



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

**SEPSİS İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK HASARININ TANI VE
PROGNOZUNDA NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN
VE RENAL REZİSTİF İNDEKSİN YERİNİN BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe BAKIRCI TEKER

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ayşe Belin ÖZER**

MALATYA 2022



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

**SEPSİS İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK HASARININ TANI VE
PROGNOZUNDA NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN
VE RENAL REZİSTİF İNDEKSİN YERİNİN BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ayşe BAKIRCI TEKER
ORCID ID: 0000-0002-5377-5593**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ayşe Belin ÖZER**

MALATYA 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sepsis	3
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. Etiyoloji	6
2.4. Patofizyoloji.....	6
2.5. Tanı, Değerlendirme ve Yönetim	7
2.6. Akut Böbrek Hasarı	8
2.7. Sepsis İlişkili ABH	10
2.8. ABH’da Tanı ve Evreleme	12
2.8.1. Yeni Biyobelirteçler.....	16
2.8.2. Doppler USG ile RRI Ölçümü.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Çalışma Grubu	20
3.2. Veri Analizi.....	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	51
KAYNAKLAR	52
EKLER.....	71
EK-1. Etik Kurul Kararı	71

TEŞEKKÜR

Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimi tarafından 2021/196 proje numarası ile desteklenmiştir. Projemize verdikleri maddi destek için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bu süreçte bana hem ablalık hem rehberlik yapan, değerli tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Ayşe Belin ÖZER'e,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle sayısız katkı sağlayan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Nurçin Gülhaş'a ve bölümümüzün tüm değerli hocalarına,

Bu zorlu asistanlık sürecinde birlikte çalıştığım ve tezime destek veren tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni bu günlere getiren ve destekleyen sevgili annem Nebahat BAKIRCI ve babam Hüseyin BAKIRCI'ya, her zaman yanımda olan candan öte kız kardeşlerim Büşra BAKIRCI ve Sıla BAKIRCI'ya, manevi desteklerini her daim üzerimde hissettiğim dedelerim Osman Nuri ÖLMEZTOPRAK ve Ali KARA'ya,

Bu süreçte desteğini ve sevgisini esirgemeyen, yol arkadaşım, sevgili eşim Nurettin TEKER'e ve asistanlık eğitimi döneminde dünyaya gelen ve minik elleriyle hayatıma renk katan, bu süreçte en çok özleyen ve en çok özlenen, en büyük şansım oğlum Alim'e

Sonsuz Teşekkürler

ÖZET

Sepsis İlişkili Akut Böbrek Hasarının Tanı ve Prognozunda Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin ve Renal Rezistif İndeksin Yerinin Belirlenmesi

Amaç: Çalışmamızda YBÜ’de sepsis ile takip edilen hastalarda, ABH varlığı/gelişimi ve mortaliteyi öngörmede NGAL, RRI, PI ve PVI’nın değerleri incelendi.

Gereç-yöntem: Sepsis tanısı ile YBÜ’de yatan 158 hasta beş gün boyunca ABH gelişimi açısından KDİGO kriterlerine göre takip edildi ve ABH gelişenler ve gelişmeyenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sepsis tanısının ilk ve beşinci gününde NGAL düzeyleri için kan örnekleri alındı, Doppler USG ile RRI ölçüldü, PI ve PVI değerleri kaydedildi. Demografik verilerin yanısıra 28 günlük mortalite de kaydedildi.

