepsis için daha spesifik tanı kriterlerine ihtiyaç duyulduğu anlaşıldı. Bu durum üzerine 2001 yılında, The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), The Surgical Society, American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) ve The American Thoracic Society bir araya gelerek tanımları yeniden değerlendirdi. Bu çalışmalar sonucunda, Sepsis 2 adıyla yeni bir konsensus yayınlandı (13).

2. Sepsis 2 (2001):

Bu konsensusta, Sepsis-1'deki SIRS kriterlerinin ve tanımlamaların yetersizliği nedeniyle tanı kriterleri genişletilerek beş ana başlık altında toplanmıştır. Beş ana başlıktan oluşan tablo (**Tablo 2**), klinisyenlerin enfekte bir hastanın 'septik duruma' ilerlediğini fark etmesini sağlayacak laboratuvar ve fiziksel bulguları içermektedir (13).

Daha sonra modern tıbbın gelişmesiyle birlikte 2005, 2008, 2016 ve son olarak 2021 yılında yeniden yapılan toplantılarda kılavuzlar güncellenmiştir. Bugün; 2016'da yapılan konsensus sonucu oluşturulan Sepsis 3.0 kılavuzundaki tanımlamalar ve tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yeni kılavuz sonrasında sepsis ve septik şok tanımlamaları yenilenmiş; SIRS ve ağır/şiddetli sepsis tanımlarının kullanımı ise son bulmuştur (8, 10, 14).

3. Sepsis 3.0 (2016):

Sepsis 3.0 kılavuzu, organ fonksiyon bozukluğunu belirlemek için SOFA (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) skorunun kullanılmasını önermiştir. Bilinen organ disfonksiyonu olmayanlarda bazal SOFA puanı 0 (sıfır) kabul edilmektedir. Şüpheli ya da kanıtlanmış enfeksiyon varlığına ek olarak 2 puan ve üzerinde SOFA skoru artışı olması sepsis tanımı için anlamlıdır (**Tablo 3**) (10).

Septik şok; sepsis kliniğine uygun hacim replasmanına rağmen vasopressör ajana ihtiyaç duyulan refrakter hipoperfüzyon veya hipotansiyon (OAB (ortalama arter basıncı) <65 mmHg veya laktat >2 mmol/L) varlığıdır. Bu hastalarda mortalite oranı %40'tan fazladır (1, 8, 10, 15).

Sepsis 3.0 kılavuzunda bir de qSOFA (quick SOFA) skoru oluşturulmuştur. QSOFA oluşturulurken YBÜ (yoğun bakım ünitesi) dışındaki hastaların sepsis kliniği açısından basit ve çabuk bir şekilde değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Üç parametreden oluşan qSOFA için de 2 puan ve üzeri anlamlıdır ve mortaliteyi tahmin etmekte başarılıdır (**Tablo 4**) (8, 10, 15, 16).

Tablo 2. Sepsis-2 Tanı Kriterleri (13)

Kanıtlanmış veya şüpheli enfeksiyona ek olarak aşağıdakilerden birkaçı
Genel değişkenler
Ateş (>38,3 °C) Hipotermi (<36 °C) Nabız >90 atım/dk veya yaşa göre normal değerden >2 standart sapma yükseklik Takipne > 30/dk Bilinç durum değişikliği Ciddi ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte >20 ml/kg) Diyabet tanısı yokluğunda hiperglisemi (plazma glukoz >110 mg/dl veya 7.7mM/l)
İnflamatuar değişkenler
Lökositoz (>12,000/µl) Lökopeni (<4,000/µl) Normal lökosit sayısı fakat >%10 immatür form Plazma C-reaktif protein normal değerden >2 standart sapma yükseklik Plazma prokalsitonin normal değerden >2 standart sapma yükseklik
Hemodinamik değişkenler
Arterial hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mm-Hg, OAB <70 veya yetişkinlerde sistolik kan basıncında >40 mm-Hg düşüş veya yaşa göre normal değerden <2 standart sapmadan düşüklük) SvO2 >%70 Kardiyak indeks >3,5 l/dk/m2
Organ yetmezliği değişkenleri
Arterial hipoksemi (PaO2/FiO2 <300) Akut oligüri (idrar çıkışı <0,5 ml/kg/saat veya en az 2 saat boyunca 45 mmol/l) Kreatinin artışı ≥ 0,5 mg/dl Koagülasyon anormalliği (INR >1,5 veya aPTT >60 sn) İleus (bağırsak sesi yokluğu) Trombositopeni (<100,000/µl) Hiperbilirubinemi (total bilirubin >4 mg/dl veya >70 mmol/L)
Doku perfüzyonu değişkenleri
Hiperlaktatemi (>3 mmol/l) Azalmış kapiller dolum veya beneklenme

OAB, ortalama arterial basıncı; SvO2, karışık venöz oksijen satürasyonu; INR, uluslararası normalleştirilmiş oran; aPTT, aktive parsiyel tromboplastin zaman

Tablo 3. SOFA Skorlaması (10)

SOFA SKORU	0	1	2	3	4
Solunum *PaO^2/FiO^2*	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagülasyon *Platelet ($10^3/mm^3$)*	>150	≤50	≤100	≤50	≤20
Karaciğer *Bilirubin (mg/dl)*	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	≥12
Kardiyovasküler sistem *OAB (mmHg)*	≥70	<70	dopamin veya dobutamin ≤ 5*	dopamin >5* adrenalin ≤0,1* noradrenalin ≤0,1*	dopamin >15* adrenalin >0,1* noradrenalin>0,1*
Santral Sinir Sistemi *GKS*	15	13-14	10-12	6-9	<6
Böbrek *Kreatinin (mg/dl) veya idrar çıkışı (ml/gün)*	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 <500	≥5 <200

*: En az 1 saattir µg/kg/dk dozunda vazoaktif ajan alıyor olmak
PaO^2: Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO^2: İnspire edilen havanın oksijen konsantrasyonu,
OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow Koma Skoru

Tablo 4. qSOFA Skorlaması (10)

Hipotansiyon (≤ 100 mmHg)	1 Puan
Bilinç Bozukluğu (GKS≤ 13)	1 Puan
Takipne (≥ 22/dk)	1 Puan

Epidemiyoloji ve Mortalite

Sepsis, her cinsiyet için ve tüm yaş gruplarında küresel bir sağlık problemidir ve engellenebilir ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (17). 2020 yılında yayınlanan bir meta-analize göre küresel sepsis vakası 2017 yılında 48,9 milyon olup, bunların 11 milyonu ölüm ile sonuçlanmıştır ve bu sayı 2017'deki ölümlerin %19,7'sini oluşturmaktadır. Bu çalışmanın 2017 yılındaki verilerine göre kadınlarda görülme oranı daha yüksek saptanmıştır (18).

Sepsisin tanımlanmasına ve sepsis yükünün hesaplanmasına yönelik çabaların çoğu, gelişmiş ülkelerdeki hastanelerde yatan hastalarla ilgili geniş retrospektif çalışmalardan kaynaklanmaktadır (19). Gelişmiş ülkelerde görülen sepsis insidansındaki artış eğilimi daha önce çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (20, 21). İnsidanstaki artış, doğal olarak nüfusun artan yaşlanmasına bağlanabilir. Aynı zamanda sepsis konusunda eğitimin artması ve elde edilen bilgilerin sepsisin erken tanısı için kullanılması insidansın artmasının nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Sepsis teşhisi konan hastaların çoğu 65 yaş ve üstüdür. Popülasyon arttıkça sepsis insidansının da her geçen gün artması beklenmektedir (22, 23). Sepsis insidansındaki artış eğilimine rağmen, destekleyici bakım yöntemlerinin etkin bir şekilde uygulanması sonucunda ölüm oranlarında düşüş yaşanmıştır (24).

Türkiye'de sepsis yaygınlığı ve ölüm oranları net bir şekilde bilinmemektedir. Ancak Baykara ve arkadaşları tarafından çok merkezli kesitsel prevalans çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya 94 hastaneden 132 YBÜ'deki 1499 hasta dahil edilmiştir, bu hastaların 260'ında (%17,3) sepsis ve 203'ünde (%13,5) septik şok saptanmıştır. Sepsis tanısı alan ve Sepsis-1 kriterlerine göre incelenen hastaların mortalite en çok %70,4 oranla septik şok gözlenenlerde saptanmış, bunu da %55,7 oranla ağır sepsisli hastalar, %24,8 oranla yalnızca enfeksiyon görülenler ve %24,8 oranla enfeksiyon ile birlikte SIRS kriterlerini sağlayan hastalar takip etmiştir. Türkiye'de sepsis nedenli yüksek mortalite oranlarına neden olarak yüksek antibiyotik direnci ve YBÜ'lerdeki imkan farklılıkları gösterilmiştir (25).

Sepsis İçin Risk Faktörleri

Herhangi bir enfeksiyon, duyarlı bir hastada sepsisin ortaya çıkmasına neden olabilir. Sepsis riski en yüksek olan gruplar bebekler ve yaşlılardır, ardından kronik hastalıkları olan ve bağışıklık sistemlerinde bozukluk olan hastalar gelir (26). İleri yaş, erkek cinsiyet ve siyah ırk gibi demografik faktörler sepsis riskini artıran etkenler arasındadır. Yapılan birçok çalışma, yaşın ilerlemesiyle birlikte artan komorbiditelerin ve bağışıklık yetmezliklerinin sepsiste büyük bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (27). Ayrıca, çevresel faktörler ve sosyoekonomik düzey sepsis insidansı üzerinde oldukça etkilidir. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip

bireylerin sepsise girme oranları genellikle daha yüksektir (28). Risk faktörleri Tablo 5'te toplanmıştır.

Tablo 5. Sepsis İçin Risk Faktörleri (9, 26–28)

Demografik Faktörler	**Ek hastalıklar**
İleri yaş (≥65 yaş)	Diyabet
Erkek cinsiyet	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Siyahi ırk	Kanser
Beslenme	Kronik böbrek hastalığı
Aşılanma durumu	Kronik karaciğer hastalığı
Genetik altyapı	İmmün supresyon
Çevresel Faktörler	**Hastane Kaynaklı Faktörler**
Düşük sosyoekonomik düzey	Hastanede kalış süresi
Mevsimsel değişim	Antibiyotik direnci
Salgınlar	Kataterler
Seyahat	Ameliyat komplikasyonları

Etiyoloji

Sepsis; virüs, bakteri, mantar ve parazitlerin neden olduğu, toplum kökenli ve/veya hastane kökenli enfeksiyonların sonucu olarak meydana gelebilmektedir (1). Bakterilerin, patojeni tespit edilen hastalar arasında sepsisin baskın patojeni olduğu gösterilmiştir, virüslerin neden olduğu sepsis ise dünya çapında daha az teşhis edilmektedir (29). Çeşitli enfeksiyöz organizmaların sepsis yüküne katkısı zamanla değişmiştir (29–31). Hatta sepsis vakalarının yaklaşık yarısında, bir organizma tanımlanamamıştır (kültür negatif sepsis) (32).

Toplum kökenli sepsis vakalarında; en sık etkilenen sistem solunum sistemidir ve en sık etken olarak gram pozitif bakteriler saptanmıştır (33). Genito-üriner sistem enfeksiyonları ikinci sırada gelmektedir ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Cilt, yumuşak doku, batın içi odak ve SSS (santral sinir sistemi) enfeksiyonları diğer sepsis sebepleri arasında bulunmaktadır (34, 35). Vakalarda

birden fazla enfeksiyon odağı da görülebilmektedir (36). Enfeksiyonun birincil odağı hastanın komorbiditelerin ve herhangi bir invaziv işlem uygulaması yapılıp yapılmaması sıklıkla bağlıdır (1, 37–39).

Son dönemlerde; YBÜ'lerde yaygınlaşan geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, dirençli bakteri türlerinin çoğalmasına ve böylece özellikle kritik hastalarda hastanede kalış süresi ile mekanik ventilasyon ihtiyacının artmasına yol açmaktadır (35, 40, 41).

YBÜ'lerde; kültür sonuçlarına göre en sık saptanan mikroorganizmaların sırasıyla %67,3 oranla gram negatif bakteriler, %37 oranla gram pozitif bakteriler, %16 oranla fungal (mantar) mikroorganizmalar ve %3,7 ile viral etkenler olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda, hastalarda birden fazla etkenin bir arada bulunma ihtimali de vardır. En yaygın enfeksiyon kaynakları ise akciğer enfeksiyonları, batın enfeksiyonları ve kan kaynaklı enfeksiyonlar olarak saptanmıştır (**Tablo 6**) (42).

Tablo 6. YBÜ Enfeksiyon Kaynakları ve Sıklıkları (42)

Enfeksiyon Kaynağı	Sıklık (%)
Solunum Sistemi	60
Abdominal	18
Kan dolaşımı	15
Renal/Üriner sistem	14
Cilt/Yumuşak doku	6.4
Santral Sinir Sistemi	4

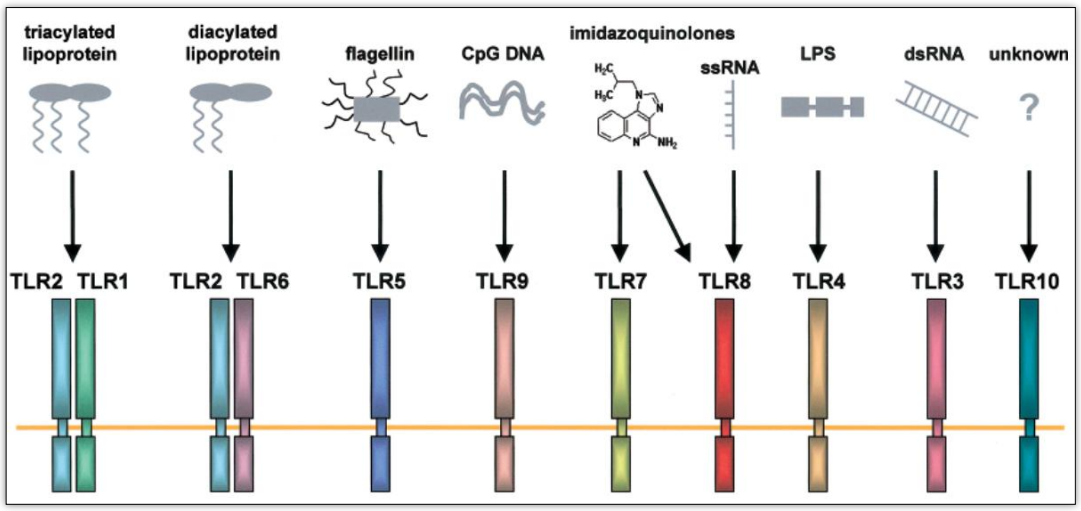
Şiddetli hastalığa neden olabilen virüsler arasında; influenza A ve B, respiratuar sinsityal virüsü, koronavirüs, insan metapnömovirüsü, parainfluenza virüsü tip 1 ila 3, adenovirüs, enterovirüsler ve rinovirüs bulunur. Yaygın olarak tespit edilen bu virüslerin yanı sıra; ortaya çıkan yeni tür virüs enfeksiyonları da septisemiye açabilir ve küresel sağlık endişelerini artırabilir. Bunlar arasında şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV), Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ve COVID-19 hastalığı salgınına neden olan SARS-

CoV-2 bulunmaktadır (43). Bakteriyel enfeksiyonlarda, viral enfeksiyonlara kıyasla daha yüksek prokalsitonin düzeyleri görülmektedir ve bu nedenle prokalsitoninin, bakteriyel-viral enfeksiyonları ayırt etmek için kullanılabileceği belirtilmiştir (44).

Patofizyoloji

Bağışıklık sistemi, organizmayı enfeksiyöz yabancı organizmalara karşı korumakla görevlidir. İmmün sistemi doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklık olmak üzere iki ana bileşene ayrılır (45).

Konağın spesifik immün yanıtı; "patojen-ilişkili moleküler paternler" (PAMP's) ile "patern recognition reseptörleri"nin (PRRs) veya sitozoldeki (NOD-like reseptörler, RIG-I benzeri reseptörler vb.) edinsel bağışıklık sistemi hücrelerinin etkileşimiyle gerçekleşir. Bu etkileşim sonucunda proinflamatuar sitokinlerin (TNF-alfa, IL-1,6,8 gibi) salınımı uyarılmış olur. PAMP'lar, konakta bulunmayan, patojene özgü olan bileşenlerdir. Örneğin; gram-pozitif bakterilerin hücre duvarında bulunan peptidoglikanlar (PGN) ve gram-negatif bakterilerin dış membranında bulunan lipopolisakkaritler (LPS) PAMP örnekleridir. Bu PAMP'lar, hücre yüzeyinde toll-like reseptörlerin (TLR) etkileşimiyle makrofajları aktive eder ve inflamatuar yolağın başlatılmasını sağlar. Örneğin; gram-negatif bakterilerin LPS'leri genellikle TLR4 aracılığı ile aktivasyonu gerçekleştirirken, gram pozitif bakteriler TLR2'yi aktive eder (**Şekil 2.**). Şu ana kadar en az 13 farklı TLR reseptörü tespit edilmiştir ve bu reseptörler üç bölümden oluşur: ekstrasellüler, transmembranöz ve intrasitoplazmik. Farklı TLR stimülasyonları farklı hücre yanıtlarına neden olabilir. Bu TLR'ler arasındaki farklılıklar, farklı etkenlere karşı özelleşmiş yanıtların ortaya çıkmasını açıklayabilir (45, 46). TLR'lerin görevi; eksojen patojenleri tanımak, travma ve/veya iskemi/reperfüzyon gibi durumlar sonucu salınan endojen antijenlerle etkileşime girmektedir (47).