Bulgular: Çalışma 101 hasta ile tamamlandı, hastaların 66’sında (%65,3) ABH gelişti. ABH gelişen hastalarda yaş, ek hastalık ve malignite varlığı, APACHE II, SOFA skoru, vazopressör kullanımı ve mortalite oranı daha yüksekti ($p<0,05$). İlk gün NGAL, RRI ve PVI düzeyleri ABH gelişenlerde gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek, PI düşük bulundu ($p<0,05$). Beşinci gün RRI ve PVI, ABH gelişenlerde gelişmeyenlere göre anlamlı yüksekti ($p<0,05$). Mortal seyredenlerde, mortal seyretmeyenlere göre ilk ve beşinci gün RRI ve PVI düzeyleri anlamlı yüksek, PI düzeyleri anlamlı düşüktü ($p<0,05$). ABH’yi öngörmede birinci günde ölçülen dört parametrenin de anlamlı olduğu, ancak RRI diğerlerinden daha üstün olduğu, beşinci günde ise RRI ve PVI değerlerinin anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Mortaliteyi göstermede beşinci günde daha anlamlı olmak üzere her iki dönemde RRI, PI ve PVI değerlerinin anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

Sonuç: RRI sepsisin erken döneminde ABH’yi, erken ve geç dönemde mortaliteyi tahmin eden önemli belirteç iken NGAL sadece ABH’yi öngörmede kullanılabilecek bir biyobelirteçtir. PI ve PVI, sıvı ve perfüzyon durumundan etkilendiklerinden mortalite tahmininde kullanılabilir, ancak ABH için rolleri sorgulanabilir.

Anahtar Kelimeler: akut böbrek hasarı, nötrofil jelatinöz ilişkili lipokalin (NGAL), mortalite, perfusion indeks, pleth variability indeks, renal resistif indeks, sepsis

ABSTRACT

Determination of the Value of Neutrophil Gelatinase-Related Lipocalin and Renal Resistive Index in the Diagnosis and Prognosis of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury.

Objective: In our study, the values of NGAL, RRI, PI and PVI were examined in predicting the presence/development of AKI and mortality in patients followed up with sepsis in the ICU.

Materials-methods: 158 patients hospitalized in the ICU with the diagnosis of sepsis were followed for five days in terms of the development of AKI according to the KDIGO criteria, and they were divided into two groups as those who developed AKI and those who did not. On the first and fifth days of sepsis diagnosis, blood samples were taken for NGAL levels, RRI was measured with Doppler USG, and PI and PVI values were recorded. Besides demographic data, 28-day mortality was also recorded.

Results: The study was completed with 101 patients, and 66 (65,3%) of the patients developed AKI. Age, presence of additional disease and malignancy, APACHE II, SOFA score, vasopressor use and mortality rate were higher in patients who developed AKI ($p<0,05$). On the first day, NGAL, RRI and PVI levels were found to be significantly higher in patients with AKI, while PI was lower ($p<0,05$). On the fifth day, RRI and PVI were significantly higher in patients with AKI than those without ($p<0,05$). RRI and PVI levels were significantly higher on the first and fifth days, and PI levels were significantly lower in patients who were mortal than those who did not ($p<0,05$). It was observed that all four parameters measured on the first day were significant in predicting AKI, but RRI was superior to the others, and RRI and PVI values were significant on the fifth day ($p<0,05$). It was observed that RRI, PI and PVI values were significant in both periods, being more significant on the fifth day in demonstrating mortality ($p<0,05$).

Conclusions: While RRI is an important predictor of AKI in the early stages of sepsis and mortality in the early and late stages, NGAL is a biomarker that can only be used to predict AKI. PI and PVI can be used to predict mortality as they are affected by fluid and perfusion status, but their role for AKI is questionable.

Key words: acute kidney injury, neutrophil gelatinous associated lipocalin (NGAL), mortality, perfusion index, pleth variability index, renal resistive index, sepsis