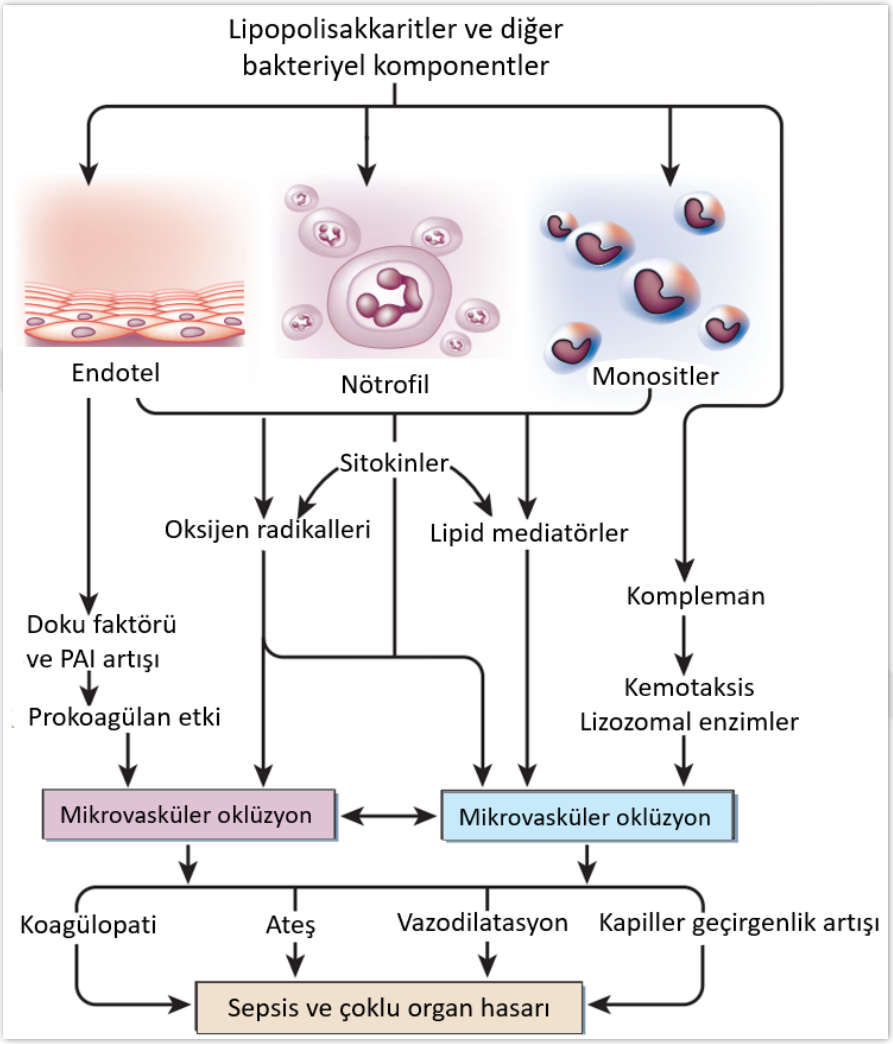


Şekil 2. TLR Çeşitleri

Aynı zamanda; zara bağlı, sitoplazmik veya hücre içinde bulunan PRR'ler ve hasar ilişkili sinyaller ("Danger or damage associated molecular patterns"-DAMP'lar), patojenlere karşı immün yanıtı tetiklerken, sepsis sırasında görülen hemodinamik değişikliklerin yol açtığı doku hipoperfüzyonu da iskemi-reperfüzyon hasarını artırır. (47, 48).

Sepsis ilişkili DAMP'lar için örnek olarak; fibrinojen, ısı şok proteinleri, fibronektin, "High Mobility Group Box-l" (HMGB-1), hyaluronik asit, mitokondrial DNA ve ATP gibi metabolik moleküller gösterilebilir (49). Sepsis patogenezi sırasında, doğal bağışıklık sistemi hücreleri (monosit-makrofajlar, nötrofiller, granülositler, dentritik hücreler ve NK (naturel killer) hücreleri ile parankimal hücreler (epitel hücreleri, endotel hücreleri gibi) hem viral, bakteriyel ve fungal patojenlere özgü moleküller olan PAMP'ları hem de DAMP'ları yakalamak için değişikliklere uğrayarak aktive olurlar (48, 50). Bir dizi süreç sonrasında; proinflamatuar ve antienflamatuvar kaskadlar aktive olur ve ortaya çıkan inflamasyon, ilerleyici doku hasarına ve sonucunda çoklu organ fonksiyon bozukluğuna sebebiyet verebilir. (45) Sepsis hastalarında, inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler hastalığın erken evrelerinde eş zamanlı olarak artarak tanısal zorluklara yol açabilir. Bu süreç; kompleman ve koagülasyon/fibrinoliz kaskadlarının aktivasyonu ile daha da karmaşık hale gelir. Vasküler geçirgenlik artışı kardiyovasküler sistemi etkiler, buna bağlı olarak oluşan hipoperfüzyonun yanı sıra,

bozulmuş oksijen tüketimi, değişen hücresel metabolizma ile sonucu programlı hücre ölümü ve nekrozu indüklenerek organ disfonksiyonu meydana gelir (**Şekil 3**) (45, 47, 49).



Şekil 3. Sepsis Patogenezi

Klinik Bulgular

Ateş; sepsiste en sık gözlenen semptomdur. Ancak ateşin görülmemesi sepsis kliniğini dışlamaz. Sepsis kaynaklı hipotermi ve ateşin olmaması yaşlı erişkinlerde ve kronik alkol kötüye kullanımı olanlarda veya immünsuprese kişilerde daha olasıdır. Hipotansiyon, sepsisli hastaların yaklaşık %40'ında ortaya çıkan

anormalliktir. Yaşlı erişkinlerde klinik; sadece halsizlik, ajitasyon, irritasyon veya değişen zihinsel durum ile tezahür olabilir (51).

1. Kardiyovasküler sistem:

Kardiyovasküler etki iki yolla meydana gelir; vazodilatasyona bağlı meydana gelen hipotansiyon ve miyokardiyal fonksiyon bozukluğu. Sepsise bağlı oluşan miyokard disfonksiyonunda; ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü, kalp hızında ve kardiyak outputta artış meydana gelir. Kardiyak depresyon; sepsis kliniğinde, salınan inflamatuvar moleküllere (sitokinler, TLR, Endotelin-1 vb.) bağlıdır, iskemi sebebiyle oluşmaz ve çoğunlukla inotrop tedaviye ihtiyaç olmaz. Ancak uygun sıvı replasmanı yapılmasına rağmen hipovolemi düzeltilemezse perfüzyon basıncını düzeltmek için vazopressör ajanların kullanımı söz konusu olur (52).

2. Renal sistem:

Akut böbrek hasarı (ABH); oligüri/anüri ve üremi ile bulgu verir. Hipovolemiye bağlı perfüzyon düşüklüğü, nefrotoksik ajanların kullanımı, hipoksi ve hipotansiyon sonucu meydana gelen akut tübüler nekrozun (ATN), sepsisteki ABH'ın sebebi olduğu belirtilmiştir. Hastalarda eski KBY (kronik böbrek yetmezliği) öyküsü olması, hipotansiyonun süresi ve ciddiyeti; kliniği ve prognozu etkileyen önemli risk faktörleridir (51).

3. Solunum sistemi:

Solunum sistemi sepsis kliniğinde en çok etkilenen sistemlerin başında gelmektedir. Solunum sayısının artması (hiperventilasyon) ve yardımcı respiratuar kasların kullanımı sepsisin ilk klinik belirtisi olarak karşımıza çıkabilir. Pnömoni sonucunda sepsis gelişebilmekle birlikte; bakteriyemi ve salınan enflamatuvar moleküllere bağlı olarak da pnömoni gelişebilir. Arteriyel hipoksemi ve akciğerlerde her iki taraflı infiltrasyon bulunması durumunda; kalp yetmezliği transtorasik ekokardiyografi kullanılarak dışlanmalı, akut akciğer hasarı tanısı konmalıdır. Hipoksi ileri düzeydeyse (PaO_2/FiO_2 <300), akut solunum yetmezliği sendromu

(ARDS – Acute respiratory distress syndrome) olarak değerlendirilir. Altta yatan patoloji; yaygın alveolokapillar membran hasarı sonucunda interstisyel bölgeye sıvı geçişinin artmasıyla oluşan akciğer ödemidir. Ağır ARDS kliniği olan hastalarda, parankimal hasar fibrozise doğru ilerleyerek geri dönüşü olmayan hale gelebilir, bu durumda mortalite oranı çok yüksektir (53).

4. Hepatobiliyer sistem:

Karaciğer disfonksiyonu, sepsisin çok sık olmayan ancak önemi yüksek olan bir komplikasyonudur ve sepsisli olguların %2'den daha azında meydana gelir. Septik karaciğer yetmezliği; serum total bilirubin düzeyinin 2 mg/dl üzerinde artışı ve INR değerinin 1,5 üzerinde olması ile tanınır. Şok gelişmeden serum bilirubin ve transaminaz seviyeleri için belirgin bir artış olması beklenmez; şok olmaksızın serum transaminaz ve bilirubin düzeylerin yüksek saptanması durumunda hepatobiliyer bir enfeksiyon kaynağı aranmalıdır (2).

5. Santral ve periferik sinir sistemi:

Bilinç değişikliği/ensefalopati en sık görülen SSS bulgusudur. Sepsis ilişkili ensefalopatinin mekanizmaları arasında; sistemik/metabolik bozukluklar ve yıkıcı inflamasyonun aracılık ettiği vasküler hasar ve nöral enflamasyon, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması, oksidatif stres, özellikle limbik sistemde mikrogliaların hiper aktivasyonu ve aksonal/nöronal hasar yer almaktadır (54, 55).

6. Hematolojik sistem:

Ana hematolojik bulgular arasında anemi, lökositoz, nötropeni, trombositopeni ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) bulunur. Trombositopeni; DIC olmadan da gözlemlenebilir. Trombositopeni; trombopoezin baskılanması, tüketim koagülopatisi ve immünolojik trombosit hasarıyla ilişkilidir. Anemi; enflamasyon, kırmızı kan hücrelerinin yaşam süresinin kısalması ve DIC'e bağlı hemoliz nedeniyle ortaya çıkmaktadır. DIC tanısı; trombositopeni beraberinde

protrombin zamanı veya aktive parsiyel tromboplastin zamanının uzaması ile tanı konur (2).

Tanı

Sepsis ve/veya septik şok için tanı amaçlı kullanılabilecek tek tanısal test bulunmamaktadır. Sepsis ve septik şok; klinik, laboratuvar değerlerinde bozukluk ve sepsise özgü patofizyolojik değişikliklerin bir arada bulunduğu klinik sendromdur (56). Sepsis ile septik şokun ayırıcı tanısında; diğer şok tipleri (hipovolemik, kardiyojenik, nörojenik, anaflaktik, obstrüktif vb.) ve endokrin bozukluklar (tiroit fırtınası, miksödem koması, adrenal kriz vb.) mevcuttur. Emin olunamayan durumlarda, sepsis mutlaka düşünülmelidir (51). Sepsis teşhisi koyulduğunda kaynaklar araştırılmalı, ancak bu arada resüsitatif ve antimikrobiyal tedaviye derhal başlanmalıdır (57).

Sepsis; enfeksiyon karşısında düzensiz konak yanıtının neden olduğu, yaşamı tehdit edici organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır (8). Şüpheli ya da kanıtlanmış enfeksiyon varlığına ek olarak 2 puan ve üzerinde SOFA skoru artışı olması, sepsis tanımı ve organ fonksiyon bozukluğu için anlamlıdır (10).

2016 yılında yayınlanan Sepsis 3.0 kılavuzunda, sepsis tarama aracı olarak qSOFA (quick SOFA) kullanımı tavsiye ediliyordu. Ancak, 2021 yılında yapılan güncellemeye göre NEWS (National Early Warning Score), SIRS ve MEWS (Modified Early Warning Score) ile qSOFA skorlama sistemleri karşılaştırılmış ve qSOFA'nın tek başına tarama amaçlı kullanımı önerilmemiştir (8, 10).

1. Laboratuvar Testleri:

Sepsis değerlendirmesi için laboratuvar testleri arasında; tam kan sayımı, temel metabolik panel, laktat, prokalsitonin, CRP (C-reaktif protein), karaciğer enzim ölçümleri, böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon çalışmaları ve idrar tahlili bulunmalıdır. Arteriyel veya venöz kangazı örneklemesi; sepsiste sıklıkla görülen ve

doku perfüzyon düşüklüğüne (laktik asidoz) ve böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı olabilecek asit-baz dengesizliklerinin derecesini belirlemeye yardımcı olabilir.

Klinisyenler, sepsis şüphesi olan hastalardan iki set periferik kan kültürü almalıdır. Eğer varsa; santral venöz kateterlerinden de kültür için örnek alınmalıdır. Ayrıca; idrar, gaita (ishal veya yakın zamanda antibiyotik kullanımı için), balgam (solunum semptomları için) ve deri-yumuşak doku (deri apsesi, ülserasyon veya drenaj için) kültürleri de alınmalıdır. Klinik olarak endike olması durumunda; beyin omurilik, eklem içi, plevral ve peritoneal sıvı kültürleri de alınmalıdır (51).

2. Görüntüleme:

Görüntüleme çalışmaları arasında göğüs radyografisi mutlaka yapılmalıdır. Ayrıca, duruma bağlı olarak ekokardiyografi (endokardit şüphesi için), bilgisayarlı tomografi (BT) (ampiyem veya parapnömonik efüzyon vb. için toraks; karın veya böbrek için apse gibi durumlarda karın/pelvis tomografisi), manyetik rezonans görüntüleme (Spinal/epidural apse şüphesinde) gibi ilave görüntüleme çalışmaları da gerekebilir. Ultrason (USG) ile hepatobiliyer patolojiler görüntülenebilir. SSS enfeksiyonu şüphesi olan olgularda lomber ponksiyon ve kranial görüntülemeler (BT, MRG) yapılması önerilir (9, 51).

Tedavi

Sepsis teşhisi konulan hastalarda, erken, hızlı ve etkili tedavi kritik bir öneme sahiptir. Tedavi ile şunlar amaçlanır; kan dolaşımının stabilize edilmesi, enfeksiyonun kontrol altına alınarak septik yanıtın düzenlenmesi ve solunumsal destek tedavisi (56).

1. Hemodinamik stabilizasyon:

Hipotansiyon ve/veya laktat yüksekliği olması (≥ 4 mmol/l) durumunda, şok kliniğinden söz edebiliriz; hızlıca 30 ml/kg'dan kristaloid infüzyonuna başlanması gerekmektedir (8).

Sıvı ve hacim resüsitasyonu için öncelikli tercih kristaloidlerdir. Kristaloid tercihi olarak ise, normal salin (yüksek dozlarda hiperkloremik metabolik asidoz ve renal disfonksiyona sebep olabilir) yerine dengeli kristaloid kullanımı önerilmektedir. Nişasta ve jelatin kullanımı artık önerilmemektedir (**Tablo 7**).

Uygun hacim replasmanına rağmen OAB 65 mmHg üzerine çıkarılamıyorsa, vazopressör ve/veya inotrop tedaviye başlamak endikedir (8). European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) hipertansiyon öyküsü olanlarda OAB'yi yüksek hedeflemeyi önermektedir (2. seviye öneri, orta seviye kanıt düzeyi) (58). Fakat 2017 yılında yapılan 2 adet randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde; daha yüksek OAB hedeflerinin daha düşük mortalite ile ilişkili olmadığı, bununla birlikte daha yüksek OAB hedefinin yeni başlangıçlı supraventriküler kardiyak aritmi riski ile ilişkili olduğu tezahür edilmiştir (59).

Tablo 7. Septik Şokta Sıvı Tedavisi (8)

Resüsitasyon için birinci basamak sıvı olarak kristaloidleri kullanılması **önerilir.**	• *Güçlü öneri* • *Orta kanıt düzeyi*
Resüsitasyon için normal salin yerine dengeli kristaloid** kullanılması **uygundur.**	• *Zayıf öneri* • *Düşük kanıt düzeyi*
Resüsitasyonun ilk 3 saati içinde en az 30 ml/kg intravenöz (IV) kristaloid sıvı verilmesi **uygundur.**	• *Zayıf öneri* • *Düşük kanıt düzeyi*
Sıvı resüsitasyonuna rehberlik etmek için, fizik muayene veya tek başına statik parametreler yerine dinamik ölçümlerin* kullanılması **uygundur.**	• *Zayıf öneri* • *Çok düşük kanıt düzeyi*
Laktat düzeyi artmış hastalarda, serum laktatını azaltacak şekilde resüsitasyonun yönlendirilmesi, serum laktatının kullanılmamasına göre **uygundur.**	• *Zayıf öneri* • *Düşük kanıt düzeyi*
Diğer perfüzyon önlemlerine ek olarak resüsitasyona rehberlik etmesi için kapiller dolum süresinin kullanılması **uygundur.**	• *Zayıf öneri* • *Düşük kanıt düzeyi*
Büyük hacimlerde kristaloid alan hastalarda, tek başına kristaloidler yerine albümin kullanılması **uygundur.**	• *Zayıf öneri* • *Orta kanıt düzeyi*
Resüsitasyonda nişasta kullanılması **önerilmez.**	• *Güçlü öneri* • *Yüksek kanıt düzeyi*
Resüsitasyonda jelatin kullanılması **önerilmez.**	• *Zayıf öneri* • *Orta kanıt düzeyi*

* : Dinamik parametreler; atım hacmi (SV), atım hacmi varyasyonu (SVV), nabız basıncı varyasyonu (PPV) veya varsa ekokardiyografi kullanılarak pasif bacak kaldırmaya veya sıvı bolusuna yanıtı içerir.
** : Hartman solüsyonu ve Laktatlı Ringer solüsyonu

Yetişkinlerde septik şok durumunda; diğer vazopressörlere ile karşılaştırıldığında, norepinefrin birincil tercih edilen ajan olarak kullanılması önerilir. Vazopressör tedavi mümkünse santral yoldan; eğer mümkün değilse ve periferik yol ile verilecekse, sadece kısa süreliğine olacak şekilde antekubital fossa ve/veya daha proksimalindeki bir yoldan uygulanmalıdır. Mevcut kaynaklar uygunsa; arteriyel kan basıncının en kısa sürede invazif monitörizasyon kullanılarak takip edilmesi uygun görülmekte ve önerilmektedir. İlk resüsitasyondan sonra hala perfüzyon düşüklüğü ve hipovolemi bulguları olan sepsis ve septik şoklu hastalarda; resüsitasyonun ilk 24 saati içinde kısıtlayıcı ve/veya liberal sıvı stratejilerinin kullanılmasına ilişkin öneride bulunmaya yeterli kanıt yoktur (8).

Tablo 8. Vazopressör Tedavi (8)

Diğer vazopressörlere kıyasla birinci basamak ajan olarak norepinefrin kullanılmasını **önerilir.**	• *Güçlü öneri*
Norepinefrin tedavisi altında yetersiz OAB seviyelerine sahip septik şoklu yetişkinlerde, norepinefrin dozunu artırmak yerine vazopressin eklenmesi **uygundur.**	• *Zayıf öneri* • *Orta kanıt düzeyi*
Septik şoku olan ve norepinefrin ve vazopressine rağmen OAB düzeyleri yetersiz olan erişkinlerde epinefrin eklenmesi **uygundur.**	• *Zayıf öneri* • *Düşük kanıt düzeyi*
Septik şoktaki yetişkinler için terlipressin kullanımını **önerilmiyor.**	• *Zayıf öneri* • *Düşük kanıt düzeyi*
Yeterli volüm durumu ve arteriyel kan basıncına rağmen inatçı hipoperfüzyonlu septik şok ve kardiyak disfonksiyonu olan yetişkinler için, ya dobutamin norepinefrine eklenebilir ya da tek başına epinefrin kullanılması **uygundur.**	• *Zayıf öneri* • *Düşük kanıt düzeyi*
Yeterli volüm durumu ve arteriyel kan basıncına rağmen septik şok ve kardiyak disfonksiyonu olan ve inatçı hipoperfüzyonu olan erişkinler için levosimendan kullanılması **önerilmez.**	• *Zayıf öneri* • *Düşük kanıt düzeyi*
OAB'yi düzeltmek için vazopressör kullanımını santral venöz erişim sağlanana kadar başlatmayı geciktirmek yerine, periferik yolla vazopressörlere başlanması **uygundur.***	• *Zayıf öneri* • *Çok düşük kanıt düzeyi*

* : OAB, Ortalama arter basıncı

2. Antimikrobiyal tedavi:

Antimikrobiyal tedavi, hemodinamik stabilizasyon ile birlikte sepsis tedavisinin en önemli basamağını oluşturur(51).

2021 SSC (Surviving Sepsis Campaign) önerisine göre (8);

- Muhtemel sepsis ve yüksek olasılıkla septik şoka sahip olan hastalara antimikrobiyal tedavi mutlaka ilk 1 saat içerisinde, öncesinde iki set kan kültürü alınarak başlanmalıdır.
- Şok kliniğinde olmayan septik hastalarda, mevcut tablonun sebebi olabilecek, altta yatan nonenfeksiyöz ve/veya enfeksiyöz sebepler incelenmelidir. Eğer sebep saptanamadıysa, ilk 3 saat içinde antibiyoterapi başlanmalıdır.
- Şok kliniği olmayan ve enfeksiyon ihtimali düşük erişkin hastalarda; vakanın yakından takip edilmesi ve bu süreç içinde de antibiyoterapinin ertelenmesi uygun görülmektedir.
- Antibiyoterapinin başlanma kararı, prokalsitonin seviyesine göre verilmez, klinik durum önceliklidir.
- Metisilin dirençli S. aureus (MRSA) enfeksiyonu riski taşıyanlarda, risk düşük dahi olsa; antibiyoterapide MRSA için etkili preparatlar seçilmelidir.
- Çoklu ilaç rezistansı (Multidrug resistance, MDR) ihtimali yüksek olan hastalarda gram negatif (-) etkili spektruma sahip 2 çeşit ajanın birlikte kullanılması önerilir. MDR riski düşük olanlarda, gram negatif (-) etkili tek ajanın başlanması uygundur. Eğer patojen biliniyorsa ve antibiyogram sonucu var ise, antimikrobiyal ajan buna göre seçilmelidir.
- Fungemi riski mevcutsa; ampirik olarak antifungal tedavi başlanması önerilmekle birlikte rutin kullanımı önerilmez. Viral enfeksiyonlar ve antiviraller için bir öneri yoktur.
- Antibiyoterapinin sonlandırma kararında klinik durum ile birlikte serum prokalsitonin seviyesinin kullanımı uygun bulunmuştur.

3. Diğer tedaviler:

2021 SSC kılavuzuna göre;

- Septik şoku olan ve vazopressör destek tedavisinin devamına ihtiyacı olan erişkinlerde, intravenöz kortikosteroidlerin kullanılması uygun bulunmuştur.
- İntravenöz immünglobulinlerin kullanılması önerilmez.
- Askorbik asit uygulanması önerilmemektedir.
- Pulmoner tromboemboli proflaksisi ve gastrointestinal kanama açısından stres ülseri proflaksisi, kontrendike olmadığı durumlarda, önerilmektedir.
- Bikarbonat tedavisi, hacim replasmanı amacıyla değil; sadece derin metabolik asidoz kliniğinin tedavisi için önerilir (8).

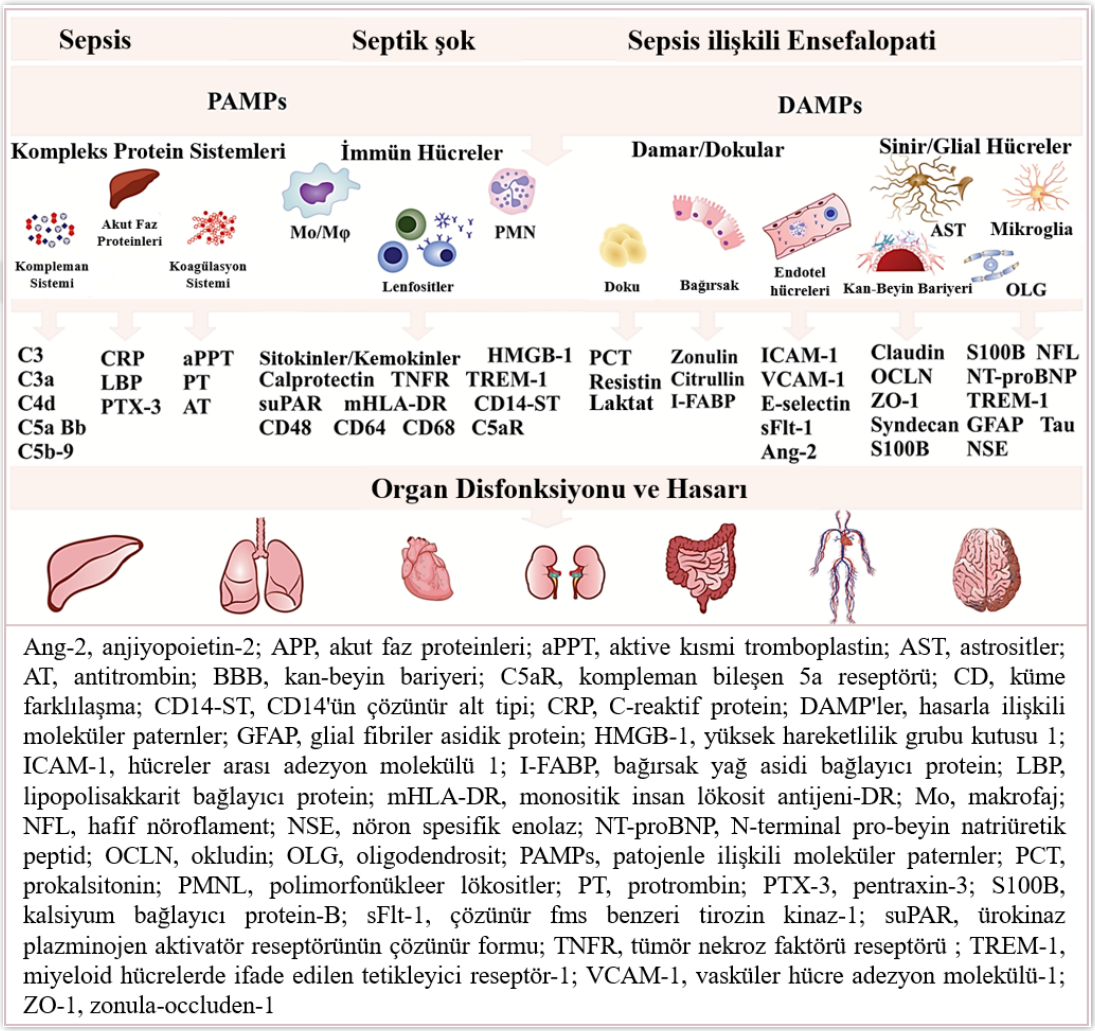
SEPSİS VE BİYOBELİRTEÇLER

Biyobelirteçler; normal veya patolojik süreçlerde biyolojik durumun ölçülebilir bir göstergesidir. Terapötik müdahale uygulanacak uygun vakaları belirlemek ve müdahalenin derecesi ve/veya süresini belirlemek için yardımcı olabilir (3). Uygun koşullarda, biyobelirteçler (biri veya kombinasyonları) bir durumun teşhis edilmesi için yüksek özgüllük ve yüksek duyarlılık sağlamalıdır; ancak bu özelliklerin her ikisi de yalnız başına ‘tanı koyma’ ya da ‘dışlama’ aracı olarak yeterli olabilmektedir. Biyobelirteçler aynı zamanda doğru ve tekrarlanabilir olmalıdır (4).

Geçtiğimiz yıllarda yapılan araştırmalarda; SIRS, sepsis ve septik şok sırasındaki her bir enflamatuvar aşama, enflamatuvar kaskadlarla ilişkili metabolitler ve biyobelirteç olarak kullanılabilecek bileşenler incelenmiştir. Bu biyobelirteçler endotel hasarını, bağırsak geçirgenliğini, organ fonksiyon bozukluğunu, kan-beyin bariyeri bozulmasını tanımlamaya ve hayatta kalanların yeniden hastane yatışını, kısa/uzun vadeli mortaliteyi ve bilişsel etkileri öngörmeye yardımcı olabilir (4, 5).

Biyobelirteçlerin, sepsis kliniğinin varlığını ve ciddiyetini belirleme kabiliyeti çoğunlukla sınırlıdır. CCL-2, IL-10, IL-6 CXCL-10 ve HMGB-1 gibi enflamatuvar yanıtın büyüklüğü ile ilişkili birçok biyobelirteç, popülasyon temelli çalışmalarda sepsisin kliğinin şiddeti ve sonlanımı ile iyi bir korelasyon göstermiştir; ancak büyük

ölçüde biyobelirteçlerin özgüllüğünün olmaması ve erken enflamatuvar yanıtın yaygınlığı nedeniyle bireysel hastalar için daha az yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Bu sebeple de sepsisi, enfeksiyöz olmayan kritik hastalıklardan ayırt etme ve hastalık sonucunu tahmin etme becerilerimiz çok sınırlıdır (56).



Ang-2, anjiyopoietin-2; APP, akut faz proteinleri; aPPT, aktive kısmi tromboplastin; AST, astrositler; AT, antitrombin; BBB, kan-beyin bariyeri; C5aR, kompleman bileşen 5a reseptörü; CD, küme farklılaşma; CD14-ST, CD14'ün çözünür alt tipi; CRP, C-reaktif protein; DAMP'ler, hasarla ilişkili moleküler paternler; GFAP, glial fibriler asidik protein; HMGB-1, yüksek hareketlilik grubu kutusu 1; ICAM-1, hücreler arası adezyon molekülü 1; I-FABP, bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein; LBP, lipopolisakkarit bağlayıcı protein; mHLA-DR, monositik insan lökosit antijeni-DR; Mo, makrofaj; NFL, hafif nöroflament; NSE, nöron spesifik enolaz; NT-proBNP, N-terminal pro-beyin natriüretik peptid; OCLN, okludin; OLG, oligodendrosit; PAMPs, patojenle ilişkili moleküler paternler; PCT, prokalsitonin; PMNL, polimorfonükleer lökositler; PT, protrombin; PTX-3, pentraxin-3; S100B, kalsiyum bağlayıcı protein-B; sFlt-1, çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1; suPAR, ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörünün çözünür formu; TNFR, tümör nekroz faktörü reseptörü ; TREM-1, miyeloid hücrelerde ifade edilen tetikleyici reseptör-1; VCAM-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1; ZO-1, zonula-occluden-1

Şekil 4. Sepsis ile İlişkili Biyobelirteçler (4)

NÖROGRANİN

Nörogranin (Ng; p17, RC3, BICKS şeklinde de isimlendirilir); 78 aminoasitten meydana gelen, 7.5 kD ağırlığa sahip bir proteindir. Ng; sinaptik sinyal iletiminde Protein Kinaz-C (PKC) için, kalsiyum yokluğunda kalmodulin (CaM –

kalsiyum bağlayıcı proteindir) ile bağlanarak, substrat görevi göstermektedir. CaM; Ca^{+2} iyonuna bağlı olduğu durumda; gen ekspresyonunu, hücre büyümesini, hücresel hareketliliği, protein fosforilasyon- defosforilasyon süreçlerini, iyon taşınımını, kalsiyum taşınımını, hücre iskelet işlevlerini, nörotransmitter ve hormonların etkilerini düzenlemektedir. Nörogranin; CaM'ı Ca^{+2}'a bağlı (Ca^{+2}/CaM) ya da Ca^{+2} iyonu içermeyen (apo-CaM) formlarında tutmakla görevli proteinlerden biridir (bir diğeri nöromodulindir). Bunların rolü, serbest CaM'nin varlığını kontrol edip, olası hücre içi aşırı Ca^{+2} artışı durumlarında hücresel hasarını sınırlamaktır. Yani Ng, CaM'nin kullanılabilirliğini ve aktivitesini düzenlemektedir (60). Neurogranin geninin ifadesi, tiroid hormonları ile düzenlenmektedir ve nöronal plastisite ile bilişsel işlevler üzerinde etkilidir **(Şekil 5)** (61).

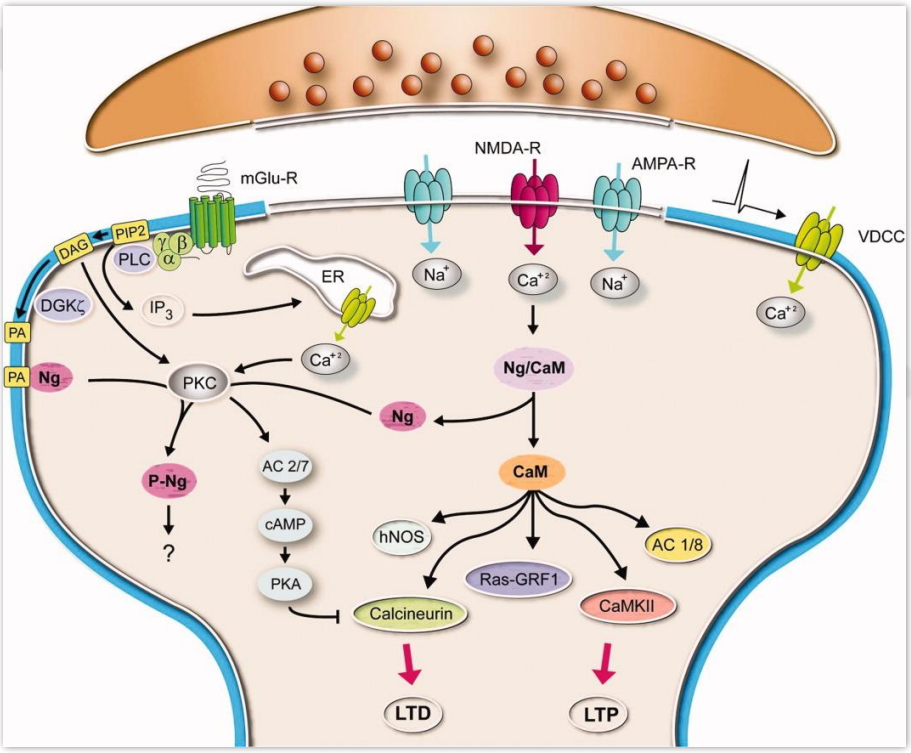
Ng için yapılan bölgesel dağılım çalışmalarında; Ng'nin hipokampus, serebral korteks, putamen-kaudat ve amigdala gibi birçok alanda bol miktarda bulunduğu, ancak serebellum, talamus, omurilik ve beyin sapında neredeyse hiç tespit edilemediği görülmüştür (6). Ng için nöronlara spesifik bir protein olduğu düşünülmekle birlikte; dalak, kemik iliği, akciğer gibi dokulardan da az da olsa eksprese edildiği görülmüştür. Glial hücreler Ng içermez (62). Ng ekspresyonu trombositlerde yüksek (63), B lenfositte orta düzeyde (64) bulunmuştur. Ng, neokorteks ve hipokampüste yalnızca ana uyarıcı nöronlar tarafından salınır (65).