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	: Akut Börek Hasarı
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADQI	: Akut Diyaliz Kalite Girişimi
AKIN	: Acute Kidney Injury Network
APACHE II skoru	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARB	: Aldesteron Reseptör Blokörü
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
AUC-ROC	: The Area Under of ROC curve: Roc Eğrisi Alanı
BUN	: Blood Urea Nitrogen: Kan Üre Nitrojen
CRP	: C-Reaktif Protein
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EPIC	: Avrupa Yoğun Bakımları Enfeksiyon Prevalansı
ERBP	: European Renal Best Practice: Avrupa En İyi Böbrek Uygulamaları
ESICM	: The European Society of Intensive Care Medicine: Avrupa Yoğun Bakım Topluluğu
FINNAKI	: Fin Akut Böbrek Hasarı
FiO2	: Fraksiyone İnspiratuvar Oksijen
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GKS	: Glaskow Koma Skoru
iNOS	: Endojen Nitrik Oksit Sentezi
KAH	: Kalp Atım Hızı
KDIGO	: The Kidney Disease: Improving Global Outcomes Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçları İyileştirilme
KDOQI	: Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi
MHZ	: Megahertz
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Syndrome (Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu)
MV	: Mekanik Ventilasyon
Na	: Sodyum

NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
NO	: Nitrik Oksit
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
PI	: Pleth Variability İndeks
PVI	: Perfüzyon İndeksi
qSOFA	: Quick Sequential-Sepsis Related Organ Failure : Assesment: Hızlı Tekrarlanan- Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
RIFLE	: Risc, Injury, Failure, Loss, End Stage renal Disease
RKA	: Renal Kan Akımı
RRI	: Renal Rezistif İndeks
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SCCM	: Society of Critical Care Medicine: Yoğun Bakım Derneği
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıtı Sendromu
Sİ-ABH	: Sepsis İlişkili-Akut Böbrek Hasarı
SOFA	: Sequential-Sepsis Related Organ Failure Assesment: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
TLRs	: Toll-Like Reseptörleri
USG	: Ultrasonografi
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
µg/kg/dk	: Mikrogram/Kilogram/Dakika
mg/L	: mg/L
kg	: Kilogram
°C	: Santigrat Derece

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 4.1. Hasta akış şeması.....	24
Şekil 4.2. ABH tanısında birinci gün NGAL değerinin ROC eğrisi	29
Şekil 4.3. ABH tanısında beşinci gün NGAL değerinin ROC eğrisi	29
Şekil 4.4. ABH tanısında birinci gün RRI değerinin ROC eğrisi.....	29
Şekil 4.5. ABH tanısında beşinci gün RRI değerinin ROC eğrisi.....	29
Şekil 4.6. ABH tanısında birinci gün PI değerinin ROC eğrisi.....	30
Şekil 4.7. ABH tanısında beşinci gün PI değerinin ROC eğrisi	30
Şekil 4.8. ABH tanısında birinci gün PVI değerinin ROC eğrisi	31
Şekil 4.9. ABH tanısında beşinci gün PVI değerinin ROC eğrisi	31
Şekil 4.10. Mortaliteyi öngörmeye birinci gün RRI düzeyinin ROC eğrisi	31
Şekil 4.11. Mortaliteyi öngörmeye beşinci gün RRI düzeyinin ROC eğrisi	31
Şekil 4.12. Mortaliteyi öngörmeye birinci gün NGAL düzeyinin ROC eğrisi.....	32
Şekil 4.13. Mortaliteyi öngörmeye beşinci gün NGAL düzeyinin ROC eğrisi.....	32
Şekil 4.14. Mortaliteyi öngörmeye birinci gün PI düzeyinin ROC eğrisi	33
Şekil 4.15. Mortaliteyi öngörmeye beşinci gün PI düzeyinin ROC eğrisi	33
Şekil 4.16. Mortaliteyi öngörmeye birinci gün PVI düzeyinin ROC eğrisi	33
Şekil 4.17. Mortaliteyi öngörmeye beşinci gün PVI düzeyinin ROC eğrisi	33
Şekil 4.18. ABH tanısında RRI, NGAL, PI ve PVI (ilk gün) için ROC eğrisi.....	34
Şekil 4.19. ABH tanısında RRI, NGAL, PI ve PVI (beşinci gün) için ROC eğrisi	34
Şekil 4.20. Mortaliteyi öngörmeye RRI, NGAL, PI ve PVI (ilk gün) için ROC eğrisi .	36
Şekil 4.21. Mortaliteyi öngörmeye RRI, NGAL, PI ve PVI (beşinci gün) için ROC eğrisi.....	36