Ng; nöron hasarı sonucunda kandaki seviyesinin artmış olması beklenir. Yapılan çalışmalarda travmatik beyin hasarı (TBH) olan hastalarda (66, 67) ve iskemik inme geçirenlerde Ng seviyesinin kontrol grubuna kıyasla yükseldiği görülmüştür (68). Ng, yapı olarak küçük bir proteindir (69), bu sayede kan-beyin bariyerini rahatlıkla aşabilmektedir. Beyin dokusunun hasar gördüğü akut/kronik tablolarda serum veya BOS (beyin omurilik sıvısı) Ng düzeyi artar (70).

Yapılan bir çalışmada nörogranin geninin, erkeklerde görülen şizofrenide risk artışı ile potansiyel bir ilişkisi olduğu öne sürülmüştür (71). Yine başka bir çalışma sonucunda, şizofrenlerin beyninde Ng immün yanıtının azalmış olduğu gösterilmiştir (72).

Ng'in literatürde popüler olduğu araştırma alanı Alzheimer hastalığıdır. Alzheimer hastalığının patofizyolojisinin açıklanmasında veya hastalardaki demansın ilerleyişinin takibinde Ng düzeyi kullanımı ön plandadır (73).

Türkiye'de acil serviste yapılan gözlemsel bir çalışmada epileptik nöbet geçiren hastalarda serum nörogranin seviyesinin sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulundu. Böylece, Ng'in epileptik nöbet ve psikojenik epileptik olmayan nöbetlerin ayırıcı tanısı için yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (74).



Şekil 5. Nörograninin postsinaptik sinyal mekanizmalarına katılımını gösteren şematik diyagram (75)

GLİAL FİBRİLER ASİDİK PROTEİN (GFAP)

GFAP; ilk defa 1971 yılında Lawrance F. Eng'in çalışmaları sonucu tanımlanmıştır. Olgunlaşmış astrosit hücrelerinin sitoplazmalarında yüksek miktarda bulunan intermediyer filamanların temel proteinidir ve hücre iskeletinin bir bileşeni

olarak astrositlerin şeklinin tanımlanmasında ve korunmasında rol oynar (76). GFAP hücre yenilenmesinde, reaktif glioziste ve sinaptik plastisitede de görev almaktadır (7). Normalde periferik kan dolaşımında bulunmamaktadır; nöron hasarı sonrası astrosit iskeletlerinin parçalanması sonucu açığa çıkmaktadır. TBH olguları ile sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında BOS ve kanda GFAP seviyelerinin TBH olanlarda arttığı görülmüştür ve bu olgularda biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (77).

Yapılan bir çalışmada, GFAP'ın Alzheimer hastalığının patogenezinin mevcut varsayımsal modellerine dahil edilmesi ve amiloid-β patolojisine sekonder erken astrositozu tespit etmek için invaziv olmayan ve erişilebilir bir araç olarak kullanılabileceği öne sürülmüş (78).

Yine sepsis kliniğindeki 105 hasta üzerinde yapılan çalışmada, sepsis ilişkili ensefalopati grubunda serum GFAP konsantrasyonlarının sepsis ilişkili ensefalopatisi olmayan gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir, GFAP yüksekliğinin kötü prognoz ve yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (79).

Yapılan bir çalışmada; hemorajik inmesi olan vakalarda, iskemik inmelilere göre kandaki GFAP miktarının ilk 2-6 saat aralığında daha fazla yükseldiği gösterilmiştir (80). Bir çalışmada GFAP düzeyi; iskemik inmeli olgularda infarkt volümü, nörolojik defisit ve fonksiyonel iyileşme ile korele bulunmuştur (81) Nöbet (epileptik ve psikojenik) nedeniyle başvuran hastalarda, epileptik nöbet grubundakilerin GFAP düzeyinin psikojenik nöbeti olanlardan anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (82).

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA DİZAYNI

Bu çalışmada; 15 Kasım 2022 – 15 Haziran 2023 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servisinde "Sepsis 3.0 2021" kılavuzuna göre SOFA skorunda 2 ya da daha fazla artış olmasıyla sepsis tanısı konulan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum Ng ve GFAP düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışma; İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04/07/2022 tarihli toplantısında incelenmiş olup, 213 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışma sırasında İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve Helsinki Bildirgesine sıkıca bağlı kalınmıştır.

Tez çalışmasında kullanılan biyokimyasal test kitlerinin temini ve çalışılması için gereken bütçe, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu (EPK) tarafından yapılan 06/07/2022 Tarihli 72 sayılı toplantıya göre hastane bütçesi tarafından karşılanmıştır.

Kitler, temin edilmesinden analize kadar geçen +4°C'ta muhafaza edildi. Temin edilen kitlerin çalışıldığı ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) analizleri; Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti. Laboratuvarında, firma çalışanları tarafından gruplara ve araştırma bilgilerine kör şekilde gerçekleştirildi.

OLGULARIN SEÇİMİ

15 Kasım 2022 – 15 Haziran 2023 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servisine başvurup, "Sepsis 3.0 2021" kılavuzuna göre SOFA kriterlerinden 2 ya da daha fazlası olması ile sepsis tanısı konulan, 18 yaşından büyük, çalışma için gönüllü onayı veren hastalar dahil edildi.

Kontrol grubu olarak; 18 yaşından büyük, tamamen sağlıklı (sistemik hastalık öyküsü olmayan hasta yakını, sağlık çalışanı vb.), çalışma için gönüllü katılım onayı veren kişiler dahil edildi.

Hasta grubu dahil edilme kriterleri:

- SOFA Skoru 2 ve üzeri olur, sepsis tanısı konulan hastalar
- 18 yaş ve üstü olan hastalar
- Gebe olmayan hastalar
- Çalışmaya katılma konusunda kendisinden ya da hastanın bilinci kapalı ise yakınından yazılı ve sözlü onamı alınan hastalar
- Major depresyon, şizofreni, parkinson, alzheimer, demans, multiple skleroz vb. nöropsikiyatrik veya nörodejeneratif hastalığı olmayan hastalar
- Travmaya sekonder kafa içi lezyonu olmayan hastalar
- Son 3 ay içinde kafa travması olmayan hastalar
- Santral sinir sisteminde yer kaplayan lezyonu bulunmayan hastalar
- Antidepresan, antipsikotik vb. primer olarak santral sinir sistemi üzerine etkili ilaç kullanmayan hastalar
- Epilepsi tanısı olmayan ve epilepsi nöbeti ile başvurmayan hastalar
- Serebrovasküler olay (iskemik/hemorajik SVO) kliniği/öyküsü olmayan hastalar
- Kranial metastaz/girişim öyküsü olmayan hastalar
- Santral sinir sistemi enfeksiyonu olmayan hastalar
- Kardiyopulmoner resüsitasyon görmeyen hastalar

Kontrol grubu dahil edilme kriterleri:

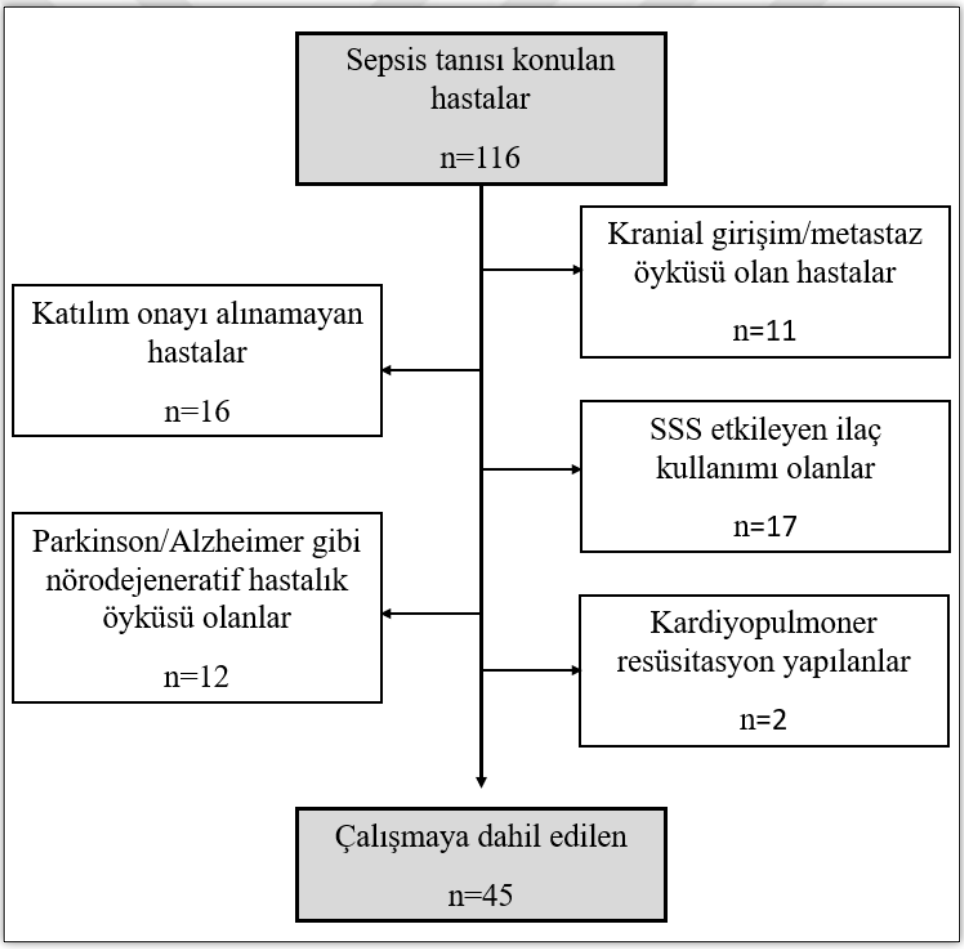
- 18 yaş ve üzeri olan hastalar
- Herhangi bir sistemik sağlık kliniği ve öyküsü olmayan hastalar
- Çalışmaya katılım konusunda yazılı ve sözlü onayı alınan hastalar

Kontrol ve hasta grubu dahil edilmeme kriterleri:

- Çalışmaya katılma konusunda gönüllü olmayan ve onam alınamayan hastalar
- 18 yaşından küçük hastalar
- Gebe olan hastalar
- Major depresyon, şizofreni, parkinson, alzheimer, demans, multiple skleroz vb. nöropsikiyatrik veya nörodejeneratif hastalığı olan hastalar
- Travmaya sekonder kafa içi lezyonu olan veya son 3 ay içinde kafa travması olan hastalar
- Santral sinir sisteminde yer kaplayan lezyonu bulunan hastalar
- Antidepresan, antipsikotik vb. primer olarak santral sinir sistemi üzerine etkili ilaç kullanımı olan hastalar
- Epilepsi tanısı olan ve/veya epilepsi nöbeti ile başvuran hastalar
- Serebrovasküler olay (iskemik/hemorajik SVO) kliniği/ öyküsü olan hastalar
- Kranial metastaz/girişim öyküsü olan hastalar
- Santral sinir sistemi enfeksiyonu olan hastalar
- Kardiyopulmoner resüsitasyon gören hastalar

VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışma için 15.11.2022 – 15.06.2023 tarihleri arasında hastanemizin acil servisine başvuran, SOFA skoru 2 ve üzerinde olan 116 hasta değerlendirildi. Yakınından veya kendisinden katılım için onam alınamaması (16 kişi), SSS etkileyen ilaç kullanımı (17 kişi), iskemik/hemorajik serebrovasküler olay öyküsü olması (13 kişi), kranial girişim/metastaz öyküsü olması (11 kişi), Parkinson/Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalık öyküsü olması (12 kişi) ve takibinde kardiyopulmoner resüsitasyon görmesi (2 kişi) nedeniyle 71 kişi çalışma dışı bırakıldı. Toplam 45 kişi hasta grubu, 45 kişi de kontrol grubunu oluşturacak şekilde çalışmaya dahil edildi.



Şekil 6. Çalışmanın Akış Şeması

Olgu Rapor Formunda hastaların; dosya numarası, tarih, şikayetlerin neler olduğu, ne zaman başladığı, yaş, cinsiyet, bilinen komorbid hastalıkları; başvuru anındaki tansiyon, nabız, ateş, oksijen satürasyonu (SpO_2), inspire edilen oksijen yüzdesi (FiO_2), Glaskow Koma Skoru (GKS); yapılmış olan rutin hemogram, biyokimya analizleri (Glukoz, beyaz hücre sayımı (WBC), hemoglobin (HGB), trombosit (PLT), Kreatinin, Na, K, Bilirubin, CRP, pH, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO_2) ile klinik ve biyokimyasal tetkiklere göre hesaplanan SOFA skoru (Sequential Organ Failure Assessment: 6 sistemde organ yetmezliğini tanımlar ve her bir sistem için 0 ila 4 puan almaktadır. Değişkenler: PaO_2/FiO_2, Plt, Bilirubin düzeyi, GKS, Kreatinin, MAP) ve olası enfeksiyon kaynağı kayıt altına alındı. Bu forma daha sonra, saptanan serum nörogranin (Ng) ve serum GFAP seviyeleri yazıldı.

Kontrol grubu hastaları için de aynı şekilde; yaş, cinsiyet gibi demografik veriler kaydedildi ve bu forma daha sonra, saptanan serum Ng ve serum GFAP seviyeleri yazıldı.

Hastalar sedye üzerinde yatar pozisyonda iken rutin olarak hemogram, biyokimya belirteçleri için aldığımız kan örneğine ek olarak, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu için imza alındıktan sonra, 1 tüp hemogram tüpüne aktarılmak üzere 2 cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri, serum temini için 4000/dakika devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum, oluşabilecek hemolizden kaçınmak için, steril enjektör ile kapaklı eppendorf tüplerine aktarıldı ve numaralandırıldı. Bu eppendorf tüpleri, dakikalar içerisinde -80°C'lik buzdolabına nakledildi.

SONUÇ ÖLÇÜMÜ

Verilerin toplanması bitiminde örneklerin hepsi, kitlerin temin edildiği firma tarafından soğuk zincir kurallarına uygun olarak örneklerin analizlerinin yapılacağı laboratuvara taşındı ve burada oda sıcaklığında serumların çözünmesi beklendi. Laboratuvar çalışanlarına hastalar hakkında hiçbir şekilde bilgi verilmedi. Tüm ölçümler, klinik verilere kör olan iki araştırmacı tarafından yapıldı.

Örneklerde Ng ve GFAP düzeyleri; Bioassay Technology Laboratory – BT LAB (Şanghay, Çin) firmasına ait 96'lı "İnsan Nörogranin ELISA Kiti" ve 96'lı "İnsan Glial Fibriler Asidik Protein ELISA Kiti" kullanılarak, BioTek® ELx800DA™ Microplate Reader (Vermont, Amerika Birleşik Devletleri) ve DIALAB® DIAWasher ELX5O/8 (Viyana, Avusturya) cihazları ile ELISA yöntemiyle çalışıldı. Elde edilen sonuçlar olgu rapor formlarına kaydedildi. Hasta ve kontrol gruplarının düzeyleri karşılaştırıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama ± standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik durumları; Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darling testleri ile kontrol edildi.

Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen gözelerin 5 ve üzerinde olan 2x2 tablolarda Pearson Ki-Kare, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu tablolarda ise Fisher's Exact Test kullanıldı.

Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında; sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda Independent Samples T-Test, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise Mann Whitney U test kullanıldı.

Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda Spearman's Rho korelasyon katsayısı kullanıldı.

Sepsis hastalarında Ng ve GFAP düzeylerinin tanısal değerine dair ROC analizi ile incelendi. DeLong yöntemi kullanılarak Youden's indeksi ile optimal kesim değeri, %95 güven aralığı ve eğri altında kalan alan (AUC) hesaplandı.

İstatistiksel analizler Jamovi (Version 2.3.28.0) ve JASP (Version 0.17.2.1) programları ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 90 katılımcı dahil edildi; 56'sı (%62,2) erkek ve 34'ü (%37,7) kadındı. 45 katılımcı (%50) sepsis tanısı nedeniyle hasta grubuna, 45 katılımcı (%50) da sağlıklı kontrol grubuna alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması (69,8 ± 11,7), kontrol grubunun yaş ortalamasından (30,3 ± 7,0) anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001). Cinsiyet dağılımları hem hasta hem de kontrol gruplarında benzerdi (p=0,828). Son olarak, hasta grubunda nörogranin ve glial fibriler asidik protein (GFAP) düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlendi (sırasıyla; p<0,001 ve p<0,001) (**Tablo 9**)

Tablo 9. Sepsis hastaları ile sağlıklı kontrollerde demografik değişkenler, Ng ve GFAP düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup		
	Hasta (n=45)	**Kontrol (n=45)**	**p-değeri**
Yaş †	69,8 ± 11,7	30,3 ± 7,0	**<0,001**
Cinsiyet ‡			
Erkek	27 (60,0)	29 (64,4)	0,828
Kadın	18 (40,0)	16 (35,6)	
Ng §	205,8 [114,1- 474,2]	444,5 [135,9- 895,5]	**<0,001**
GFAP §	1,8 [0,9- 7,2]	4,8 [1,3- 13,0]	**<0,001**

*: Independent Samples T-Test.
**: Mann-Whitney U test.
***: Pearson Chi-Square/Fisher's Exact test.
‡: n (%), †: Ortalama ± Standart sapma, §: Medyan [Min.-Maks.]

Sepsis hastalarının 19'u (%42,2) yatakta, 26'sı (%57,8) yoğun bakımda tedavi gerektiren klinik durumlarda takip edildi. Glasgow koma skalası (GKS) için medyan değer 15; sistolik kan basıncı için ortalama 111,4 ± 24,5 mmHg, medyan değer 109 mmHg; diastolik kan basıncı için ortalama 63,5 ± 18,6 mmHg, medyan değer 60 mmHg; ortalama arter basıncı (OAB) için ortalama 79,5 ± 19,2 mmHg, medyan 79 mmHg; nabız için ortalama 98,4 ± 21,4/dk, medyan değer 100/dk; ateş için ortalama değer 36,5± 0,3 °C, medyan değer 36,4 °C ve son olarak oksijen satürasyonu için ortalama değer 94,5 ± 3,6 SpO2, medyan değer 94,9 SpO2 olarak belirlendi (**Tablo 10**).

Tablo 10. Sepsis hastalarında klinik değişkenlere dair tanımlayıcı istatistikler

	n (%) / Ort. ± Std. Sapma	**Ortanca [Min.- Maks,]**
Hastaneye Yatış Bilgileri		
Servise Yatan	19 (42,2)	
Yoğun Bakıma Yatan	26 (57,8)	
GKS ve Vital Bulgu Bilgileri		
Glasgow Koma Skalası	-	15,0 [3,0- 15,0]
Sistolik Kan Basıncı	111,4 ± 24,5	109,0 [66,0- 178,0]
Diyastolik Kan Basıncı	63,5 ± 18,6	60,0 [30,0- 130,0]
Ortalama Arter Basıncı	79,5 ± 19,2	79,0 [42,0- 137,7]
Nabız	98,4 ± 21,4	100,0 [63,0- 150,0]
Ateş	36,5 ± 0,3	36,4 [36,0- 37,6]
Oksijen Satürasyonu	94,5 ± 3,6	94,9 [82,0- 99,6]

HT, sepsis hastalarında en sık rastlanan [23 (%51,1)] komorbid hastalık olarak belirlendi. Sırasıyla kronik kalp yetmezliği [16 (%35,6)], kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) [12 (%26,7)], malignite [7 (%15,6)], astım/bronşit [6 (%13,3)], kronik böbrek yetmezliği [3 (%6,7)], benign prostat hiperplazisi [3 (%6,7)], romatoid artrit [1 (%2,2)], periferik arter hastalığı [1 (%2,2)] ve organ nakli (alıcı) [1 (%2,2)] takip etti (**Tablo 11**).

Tablo 11. Sepsis hastalarında komorbid medikal durumlara dair tanımlayıcı istatistikler

	n (%)
Hastalık ve Komorbidite Bilgileri	
Hipertansiyon, *var*	23 (51,1)
Diabetes Mellitus, *var*	9 (20,0)
Kronik Kalp Yetmezliği, *var*	16 (35,6)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, *var*	12 (26,7)
Astım/Bronşit, *var*	6 (13,3)
Kronik Böbrek Hastalığı, *var*	3 (6,7)
Malignite, *var*	7 (15,6)
Benign Prostat Hiperplazisi, *var*	3 (6,7)
Romatoid Artrit, *var*	1 (2,2)
Periferik Arter Hastalığı, *var*	1 (2,2)
Organ Nakli (Alıcı), *var*	1 (2,2)

Sepsis hastalarının biyokimyasal parametreleri incelendiğinde, ortalama lökosit sayısı 16,1± 8,2/mm3 (medyan: 15,1 /mm3); Hgb 11,8± 2,4 g/dL (medyan:11,7 g/dL); Plt 243x10^3± 151,6x10^3/mm3 (medyan: 205 x$10^3$000/mm3); kreatinin 2,2± 1,9 mg/dL (medyan: 1,6 mg/dL), bilirubin 2±4,4 mg/dL (medyan: 0,9 mg/dL); C-reaktif protein 191,1± 126,9 ng/mL (medyan:190,6 ng/mL); glukoz 155,6±89,1 mg/dL (medyan: 122 mg/dL); pH 7,4 (medyan: 7,4); PaO_2 83,7±28,6 mmHg (medyan: 75,5 mmHg); FiO_2 39,9%±22,5 (medyan: 37%); PaO_2/FiO_2 oranı 251,2±104,9 (medyan: 250,5), sodyum 134,3±6,2 mEq/L (medyan: 135), potasyum 4,30,9 mEq/L (medyan: 4,4), SOFA skoru 65±3,2 (medyan: 6) olarak bulundu (**Tablo 12**).

Tablo 12. Sepsis hastalarında biyokimyasal değerler ve SOFA puanların

	Ort. ± Std. Sapma	**Ortanca [Min, - Maks,]**
Laboratuvar Sonuçları		
Beyaz Kan Hücre Sayısı	16,1 ± 8,2	15,1 [0,6- 38,9]
Hemoglobin	11,8 ± 2,4	11,7 [7,5- 15,9]
Trombosit	243x10^3± 151,6x10^3	205 x10^3 [51 x10^3- 640 x10^3]
Kreatinin	2,2 ± 1,9	1,6 [0,5- 10,1]
Bilirubin	2,0 ± 4,4	0,9 [0,2- 29,3]
C-Reaktif Protein	191,1 ± 126,9	190,6 [19,3- 423,2]
Glukoz	155,6 ± 89,1	122,0 [78,0- 597,0]
pH	7,4 ± 0,1	7,4 [7,1- 7,6]
PaO_2	83,7 ± 28,6	75,5 [53,3- 200,2]
FiO_2	39,9 ± 22,5	37,0 [21,0- 100,0]
PaO_2/FiO_2 Oranı	251,2 ± 104,9	250,5 [67,4- 497,6]
Sodyum	134,3 ± 6,2	135,0 [115,0- 146,0]
Potasyum	4,3 ± 0,9	4,4 [2,5- 6,0]
SOFA Skoru	-	6,0 [2,0- 16,0]

27 (%60) sepsis hastasında pnömoni, 11 (%24,4) hastada üriner sistem enfeksiyonları, 8 (%17,8) hastada batın içi enfeksiyonlar, 3 (%6,7) hastada gastrointestinal sistem enfeksiyonları, 2 (%4,4) hastada kateter enfeksiyonları, 2 (%4,4) hastada cilt enfeksiyonları ve 1 (%2,2) hastada ise osteomyelit enfeksiyon odağı olarak belirlendi (**Tablo 13**).

Tablo 13. Sepsis hastalarında gözlenen enfeksiyon odaklarına dair tanımlayıcı istatistikler

	n (%)
Enfeksiyon Bilgileri	
Pnömoni, *var*	27 (60,0)
Üriner Sistem, *var*	11 (24,4)
Gastrointestinal Sistem, *var*	3 (6,7)
Batın İçi Odak, *var*	8 (17,8)
Kateter Enfeksiyonu, *var*	2 (4,4)
Osteomyelit, *var*	1 (2,2)
Cilt Enfeksiyonları, *var*	2 (4,4)

Sepsis hastalarında, Ng ve GFAP düzeyleri ile yaş, Glasgow koma skalası (GKS) puanları, sistolik kan basıncı (SKB) , diastolik kan basıncı (DKB) , ortalama arter basıncı (OAB), nabız, ateş ve oksijen satürasyonları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (hepsi için p>0,05) (**Tablo 14**).

Tablo 14. Sepsis hastalarında Ng ve GFAP ile demografik ve klinik değişkenler arasındaki ilişki

	Ng		**GFAP**	
	Spearman's Rho	**p-değeri**	**Spearman's Rho**	**p-değeri**
Değişkenler				
Yaş	-0,136	0,373	-0,181	0,233
GKS	0,243	0,107	0,109	0,474
SKB	0,291	0,053	-0,026	0,868
DKB	0,240	0,113	-0,021	0,889
OAB	0,273	0,070	-0,010	0,950
Nabız	0,076	0,622	-0,114	0,456
Ateş	0,267	0,076	0,233	0,123
Oksijen Satürasyonu	-0,032	0,834	-0,093	0,542

Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı.
GKS: Glasgow koma skoru, DKB: Diyastolik kan basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı

Sepsis hastalarındaki Ng düzeyleri ile bilirubin ve PaO_2/FiO_2 değerleri arasında, pozitif yönde ve orta şiddette anlamlı bir ilişki belirlendi (her biri için $p<0,05$). Öte yandan, sodyum düzeyleri ile Ng düzeyleri arasında negatif yönde ve orta şiddette anlamlı bir ilişki saptandı (her biri için $p<0,05$). Ng değerlerinin lökosit, Hgb, trombosit, kreatinin, CRP, glukoz, pH, PaO_2, FiO_2, potasyum ve SOFA skorları ile anlamlı bir ilişkisi bulunmadığı görüldü (her biri için $p>0,05$) (**Tablo 15**).

Tablo 15. Sepsis hastalarında Nörogranin değerleri ile biyokimyasal parametreler ve SOFA skorları arasındaki ilişki

	Nörogranin	
	Spearman's Rho	**p-değeri**
Beyaz Kan Hücre Sayısı	0,200	0,188
Hemoglobin	0,195	0,200
Trombosit	-0,093	0,543
Kreatinin	0,274	0,069
Bilirubin	0,424	**0,004**
C-Reaktif Protein	0,272	0,071
Glukoz	-0,170	0,264
pH	0,260	0,084
Arteriyel Oksijen Basıncı	-0,010	0,946
İnspire Edilen Oksijen Oranı	-0,259	0,086
PaO_2/FiO_2 Oranı	0,325	**0,029**
Sodyum	-0,300	**0,045**
Potasyum	0,006	0,971
SOFA Skoru	-0,054	0,727

Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı.

GFAP düzeyleri ile bilirubin ve PaO_2/FiO_2 değerleri arasında orta şiddette ve pozitif yönde, FiO_2 ve sodyum düzeyleri ile ise orta şiddette ve negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi (her biri için $p<0,05$). GFAP değerlerinin lökosit, Hgb, trombosit, kreatinin, CRP, glukoz, pH, PaO_2, potasyum ve SOFA skorları ile anlamlı bir ilişkisi bulunmadığı görüldü (her biri için $p>0,05$) (**Tablo 16**).

Tablo 16. Sepsis hastalarında GFAP değerleri ile biyokimyasal parametreler ve SOFA skorları arasındaki ilişki

	GFAP	
	Spearman's Rho	**p-değeri**
Beyaz Kan Hücre Sayısı	-0,021	0,891
Hemoglobin	0,275	0,067
Trombosit	-0,189	0,214
Kreatinin	0,116	0,450
Bilirubin	0,338	**0,023**
C-Reaktif Protein	0,245	0,105
Glukoz	0,024	0,874
pH	0,162	0,289
Arteriyel Oksijen Basıncı	-0,164	0,280
İnspire Edilen Oksijen Oranı	-0,468	**0,001**
PaO_2/FiO_2 Oranı	0,430	**0,003**
Sodyum	-0,351	**0,018**
Potasyum	0,110	0,473
SOFA Skoru	0,026	0,865

Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı.

Ng ve GFAP düzeylerinin, komorbid medikal hastalığı olan ve olmayan sepsis hastaları arasında benzer olduğu belirlendi (her biri için p>0,05) (**Tablo 17**).

Tablo 17. Komorbid medikal durumların varlığına göre Ng ve GFAP düzeylerinin karşılaştırılması

	Ng	p-değeri	GFAP	p-değeri*
HT				
Yok	215,8 [117,3- 474,2]	0,650	1,9 [1,2- 3,1]	0,195
Var	181,1 [114,1- 468,3]		1,7 [0,9- 7,2]	
DM				
Yok	212,2 [114,1- 474,2]	0,255	1,8 [1,2- 3,2]	0,442
Var	151,9 [126,9- 468,3]		1,7 [0,9- 7,2]	
KKY				
Yok	185,3 [114,1- 474,2]	0,059	1,8 [0,9- 3,1]	0,813
Var	234,9 [137,1- 468,3]		1,7 [1,2- 7,2]	
KOAH				
Yok	185,3 [114,1- 474,2]	0,341	1,8 [0,9- 7,2]	0,115
Var	220,3 [137,1- 317,8]		1,7 [1,2- 2,3]	
Astım/Bronşit				
Yok	205,8 [114,1- 474,2]	0,637	1,7 [0,9- 7,2]	0,684
Var	187,7 [117,3- 258,9]		1,8 [1,3- 2,1]	
KBY				
Yok	207,9 [114,1- 474,2]	0,715	1,7 [0,9- 3,2]	0,814
Var	158 [117,3- 468,3]		1,8 [1,3- 7,2]	
Malignite				
Yok	210,3 [114,1- 474,2]	0,613	1,8 [0,9- 7,2]	0,963
Var	161,2 [137,1- 288,9]		1,7 [1,6- 2]	
BPH				
Yok	191,6 [114,1- 474,2]	0,915	1,8 [0,9- 7,2]	0,529
Var	210 [205,8- 210,5]		1,7 [1,3- 1,8]	
Romatoid Artrit				
Yok	204 [114,1- 474,2]	0,999	1,8 [0,9- 7,2]	0,311
Var	205,8 [205,8- 205,8]		1,3 [1,3- 1,3]	
PAH				
Yok	201,9 [114,1- 474,2]	0,311	1,8 [0,9- 7,2]	0,089
Var	268,8 [268,8- 268,8]		1,2 [1,2- 1,2]	
Organ Nakli (Alıcı)				
Yok	201,9 [114,1- 474,2]	0,356	1,8 [0,9- 7,2]	0,489
Var	268,1 [268,1- 268,1]		1,5 [1,5- 1,5]	

*. Mann-Whitney U test.
Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için medyan [Min.-Maks.] şeklinde verildi.

Enfeksiyon odağına göre Ng düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı görüldü (her biri için p>0,05). Ancak cilt enfeksiyonu olan hastalarda GFAP düzeyleri, enfeksiyon odağı cilt olmayan hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0,018). Diğer enfeksiyon odaklarına göre GFAP düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (her biri için p>0,05) (**Tablo 18).**

Tablo 18. Sepsis hastalarında enfeksiyon odağına göre Ng ve GFAP düzeylerinin karşılaştırılması

	Ng	**p-değeri**	**GFAP**	**p-değeri***
Pnömoni				
Yok	218,6 [121,4- 474,2]	0,129	1,8 [1,2- 7,2]	0,237
Var	174,6 [114,1- 317,8]		1,7 [0,9- 2,3]	
Üriner Sistem				
Yok	191,6 [117,3- 474,2]	0,277	1,8 [0,9- 7,2]	0,948
Var	258,2 [114,1- 416,2]		1,7 [1,2- 3,2]	
Gastrointestinal Sistem				
Yok	201,9 [114,1- 474,2]	0,589	1,8 [0,9- 7,2]	0,175
Var	226,6 [158- 268,1]		1,5 [1,3- 1,8]	
Batın İçi Odak				
Yok	210 [114,1- 474,2]	0,827	1,8 [0,9- 3,2]	0,115
Var	191,6 [121,4- 468,3]		1,7 [1,3- 7,2]	
Kateter Enfeksiyonu				
Yok	198 [114,1- 474,2]	0,129	1,8 [0,9- 7,2]	0,768
Var	273,5 [258,2- 288,9]		1,8 [1,7- 2]	
Osteomyelit				
Yok	207,9 [114,1- 474,2]	0,844	1,8 [0,9- 7,2]	0,311
Var	176,8 [176,8- 176,8]		1,3 [1,3- 1,3]	
Cilt Enfeksiyonları				
Yok	205,8 [114,1- 468,3]	0,549	1,7 [0,9- 7,2]	**0.018**
Var	313,1 [151,9- 474,2]		2,8 [2,4- 3,1]	

*. Mann-Whitney U test.
Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için medyan [Min.-Maks.] şeklinde verildi.

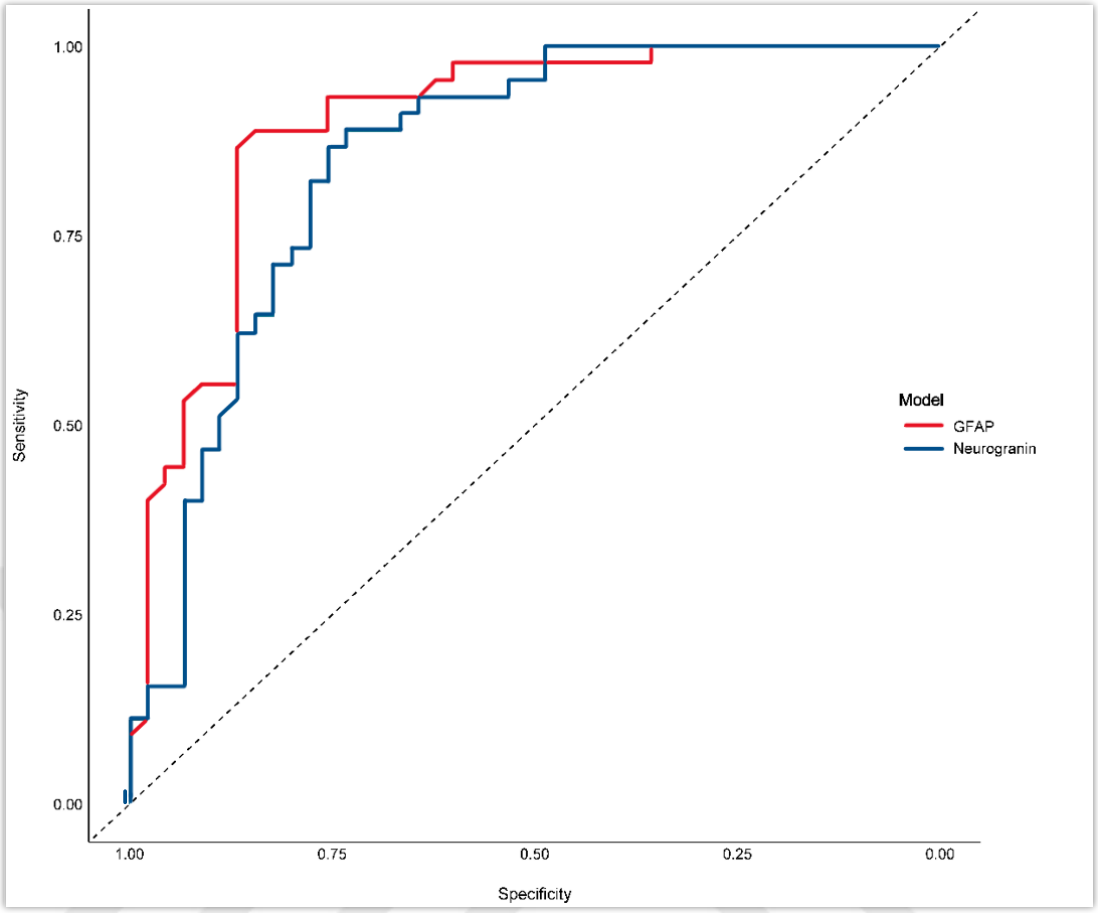
Sepsis hastalarında, GFAP için eğri altında kalan alanın 0,897 olduğu belirlendi (p<0,001). GFAP için, ≤2,08 ng/ml'lik kesme değerinde, duyarlılık yüzde 86,67 ve özgüllük yüzde 86,67 olarak belirlendi.

Ng için ise, eğri altında kalan alanın 0,853 olduğu tespit edildi (p<0,001). Ng için, ≤268,77 ng/ml'lik kesme değerinde, duyarlılık yüzde 86,67 ve özgüllük yüzde 75,56 olarak belirlendi (**Tablo 19**, **Şekil 7**).

Tablo 19. Sepsis hastalarında Ng ve GFAP düzeylerinin tanısal değerine dair ROC analizi sonuçları

Grup	AUC	Sensivite	Spesifite	Kesme Değeri	%95 GA	p-değeri
GFAP	0,897	86,67	86,67	≤2,08	0,815- 0,951	**<0,001**
Ng	0,853	86,67	75,56	≤268,77	0,762- 0,919	**<0,001**

AUC: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı



Şekil 7. Sepsis hastalarında Ng ve GFAP düzeylerinin tanısal değerine dair ROC analizi

Yoğun bakımda takip edilen sepsis hastalarının, yataklı servislerde takip edilen sepsis hastalarına göre klinik olarak daha ağır olduğu göz önünde bulundurularak, Ng ve GFAP düzeylerinin prognostik önemi ayrıca analiz edildi.
Buna göre, Ng için eğri altında kalan alanın 0,592 olduğu bulundu (p=0,315). Ng için, ≤223,41 ng/ml'lik kesme değerinde, duyarlılık yüzde 73,08 ve özgüllük yüzde 47,37 olarak belirlendi. GFAP için ise, eğri altında kalan alanın 0,601 olduğu belirlendi (p=0,250). GFAP için, ≤1,84 ng/ml'lik kesme değerinde, duyarlılık yüzde 69,23 ve özgüllük yüzde 73,08 olarak belirlendi (**Tablo 20**).

Tablo 20. Sepsis hastalarında Ng ve GFAP düzeylerinin prognostik değeri

Yatış Durumu	AUC	Sensivite	Spesifite	Kesme Değeri	%95 GA	p-değeri
GFAP	0,592	69,23	57,89	≤1,84	0,436- 0,736	0,315
Ng	0,601	73,08	47,37	≤223,41	0,445- 0,744	0,250

AUC: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı

Özetle bulgular:

1. Toplamda 90 katılımcı (56 erkek ve 34 kadın) çalışmaya dahil edildi. Bu katılımcıların yarısı sepsis hastası olarak hasta grubunda, diğer yarısı ise sağlıklı kontrol grubunda yer aldı.
2. Hasta grubundaki yaş ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu (69,8 ± 11,7 vs. 30,3 ± 7,0, $p<0,001$).
3. Hasta grubunda Ng ve GFAP düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı biçimde daha düşük gözlendi ($p<0,001$).
4. Sepsis hastalarında nörogranin düzeyleri ile bilirubin ve PaO_2/FiO_2 değerleri arasında pozitif yönde ve orta büyüklükte; sodyum düzeyleri ile ise negatif yönde ve orta büyüklükte anlamlı bir ilişki bulundu.
5. GFAP düzeyleri ile bilirubin, PAO_2/FiO_2 değerleri arasında orta büyüklükte ve pozitif; FiO_2 ve sodyum düzeyleri ile ise orta büyüklükte ve negatif yönde anlamlı ilişki saptandı.
6. Sadece cilt enfeksiyonu olan hastalarda GFAP düzeyleri enfeksiyon odağı cilt olmayan hastalara göre anlamlı biçimde daha yüksek saptandı ($p=0,018$).
7. Sepsis hastalarında GFAP için eğri altında kalan alan 0,897 ($p<0,001$) ve ≤2,08 ng/ml'lik kesme değerinde, duyarlılık 86,67% ve özgüllük 86,67% olarak belirlendi.
8. Nörogranin için ise eğri altında kalan alan 0,853 ($p<0,001$) ve ≤268,77 ng/ml'lik kesme değerinde, duyarlılık 86,67% ve özgüllük 75,56% olarak saptandı.
9. Yoğun bakımda takipleri yapılan sepsis hastalarının yataklı servislerde takipleri yapılan sepsis hastalarına göre klinik olarak daha kötü prognozlu vakalar olduğu dikkate alınarak nörogranin ve GFAP düzeylerinin prognostik önemi ayrıca analiz edildi. Ancak, bu analizlerde anlamlı bir sonuç elde edilemedi.

Mevcut bulgular, sepsis hastalarında serum Nörogranin ve GFAP düzeylerinin potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

TARTIŞMA

Sepsis, enfeksiyon karşısında düzensiz konak yanıtının neden olduğu, yaşamı tehdit edici organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır (8). Septik şok, sepsiste refrakter hipotansiyonun sonucudur (9). Modern antibiyoterapi ve tedavi kılavuzlarına rağmen her yıl milyonlarca insan sepsise bağlı yaşamını yitirmektedir. Sepsis, erken tanı ve tedavi gerektiren önemli bir sağlık sorunudur (8). Biyobelirteçler; normal veya patolojik süreçlerde biyolojik durumun ölçülebilir bir göstergesidir. Terapötik müdahale uygulanacak uygun vakaları belirlemek ve müdahalenin derecesi ve/veya süresini belirlemek için yardımcı olabilir (3). Biz de bu çalışmamızda; Nörogranin ve GFAP düzeylerinin, sepsis ve septik şok olgularını erken tanımak, tedaviye hızlı başlamak için biyobelirteç olma potansiyelini araştırdık. Sonuç olarak sepsis olgularında serum Ng ve GFAP düzeylerini, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olarak bulduk.

Santillo ve ark yaptığı çalışmada; İsveç'in Stockholm kentinde Karolinska Şizofreni Projesi'nden (KaSP) 40 ilk psikotik atak (FEP) hastasında ve 20 sağlıklı kontrolde Meso Scale Discovery immünoassay ile BOS nörogranini inceledi. FEP hastalarında sinaptik belirteç BOS nörogranin seviyelerinin kontrol grubuna göre değişmediği, ancak antipsikotik ilaç kullanımı olanlarda azalma olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar BOS Ng düzeyinin hasta grubunda değişmemesini, BOS-nörograninin muhtemelen tüm beynin katkısını yansıttığı, FEP ve şizofreni patolojisinin nöronal süreçleri anatomik değişiklikler gösterebileceği için, çalışmanın bir sınırlaması olarak, bölgesel ayrım eksikliğine dayandırmışlardır. Ayrıca antipsikotik tedavinin varlığında BOS nörograninin, dopamin D2 reseptör aracılı sinyallemede olası bir ikinci haberci olduğunu ve kullanılarak azaldığını düşünmüşlerdir (83). Bizim çalışmamızda da sepsis grubunda serum Ng düzeylerinin düşük olması, Ng'in inflamatuar yanıt sürecinde ikinci haberci olarak kullanılıyor olmasına bağlı olabilir fakat literatürden farklı olarak BOS Ng düzeyi değerlendirilmediği için net bir şey söylemek mümkün değildir.

Ran ve ark; Ng'in kalmoduline bağlı faaliyetlerin düzenlenmesindeki işlevsel rolü hakkında fikir edinmek için, üçlü nükleer manyetik rezonans (NMR) tekniklerini kullanarak 78 amino asitli tam uzunlukta bir sıçan nörogranin proteininin yapısını ve dinamiklerini araştırmıştır. CaM veya PKC yokluğunda nörogranin, katlanmamış bir formda bulunduğunu; nörograninin kalmoduline bağlandıktan sonra önemli yapısal değişikliklere uğradığını göstermiştir (84). Page ve ark yaptığı immünohistokimyasal bir çalışmada insan bronş epitel hücrelerinin uyarılmasının PKC aktivitesini indüklediğini bulmuşlardır (85). Yine Kilpatrick ve arkadaşlarının yaptığı immunohistokimyasal çalışmada; PKC izozimi olan PKC-δ, septik yanıtta rol oynayan proinflamatuar aracılar (LPS ve bakteriyel peptit fMLP gibi patojenle ilişkili moleküler kalıplar dahil) ve proinflamatuar sitokinler (TNF-α ve IL-1β dahil) tarafından aktive edildiği bulunmuştur (86). Cohen ve arkadaşlarının yaptığı immunohistokimyasal çalışmalarda Ng'in sadece dendritik omurgadaki serbest kalmodulin mevcudiyetini düzenlemekle kalmayıp aynı zamanda fosforile edildiğinde inositol 1,4,5-trisfosfat (IP3), diaçilgliserol (DAG) ve hücre içi Ca^{2+} üreten G-protein bağlantılı ikinci haberci yolaklarını bağımsız olarak uyardığını göstermektedir (87, 88). Bizim yaptığımız çalışmada sepsis hasta grubunda serum Ng düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu da önceki çalışmalarda öğrendiklerimize göre; inflamasyon ve sepsis durumunda PKC sisteminin aktive olması, spesifik substratı olan Nörogranini fosforile etmesi, fosforile nörograninin hücre içi ikinci haberci olarak görev alması, böylece de bir anlamda enzim-substrat ilişkisi ile kullanılmış olabileceğini düşünüyoruz.

Mondrinos ve ark'nın farelerde CLP (Cecal ligation and puncture, çekal ligasyon ve ponksiyon ile oluşturulan peritonit tablosu) ile indüklenmiş sepsis modelinde yaptığı immunohistokimyasal çalışmada; PKCδ'nın kısmen nötrofil infiltrasyonu ve aktivasyonunun kontrolü yoluyla akciğerdeki akut inflamatuar yanıtın önemli bir düzenleyicisi olduğunu göstermiştir. Bir PKCδ inhibitörünün intratrakeal uygulamasının akciğeri sepsis kaynaklı histopatolojik değişikliklerden koruduğu ve akciğere nötrofil göçünü zayıflattığı bulunmuştur. (89) Bu literatür bilgisine dayanarak bizim çalışmamızda da sepsis kliniğinde Ng'in, PKCδ substratı olarak kullanılması, serum düzeylerini düşük bulmamıza neden olmuş olabilir.

Bizim bulgumuzun tersi olarak; Kalkan ve ark tarafından Türkiye'de bir acil serviste yapılan gözlemsel bir çalışmada epileptik nöbet geçiren hastalarda serum nörogranin seviyesinin sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bulunmuştur. Ng'in epileptik nöbet ve psikojenik epileptik olmayan nöbetlerin ayırıcı tanısı için yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Ng düzeyinin yüksekliğini ise; BBB bozulması ve nörolojik hasar ile ilişkilendirmişlerdir (74). Bizim çalışmamızda sepsis grubunda Ng düzeyinin düşük bulunması; sepsisin erken dönemlerinde BBB bütünlüğünün bozulmaması ve nörolojik hasarın gerçekleşmemesi ile ilişkili olabilir. Hasta grubunun ortanca GKS değerinin 15 olması da, bilinç düzeyinin korunduğunun bir göstergesidir.

Portelius ve ark yaptığı bir çalışmada da alzheimer hastalığı olan 95 ve hafif bilişsel bozukluğu olan 173 hasta ile bilişsel olarak normal olan 110 hastanın BOS örneklerinde nörogranini analiz etmek için kurum içi ELİSA yöntemi kullanılmış. Aynı zamanda bu hastalar hastalık prognozu açısından izlenmiş. Çalışma sonucunda ise; BOS Ng, Alzheimer hastalığı demansında ve ilerleyici bilişsel bozukluğu olan hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde artmış bulunmuştur. Sinaptik hasar ve aktivite kaybının diğer biyobelirteçleri olan BOS tau proteini, hipokampal atrofi ve kortikal hipometabolizma ile nörogranin düzeylerinin korelasyon göstermesi nedeniyle; BOS Ng düzeylerinin Alzheimer hastalığında devam eden sinaptik dejenerasyonu yansıttığı düşünülmüştür (90). Bizim çalışmamızda sepsis olgularında Ng düşük bulunması; her sepsis olgusunda sinaptik hasarın gelişmemesi ve ilerleyici bilinç bozukluğunun görülmemesi ile ilişkili olabilir.

Yang ve ark yaptığı bir kohort çalışmasında; yetişkin akut travmatik beyin hasarı (TBH) hastalarından (N=76 TBI vakası) ve sağlıklı kontrol grubu hastalarından (N=150 kontrol) alınan serum örneklerinde Ng düzeyleri karşılaştırılmış ve sonuç olarak TBI vakalarındaki serum NRGN konsantrasyonları kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, ancak intrakraniyal kanamalı TBI vakalarını ayırt edilememiştir. Bunu da BBB hasarı ve nöronal yıkım sonucunda Ng'in seruma geçmesi ile ilişkilendirmişlerdir (91). Bir başka benzer çalışmada da, Peacock ve arkadaşları, nörogörüntüleme bulgularından bağımsız olarak, GKS skoru 13-15 olan kafa travmalı hastalarda Ng'nin de dahil olduğu biyobelirteç panelinin

yüksek ölçülmesiyle hafif TBH'nin tanımlanabileceğini savunmuştur (67, 92). De Vos ve arkadaşları da akut iskemik inmeli hastalarda benzer bir sonuca ulaşmıştır (68). Sepsis patofizyolojisinde BBB bozukluğu her zaman görülmemektedir. Bu sebeple de bizim çalışmamızda serum Ng düzeyi düşük bulunmuş olabilir.

Yeşilyurt ve ark acil servise karbonmonoksit zehirlenmesi ile başvuran hastalarda serum Ng düzeyinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir. Bu nörogranin düzeylerindeki artış için önerilen mekanizmalar, nöronal hasar sonrası apoptoz gibi yollarla beyin dokusunun doğrudan hasar görmesi ve kan-beyin bariyerinin bozulması olmuştur (93). Bizim çalışmamızda Ng düzeyinin düşüklüğü, doğrudan nörolojik hasarın olmaması nedeniyle olabilir.

Bizim çalışmamızda sepsis grubunda Ng düzeyleri ile PaO_2/FiO_2 değerleri arasında, pozitif yönde ve orta şiddette anlamlı bir ilişki belirlendi ($p<0,05$). Diğer bir deyişle; PaO_2/FiO_2 değerinin yükselmesi yani kliniğin ve oksijenlenmenin iyileşmesi (94), Ng düzeyinin yükselmesi ile ilişkili bulunmuştur. Bunun sebebi de daha iyi kliniği olanlarda olası olarak inflamasyonun daha az olması, PKC aktivasyonunun azalması, Ng fosforilasyonunun azalması ve böylece serbest Ng sayısının artması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Ng'in tanısal etkinliğini bulmak için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alanın 0,853 olduğu tespit edildi ($p<0,001$). ≤268,77 kesme değerinde, duyarlılık yüzde 86,67 ve özgüllük yüzde 75,56 olarak belirlendi. Bu da bize, sepsis hastalarında serum Nörogranin düzeylerinin olarak potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Wu ve ark yaptığı tek merkezli prospektif kohort çalışmasında Ocak 2015-Ağustos 2016 tarihleri arasında YBÜ'ye kabul edilen 105 sepsis tanılı hastada sepsis ilişkili ensefalopatisi (SAE) olan ve olmayan grupların serum GFAP ve UCH-L1 seviyeleri (ubiquitin C-terminal hydrolase-L1) karşılaştırılmıştır. GKS skoru <15 olan veya en az bir pozitif CAM-ICU (Yoğun Bakım Ünitesi için Konfüzyon Değerlendirme Yöntemi) değerlendirmesi olan hastalarda serebral disfonksiyon olduğu düşünülmüştür. SAE, sepsis varlığında ve dışlama kriterlerinden herhangi birinin yokluğunda serebral disfonksiyon olarak tanımlanmış ve 58 hasta SAE

grubuna dahil edilmiştir. Diğer 47 hasta SAE olmayan gruba dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda SAE'li hastalardan elde edilen serum GFAP ve UCH-L1 konsantrasyonlarının SAE olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bulunmuştur. Bunu da; sepsis, BBB'nin geçirgenliğinin artmasına neden olabilmesine ve nöronal/glial biyobelirteçleri, bozulmuş BBB yoluyla sepsis beyin dokusundan kana salınabilmesi sebebiyle olabileceği şeklinde açıklamışlardır. Ayrıca, serum GFAP ve UCH-L1 konsantrasyonlarının GKS skorları ile korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Yüksek serum GFAP ve UCH-L1 düzeyleri grubunda daha yüksek APACHE II skorları ve SOFA skorları, daha yüksek şok insidansı, daha yüksek laktik asit ve İnterlökin-6 düzeyleri; GFAP pozitif grubu için daha düşük PaO2, PaO2/FiO2 olduğunu bulmuşlar. Bu sonuçları da hastalığın şiddeti, hipoperfüzyon, hipoksemi ve sonuç olarak yüksek nöronal hasar ile ilişkilendirmişlerdir (95).

Bizim çalışmamızda, sepsis hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre GFAP düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızdaki hastalarda medyan GKS değeri 15 olup, SAE kliniği mevcut değildi. Bu da literatürdeki SAE olmayan hastalardaki düşük GFAP düzeylerini desteklemekle birlikte, önceki çalışmalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmadığından, çalışmamız bildiğimiz kadarıyla bu konuda ilk örnek olduğundan net bir şey söylemek mümkün değildir.

Rotaru-Zavaleanu ve ark yaptığı fareler üzerinde deneysel sepsis modeli oluşturularak yapılan çalışmada; sistemik inflamasyonlu farelerin beyin-kan bariyerinde hücresel düzeyde meydana gelen akut değişiklikleri incelemeyi amaçladılar. Astrositler sistemik toksisiteye karşı iki zıt tepki gösterebilir; ya hücre içi yapıları yeniden inşa edebilir, hücre içi taşıma ve salgılama mekanizmalarını aktive edebilir, bozulmuş homeostazı geri kazanmaya yol açabilir ya da hücre içi su biriktirmeye başlayarak hücre içi iskelet yapılarının parçalanmasına yol açabilir, bu da işlevsel başarısızlıklarına ve daha fazla doku hasarına neden olabilir. Çalışma sonucunda, astrositik yanıtın beyin içinde homojen olmadığını ve daha derin yapıların bu sistemik değişime korteksten daha duyarlı olduğunu, bu iki sürecin SSS'nin farklı bölgelerinde eşzamanlı olarak gerçekleşebileceğini göstermişlerdir (96). Bizim çalışmamızda sepsis grubunda GFAP düzeylerinin düşük bulunmasının

sebebi, serum GFAP düzeyinin beynin nöronal hasarının toplamını göstermesi ve sepsis kliniğinde beynin farklı bölgelerinde farklı astrositik yanıt olması nedeniyle olabilir. Astrosit yanıtı olarak hücre içi inşa mekanizması daha baskın olduğu durumda seruma serbest GFAP proteinlerinin geçmeme olasılığı ile, sepsis kliniği olanlarda serum GFAP düzeyi düşük çıkmış olabilir.

Griton ve ark farelerde CLP (Cecal ligation and puncture, çekal ligasyon ve ponksiyon ile oluşturulan peritonit tablosu) ile indüklenmiş sepsis modelinde yaptığı immunohistokimyasal çalışmada SAE tablosunda BBB bozulmasının mekanizmasını ve sepsis ilişkili beyindeki histokimyasal değişiklikleri incelemişlerdir. Astrositler beyaz cevherde aktive olduğunda, bu hücreler uzun uzantılarını çekmeye başlar, hücre gövdeleri büyür ve yapısal düzenleri değişir. Bu çalışmada, CLP korpus kallozumdaki GFAP-pozitif parçaların sayısını azaldığı görülmüştür. Iba-1 pozitif hücre süreçlerindeki ve GFAP-immünoreaktif parçalardaki azalma, glial süreçlerin geri çekilmesine atfedilmiştir. Bu geri çekilme, korpus kallozumda aksiyel su difüzyonu için daha az engelle sonuçlanacak ve böylece korpus kallozumda vazojenik ödem artışına sebep olacaktır. Bütün bu bulgulara kortekste azalmış nöronal COX-2 ve AQP4 ekspresyonu eşlik etmiştir. BBB'nin bozulduğunu gösteren yaygın perivasküler IgG difüzyonu fimbria hariç gri ve beyaz maddenin parankiminde görülmemiş böylece, BBB geçirgenliğinin arttığına dair bir belirti bulunmamıştır. Toplu olarak bu bulgular, erken SAE'nin serebral kan akışı ve beyaz cevher mikro yapısındaki değişikliklerle ilişkili olduğunu, ancak BBB'nin bozulmasına bağlı olmadığını göstermiştir (97). Bizim çalışmamızda da sepsis ilişkili ensefalopati olmaksızın, ya da erken dönem SAE olması nedeniyle, kan beyin bariyerinde bozukluk olmayıp buna ek olarak beyinde derin yapılarda astrositik süreçlerde gerileme olmuş ve böylece GFAP fragmanları azalmış olabilir. Bu sebeple de kanda GFAP düzeyleri kontrol grubuna düşük çıkmış olabilir.

Nett ve arkadaşlarının pediatrik diabetik ketoasidoz (DKA) olgularında yaptığı tek merkezli pilot çalışmada, DKA kliniğinin santral sinir sistemi üzerindeki nörotoksik etkisini araştırmak için serum GFAP düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, beklentinin aksine; GFAP seviyeleri GKS'si 15 olan hastalarda anlamlı derecede yüksekken, GKS<15 ile gösterilen depresif zihinsel durumu olanlarda GFAP seviyeleri kabaca yarıya düşük bulunmuştur. Araştırmacılar

bu sonucu, serebral enflamasyon ve hasar olduğu varsayılan hastalarda GFAP seviyelerinin yüksek olduğunu ortaya koyan daha önce bildirilen çalışma sonuçlarına aykırı bulmuşlardır. Bunun açıklaması olarak da, GFAP'ı beyin omurilik sıvısında değil plazmada ölçmüş olmaları nedeniyle olabileceğini düşünmüşlerdir (98). Bizim çalışmamızda sepsis grubunda serum GFAP düzeyi düşüklüğü, literatürdeki araştırmacıların görüşü gibi, BOS GFAP düzeyinin değerlendirilmemiş olması ile ilgili olabilir. Serum GFAP düzeyi olası astrositik hasarı göstermede yetersiz kalmış olabilir.

Davydow ve ark tarafından yapılan prospektif longitudinal kohort çalışmasında sepsis ve depresyon ilişkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak, ülke çapında yaşlı yetişkinlerden oluşan bir örneklem kullanarak, ağır sepsisten kurtulan hastaların önemli depresif semptom prevalansının genel popülasyon tahminlerinden oldukça yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte, şiddetli sepsis nedeniyle hastaneye yatışı takiben önemli depresif semptom riskinin, önceden önemli depresif semptomları olan hastalar için 2,2 kat daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir. Ayrıca, sepsis sonrası daha fazla işlevsel bozulma da önemli depresif belirtilerle ilişkilendirilmiştir (99).

Bununla birlikte değerlendirmek üzere; Si ve ark yaptığı prefrontal korteksten alınan post-mortem beyin dokusu örneklerinin incelendiği çalışmada, 15 MDB'li (majör depresif bozukluk) ve 15 yaş uyumlu psikiyatrik olarak normal kontrol deneği dahil edilmiştir. Western blotlar, her bir eşleştirilmiş çiftin her iki deneğinden çoğaltılmış örnekler içeren jeller üzerinde ve MDB veya kontrol grubundan farklı yaşlarda örnekler içeren jeller üzerinde gerçekleştirilmiştir. GFAP seviyesi, MDB'li ve psikiyatrik olmayan kontrollerdeki GFAP bantlarının optik yoğunluğunun aktin bantlarına oranı olarak hesaplanmıştır. Araştırma sonucunda GFAP düzeyleri MDB'li deneklerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (100).

Bizim çalışmamızda da sepsis grubundaki GFAP düzeyinin düşüklüğü; sepsis öncesi veya sepsis kliniği ile gelişen depresyon ve depresyonda oluşan spesifik hipokampal astrositik sinyalizasyonu (101) ile ilgili olabilir. Ama bu konu ile ilgili daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Pereira ve ark yaptığı bir çalışmada 217 amiloid-β-negatif bilişsel engelli olmayan birey, 71 amiloid-β-pozitif bilişsel engelli olmayan birey, 78 amiloid-β-pozitif bilişsel engelli birey, 63 amiloid-β-negatif bilişsel engelli birey ve 75 Alzheimer hastalığı dışında nörodejeneratif bozukluğu olan hastanın plazma ve BOS'unda GFAP düzeyleri bakılmıştır. Katılımcılara boylamsal amiloid-β ve tau pozitron emisyon tomografisinin (PET) yanı sıra bilişsel testler uygulanmıştır. Plazma GFAP konsantrasyonunun tüm amiloid-β-pozitif gruplarda amiloid-β patolojisi olmayan katılımcılara kıyasla önemli ölçüde arttığını bulmuşlardır ($P < 0.01$). Buna ek olarak, tüm amiloid-β-pozitif gruplarda ve aynı zamanda normal amiloid-β değerlerine sahip bilişsel olarak normal bireylerde plazma GFAP ile daha yüksek amiloid-β-PET sinyali arasında anlamlı ilişkiler vardı ($P < 0.001$) ve bu ilişki tau-PET sinyali kontrol edildikten sonra da anlamlılığını korumuştur. Sonuç olarak, plazma GFAP'ın Alzheimer hastalığı patogenezinin mevcut varsayımsal modellerine dahil edilmesi ve amiloid-β patolojisine ikincil erken astrositozu tespit etmek için invazif olmayan ve erişilebilir bir araç olarak kullanılması gerektiğini öne sürmüşlerdir (78). Bizim çalışmamızda hasta grubunda GFAP düzeyleri düşük bulunduğundan literatürü desteklememektedir. Bunun sebebi bizim hasta grubumuzda bilinç bozukluğu olmaması; bilinci etkileyen patolojileri ve etkenleri (ilaç, sedasyon, demans vs.) olan hastaların çalışma dışı bırakılması olabilir.

Çalışmamızda yumuşak doku enfeksiyonları olan hastalarda GFAP düzeyleri, diğer enfektif odak kaynaklı sepsis hastalarına göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi de GFAP'ın glial olmayan ve hatta SSS'ne dahil olmayan hücrelerde (kondrositler, fibroblastlar, miyoepitelyal hücreler, lenfositler, karaciğer stellat hücreleri) geniş bir dağılım göstermesi, inflamasyon durumunda doku yıkımı ile seruma geçmeleri olabilir (7).

Çalışmamızda GFAP'ın tanısal etkinliğini bulmak için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,897 ($p<0,001$) ve ≤2,08 ng/ml'lik kesme değerinde, duyarlılık 86,67% ve özgüllük 86,67% olarak belirlendi. Bu da bize, sepsis hastalarında serum GFAP düzeylerinin potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Sepsis görülme sıklığı, çoğunlukla 6. dekatta pik yapmaktadır (8). Angus ve ark tarafından yapılan bir çalışmada 6.621.559 hasta retrospektif olarak incelenmiş; yıllık sepsis insidansını %0,3; 85 yaş ve üzerindeki hastalarda bu oranın %2,62 olduğunu bildirmiş ve böylece yaşın sepsis kliniği gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (38). Martin ve ark yaptığı bir çalışmada; 1979 ve 2002 yılları arasında sepsis tanısı ile hastanede yatan 10.422.301 erişkin hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda yaşlı hastaların (65 yaş ve üzeri) ABD nüfusunun %12'sini, sepsis vakalarının %64.9'unu oluşturduğu görülmüş ve genç hastalarla karşılaştırıldığında yaşlılığın görece 13.1 kat risk oluşturduğu belirtilmiştir (% 95 güven aralığı, 12.6-13.6) (102). Bizim çalışmamızda, sepsis kliniğiyle takip edilen olguların yaşları 39 ile 89 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 69,8 ± 11,7 şeklinde bulunmuştur. Kontrol grubunun yaş ortalaması (30,3 ± 7,0) anlamlı olarak, hasta grubundan daha düşüktür. Bu fark, sepsis kliniğinin yaşlı popülasyonda daha sık görüldüğünü bize göstermektedir ve literatür ile uyumludur.

Literatürde yer alan çalışmalarda hastaların sahip olduğu komorbiditelerin sepsis kliniği ve insidansı üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir. Alberti ve ark tarafından yapılan çok merkezli çok uluslu prospektif epidemiyolojik çalışmada; uzun dönem YBÜ yatışı olan hastaların %54'ünde en az bir komorbidite bildirilmiştir. Malignite (metastatik veya değil), KOAH ve DM en sık kaydedilen komorbiditeler olmuştur (103). Bizim çalışmamızda ise; sepsis hastalarının %84'ünde en az bir komorbid hastalık mevcuttur ve hipertansiyon sepsis hastalarında en sık rastlanan [23 (%51,1)] komorbid hastalık olarak belirlendi. Sırasıyla DM [9 (%20)], kronik kalp yetmezliği [16 (%35,6)], KOAH [12 (%26,7)], malignite [7 (%15,6)], astım/bronşit [6 (%13,3)], KBY [3 (%6,7)] takip etti. Bizim bulgularımızdaki komorbidite çeşitleri ve oranların değişmesi çevresel/kültürel faktörlere bağlı olabilmekle birlikte, sepsis hastalarında komorbidite varlığının yüksekliği ile literatürü desteklemektedir.

Yang ve ark yaptığı 6929 sepsis hastasının incelendiği retrospektif kohort çalışmasında, respiratuvar sistem enfeksiyonları en sık enfektif odak olarak gösterilmiştir. Bunu %24 oranla genitoüriner sistem, %22 oranla gastrointestinal sistem takip etmektedir (104). Bizim çalışmamızda da %60 oranla en sık görülen enfeksiyon odağı pnömoni olarak saptanmıştır. Bunu, %24,4 oranla genitoüriner

sistem enfeksiyonu, %17,8 oranla batın içi odak, %6,7 ile de gastrointestinal sistem enfeksiyonu takip etmektedir. Bizim çalışmamızda da enfektif odak sıklıkları benzerlik göstererek literatürü desteklemekle birlikte; respiratuvar sistem enfesiyonlarının daha yüksek oranda görülmesinin sebebi, kış mevsimi nedeniyle solunum yolu enfeksiyonlarının daha sık görülmesi olabilir (105).

LİMİTASYONLAR

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Çalışmamız tek merkezli yapıldığı, belirli bir zaman aralığındaki hastaları değerlendirildiği için, çalışmanın sonuçlarının genellenebilirliği kısıtlıdır. İncelenen hastalar sepsisin çeşitli klinik aşamalarında başvurmuşlardır ve bu çalışmada sadece acil servis başvuru anındaki klinik, vital ve laboratuvar bulgularına odaklanılmıştır. Ayrıca hasta için dahil edilme kriterleri sorgulanırken anamnezleri, e-nabız sistemleri üzerindeki geçmiş tanıları ile reçeteleri, yapılan son görüntülemeleri üzerinden karar verilmiştir. O anki mevcut sağlık durumlarında GFAP ve Ng düzeylerini etkileyen ek patolojilerin (Demans, MDB, acildeki tetkiklerle saptanamayan olası kranial metastaz/kitle vs.) varlığı bilinememektedir.

Çalışmamızda GFAP ve Ng düzeyleri serum ile değerlendirilmiştir. BOS örneği ile değerlendirme yapılamadığından sepsis kliniğinin SSS etkileri doğru değerlendirilememiş olabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri, hastaların sayısının sınırlı olmasıdır. Daha fazla katılımcının dahil edildiği, kontrollü, randomize ve çok merkezli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Normal popülasyona göre, sepsis kliniği olan hastalarda serum GFAP ve Nörogranin düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yapılan istatistiksel ROC analizine göre mevcut bulgular, sepsis hastalarında serum Nörogranin ve GFAP düzeylerinin tanısal amaçlı potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Fakat Ng ve GFAP düzeyleri ile YBÜ yatışı arasında bir korelasyon bulunamamıştır, bu sebeple prognoz belirlemek için kullanılması uygun olmayacaktır.

Her ne kadar çalışmamızda anlamlı veri elde etmiş olsak bile, klinik kullanımının uygunluğu ve kesinliği açısından yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *The Lancet* 2018;392(10141):75–87.

2. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Medical Clinics of North America* 2020;104(4):573–585.

3. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):89–95.

4. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis-a narrative review. *Crit Care* 2022;26(1). doi:10.1186/S13054-021-03862-5.

5. Barichello T, Sayana P, Giridharan V V., Arumanayagam AS, Narendran B, Della Giustina A, et al. Long-Term Cognitive Outcomes After Sepsis: a Translational Systematic Review. *Mol Neurobiol* 2019;56(1):186–251.

6. Repress A, Jean ’, Deloulme C, Sensenbrenner M, Ben-Ari Y, Baudier2 J. *Neurogranin: lmmunocytochemical Localization of a Brain-Specific Protein Kinase C Substrate*.; 1990.

7. Middeldorp J, Hol EM. GFAP in health and disease. *Prog Neurobiol* 2011;93(3):421–443.

8. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47(11):1181–1247.

9. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: Definition, epidemiology, and diagnosis. *Br Med J* 2007;335(7625):879–883.

10. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock

(sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2016;315(8):801–810.

11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. In: *Chest*.Vol 101.; 1992:1644–1655.

12. Hotchkiss RS, Karl IE. *The Pathophysiology and Treatment of Sepsis*.; 2003. [www.nejm.org].

13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. In: *Critical Care Medicine*.Vol 31.; 2003:1250–1256.

14. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA* 2017;318(13):1241.

15. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2016;315(8):762–774.

16. Ruangsomboon O, Boonmee P, Limsuwat C, Chakorn T, Monsomboon A. The utility of the rapid emergency medicine score (REMS) compared with SIRS, qSOFA and NEWS for Predicting in-hospital Mortality among Patients with suspicion of Sepsis in an emergency department. *BMC Emerg Med* 2021;21(1). doi:10.1186/s12873-020-00396-x.

17. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA* 2016;315(8):775.

18. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 2020;395(10219):200–211.

19. Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol* 2021;34(2):71–76.

20. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(3):259–272.

21. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med* 2016;42(12):1980–1989.

22. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014;311(13):1308.

23. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine* 2003;348(16):1546–1554.

24. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care* 2013;17(2). doi:10.1186/cc12695.

25. Baykara N, Akalin H, Arslantaş MK, Hanci V, Çağlayan Ç, Kahveci F, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: A multicenter, point-prevalence study. *Crit Care* 2018;22(1). doi:10.1186/s13054-018-2013-1.

26. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014;5(1):4–11.

27. Martín S, Pérez A, Aldecoa C. Sepsis and immunosenescence in the elderly patient: A review. *Front Med (Lausanne)* 2017;4(FEB). doi:10.3389/fmed.2017.00020.

28. Mendu ML, Zager S, Gibbons FK, Christopher KB. Relationship between neighborhood poverty rate and bloodstream infections in the critically ill. *Crit Care Med* 2012;40(5):1427–1436.

29. Uslan DZ. Age- and Sex-Associated Trends in Bloodstream Infection. *Arch Intern Med* 2007;167(8):834.

30. Klotz SA, Chasin BS, Powell B, Gaur NK, Lipke PN. Polymicrobial bloodstream infections involving Candida species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59(4):401–406.

31. Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, Lu B, D'Agata EMC. Influx of Multidrug-Resistant, Gram-Negative Bacteria in the Hospital Setting and the Role of Elderly Patients With Bacterial Bloodstream Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(4):325–331.

32. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016;150(6):1251–1259.

33. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med* 2006;34(10):2576–2582.

34. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA* 2010;303(24):2495–2503.

35. Carlet J, Ali A Ben, Chalfine A. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(4):309–316.

36. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30(4):589–596.

37. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34(2):344–353.

38. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29(7):1303–1310.

39. Van Vught LAV, Klouwenberg PMCK, Spitoni C, Scicluna BP, Wiewel MA, Horn J, et al. Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2016;315(14):1469–1479.

40. Peres-Bota D, Rodriguez H, Dimopoulos G, DaRos A, Mélot C, Struelens MJ, et al. Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients? *Journal of Infection* 2003;47(4):307–316.

41. Reacher MH, Shah A, Livermore DM, Wale MCJ, Graham C, Johnson AP, et al. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *BMJ* 2000;320(7229):213–216.

42. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, MacHado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA* 2020;323(15):1478–1487.

43. Gu X, Zhou F, Wang Y, Fan G, Cao B. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev* 2020;29(157):1–12.

44. Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *Chest* 2012;141(4):1063–1073.

45. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420(6917):885–891.

46. McInturff JE, Modlin RL, Kim J. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J Invest Dermatol* 2005;125(1):1–8.

47. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009;37(1):291–304.

48. Denning NL, Aziz M, Gurien SD, Wang P. DAMPs and NETs in Sepsis. *Front Immunol* 2019;10(OCT). doi:10.3389/FIMMU.2019.02536.

49. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* 2010;10(12):826–837.

50. Ramadan A, Land WG, Paczesny S. Editorial: Danger Signals Triggering Immune Response and Inflammation. *Front Immunol* 2017;8(AUG). doi:10.3389/FIMMU.2017.00979.

51. Gauer R, Damon F, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. *American Family Physician* 2020;101(7):409–4018.

52. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care* 2014;29(4):500–511.

53. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307(23):2526–2533.

54. Ito H, Hosomi S, Koyama Y, Matsumoto H, Imamura Y, Ogura H, et al. Sepsis-Associated Encephalopathy: A Mini-Review of Inflammation in the Brain and Body. *Front Aging Neurosci* 2022;14. doi:10.3389/fnagi.2022.912866.

55. Annane D, Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med* 2015;3(1):61–69.

56. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2. doi:10.1038/NRDP.2016.45.

57. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017;376(23):2235–2244.

58. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40(12):1795–1815.

59. Hylands M, Moller MH, Asfar P, Toma A, Frenette AJ, Beaudoin N, et al. A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Can J Anaesth* 2017;64(7):703–715.

60. Krucker T, Siggins GR, Mcnamara RK, Lindsley KA, Dao A, Allison DW, et al. *Targeted Disruption of RC3 Reveals a Calmodulin-Based Mechanism for Regulating Metaplasticity in the Hippocampus*.; 2002.

61. Marti´ CM, De Arrieta M, Morte B, Coloma A, Bernal J. *The Human RC3 Gene Homolog, NRGN Contains a Thyroid Hormone-Responsive Element Located in the First Intron**.; 1999.

62. Watson J, Battenberg E, Wong K, Bloom F, Sutcliffe Deoartrnents of MoleLuldr JB. *Subtractive cDNA Cloning of RC3, a Rodent Cortex-Enriched mRNA Encoding a Novel 78 Residue Protein*.; 1990.

63. Gnatenko D V., Dunn JJ, McCorkle SR, Weissmann D, Perrotta PL, Bahou WF. Transcript profiling of human platelets using microarray and serial analysis of gene expression. *Blood* 2003;101(6):2285–2293.

64. Glynne R, Ghandour G, Rayner J, Mack DH, Goodnow CC. B-lymphocyte quiescence, tolerance and activation as viewed by global gene expression profiling on microarrays. *Immunol Rev* 2000;176:216–246.

65. Singec I, Knoth R, Ditter M, Volk B, Frotscher M. Neurogranin is expressed by principal cells but not interneurons in the rodent and monkey neocortex and hippocampus. *J Comp Neurol* 2004;479(1):30–42.

66. Yang J, Korley FK, Dai M, Everett AD. Serum neurogranin measurement as a biomarker of acute traumatic brain injury. *Clin Biochem* 2015;48(13–14):843–848.

67. Peacock WF, Van Meter TE, Mirshahi N, Ferber K, Gerwien R, Rao V, et al. Derivation of a three biomarker panel to improve diagnosis in patients with mild traumatic brain injury. *Front Neurol* 2017;8(NOV). doi:10.3389/fneur.2017.00641.

68. De Vos A, Bjerke M, Brouns R, De Roeck N, Jacobs D, Van den Abbeele L, et al. Neurogranin and tau in cerebrospinal fluid and plasma of patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol* 2017;17(1). doi:10.1186/s12883-017-0945-8.

69. 61 - Characterization of a 7.5-kDa protein kinase C substrate (RC3 protein, neurogranin) from rat brain.

70. Blennow K, Diaz-Lucena D, Zetterberg H, Villar-Pique A, Karch A, Vidal E, et al. CSF neurogranin as a neuronal damage marker in CJD: A comparative study with AD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019. doi:10.1136/jnnp-2018-320155.

71. Ruano D, Aulchenko YS, Macedo A, Soares MJ, Valente J, Azevedo MH, et al. Association of the gene encoding neurogranin with schizophrenia in males. *J Psychiatr Res* 2008;42(2):125–133.

72. Broadbelt K, Ramprasaud A, Jones LB. Evidence of altered neurogranin immunoreactivity in areas 9 and 32 of schizophrenic prefrontal cortex. *Schizophr Res* 2006;87(1–3):6–14.

73. Tarawneh R, D'Angelo G, Crimmins D, Herries E, Griest T, Fagan AM, et al. Diagnostic and prognostic utility of the synaptic marker neurogranin in Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2016;73(5):561–571.

74. Kalkan A, Demirel A, Atiş ŞE, Karaaslan EB, Ferhatlar ME, Senturk M. A new biomarker in the differential diagnosis of epileptic seizure: Neurogranin. *Am J Emerg Med* 2022;54:147–150.

75. Díez-Guerra FJ. Neurogranin, a link between calcium/calmodulin and protein kinase C signaling in synaptic plasticity. *IUBMB Life* 2010;62(8):597–606.

76. Eng LF. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): the major protein of glial intermediate filaments in differentiated astrocytes. *J Neuroimmunol* 1985;8(4–6):203–214.

77. Lei J, Gao G, Feng J, Jin Y, Wang C, Mao Q, et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in severe traumatic brain injury patients: A prospective cohort study. *Crit Care* 2015;19(1). doi:10.1186/s13054-015-1081-8.

78. Pereira JB, Janelidze S, Smith R, Mattsson-Carlgren N, Palmqvist S, Teunissen CE, et al. Plasma GFAP is an early marker of amyloid-β but not tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain* 2021;144(11):3505–3516.

79. Wu L, Ai ML, Feng Q, Deng S, Liu ZY, Zhang LN, et al. Serum glial fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 for diagnosis of sepsis-associated encephalopathy and outcome prognostication. *J Crit Care* 2019;52:172–179.

80. Dvorak F, Haberer I, Sitzer M, Foerch C. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(1):37–41.

81. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of glial fibrillary acidic protein is related to the neurovascular status in acute ischemic stroke. *Eur J Neurol* 2006;13(10):1118–1123.

82. Simani L, Elmi M, Asadollahi M. Serum GFAP level: A novel adjunctive diagnostic test in differentiate epileptic seizures from psychogenic attacks. *Seizure* 2018;61:41–44.

83. Santillo AF, Lundgren S, Xu C, Orhan F, Fatouros-Bergman H, Blennow K, et al. Neurogranin as a potential synaptic marker in the cerebrospinal fluid of patients with a first episode psychosis. *Schizophr Res* 2019;208:490–492.

84. Ran X, Miao HH, Sheu FS, Yang D. Structural and dynamic characterization of a neuron-specific protein kinase C substrate, neurogranin. *Biochemistry* 2003;42(17):5143–5150.

85. Page K, Li J, Zhou L, Iasvoyskaia S, Corbit KC, Soh J-W, et al. Regulation of airway epithelial cell NF-kappa B-dependent gene expression by protein kinase C delta. *J Immunol* 2003;170(11):5681–5689.

86. Kilpatrick LE, Lee JY, Haines KM, Campbell DE, Sullivan KE, Korchak HM. A role for PKC-delta and PI 3-kinase in TNF-alpha-mediated antiapoptotic signaling in the human neutrophil. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;283(1). doi:10.1152/AJPCELL.00385.2001.

87. Watson JB, Margulies JE, Coulter PM, Gerendasy DD, Sutcliffe JG, Cohen RW. Functional studies of single-site variants in the calmodulin-binding domain of RC3/neurogranin in Xenopus oocytes. *Neurosci Lett* 1996;219(3):183–186.

88. Cohen RW, Margulies JE, Coulter PM, Watson JB. Functional consequences of expression of the neuron-specific, protein kinase C substrate RC3 (neurogranin) in Xenopus oocytes. *Brain Res* 1993;627(1):147–152.

89. Mondrinos MJ, Zhang T, Sun S, Kennedy PA, King DJ, Wolfson MR, et al. Pulmonary Endothelial Protein Kinase C-Delta (PKCδ) Regulates Neutrophil Migration in Acute Lung Inflammation. *Am J Pathol* 2014;184(1):200.

90. Portelius E, Zetterberg H, Skillbäck T, Törnqvist U, Andreasson U, Trojanowski JQ, et al. Cerebrospinal fluid neurogranin: relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Brain* 2015;138(11):3373.

91. Yang J, Korley FK, Dai M, Everett AD. Serum neurogranin measurement as a biomarker of acute traumatic brain injury. *Clin Biochem* 2015;48(13–14):843–848.

92. Peacock WF, Van Meter TE, Mirshahi N, Ferber K, Gerwien R, Rao V, et al. Derivation of a three biomarker panel to improve diagnosis in patients with mild traumatic brain injury. *Front Neurol* 2017;8(NOV). doi:10.3389/fneur.2017.00641.

93. Yeşilyurt Ö, Cömertpay E, Vural S, Eroğlu O, Badem ND, Çankaya İ, et al. The diagnostic value of neurogranin in patients with carbon monoxide

poisoning: Can it show early neurological damage? *Am J Emerg Med* 2021;50:191–195.

94. Feiner JR, Weiskopf RB. Evaluating Pulmonary Function: An Assessment of PaO2/FIO2. *Crit Care Med* 2017;45(1):e40–e48.

95. Wu L, Ai ML, Feng Q, Deng S, Liu ZY, Zhang LN, et al. Serum glial fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 for diagnosis of sepsis-associated encephalopathy and outcome prognostication. *J Crit Care* 2019;52:172–179.

96. Rotaru-Zavaleanu AD, Neacşu AI, Cojocaru A, Osiac E, Gheonea DI. Heterogeneity in the Number of Astrocytes in the Central Nervous System after Peritonitis. *Curr Health Sci J* 2021;47(2):164–169.

97. Griton M, Dhaya I, Nicolas R, Raffard G, Periot O, Hiba B, et al. Experimental sepsis-associated encephalopathy is accompanied by altered cerebral blood perfusion and water diffusion and related to changes in cyclooxygenase-2 expression and glial cell morphology but not to blood-brain barrier breakdown. *Brain Behav Immun* 2020;83:200–213.

98. Nett S, Noble J, Levin D, Cvijanovich N, Vavilala M, Jarvis J, et al. Biomarkers and genetics of brain injury risk in diabetic ketoacidosis: A pilot study. *J Pediatr Intensive Care* 2014;3(2):059–066.

99. Davydow DS, Hough CL, Langa KM, Iwashyna TJ. Symptoms of depression in survivors of severe sepsis: a prospective cohort study of older Americans. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013;21(9):887–897.

100. Si X, Miguel-Hidalgo JJ, O'Dwyer G, Stockmeier CA, Rajkowska G. Age-dependent reductions in the level of glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(11):2088–2096.

101. Ferreira FR, Cupido A, Catalin B, Silva WA, Kirchhoff F, Del-Bel EA, et al. Astrocyte Intracellular Ca2+and TrkB Signaling in the Hippocampus Could

Be Involved in the Beneficial Behavioral Effects of Antidepressant Treatment. *Neurotox Res* 2021;39(3):860–871.

102. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006;34(1):15–21.

103. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28(2):108–121.

104. Yang Y, Yang KS, Hsann YM, Lim V, Ong BC. The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis. *J Crit Care* 2010;25(3):398–405.

105. Hespanhol V, Bárbara C. Pneumonia mortality, comorbidities matter? *Pulmonology* 2020;26(3):123–129.