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. SOFA skoru bileşenleri.....	4
Tablo 2.2. qSOFA skoru bileşenleri.....	5
Tablo 2.3. RIFLE, AKIN ve KDIGO yönergeleri ABH tanı ve evreleme kriterleri.....	13
Tablo 2.4. ABH tanısında biyobelirteçler	17
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri	25
Tablo 4.2. Enfeksiyon kaynağı, mikroorganizma tipi, MV ve destek tedavisi alımına göre ABH gelişimin değerlendirilmesi	26
Tablo 4.3. ABH gelişimine göre RRI, NGAL, PI ve PVI değerlendirilmesi.....	27
Tablo 4.4. 28 Günlük mortaliteye göre RRI, NGAL, PI ve PVI değerlendirilmesi.....	28
Tablo 4.5. ABH tanısında ilk gün RRI, NGAL, PI ve PVI düzeylerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4.6. ABH tanısında beşinci gün RRI, NGAL, PI ve PVI düzeylerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4.7. Mortaliteyi öngörmeye ilk gün RRI, NGAL, PI ve PVI düzeylerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.8. Mortaliteyi öngörmeye beşinci gün RRI, NGAL, PI ve PVI düzeylerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.9. İlk gün destek tedavisi alım durumuna göre RRI, NGAL, PI ve PVI değerlendirilmesi	37
Tablo 4.10. Beşinci gün destek tedavisi alım durumuna göre RRI, NGAL, PI ve PVI değerlendirilmesi	38
Tablo 4.11. OAB ile RRI ve PVI korelasyonu.....	38
Tablo 4.12. Hastaların inflamatuvar ve biyokimyasal parametreleri	39

1. GİRİŞ

Akut böbrek hasarı (ABH), glomerüler filtrasyon hızında (GFR) bir düşüş, serum kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin ve diğer metabolik atık ürünlerin vücutta tutulması, hücre dışı hacim ve elektrolitlerin düzensizliği ile sonuçlanan ani böbrek fonksiyonu kaybı olarak tanımlanır. Sepsis, enfeksiyon kliniğine sekonder gelişen ve hayatı tehdit eden akut organ disfonksiyonuna yol açabilen bozulmuş konakçı yanıtıdır.

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ABH'nin en önemli nedeni sepsis ve septik şoktur (1,2). Kritik hastalarda sepsis ve iinsidansı giderek artmaktadır ve her ikisi de kötü prognoz göstergesidir. Destekleyici bakım teknolojisindeki büyük gelişmelere rağmen Sİ-ABH'nin morbidite ve mortalite oranı hala oldukça yüksektir (2). YBÜ'de bu denli büyük problem haline gelen sepsis ilişkili ABH (Sİ-ABH)'nin erken tanınması ve patogenezinin iyi bilinmesi gereklidir. Genel olarak Sİ-ABH, sepsisin neden olduğu veya kötüleştirdiği ABH olarak yorumlanır. Sİ-ABH genellikle birçok komorbiditenin eşlik ettiği, akut hastalığın daha ciddi olduğu ve inflamatuvar yanıtın nonseptik ABH'ya kıyasla daha belirgin olduğu bir durumdur. Sİ-ABH hastanede yatış süresini, böbrek fonksiyonunun reversibilitesini, mortalite oranını ve hızını ciddi olarak etkiler.

Günümüzde ABH'nin tanısı için kullanılan 'Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçları İyileştirilme' (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) kriterleri; seri kreatinin ölçümleri ve idrar çıkışı monitörizasyonunu içermektedir ve erken tanı için bu kriterler pek işlevsel değildir. Serum kreatinin düzeyi hastanın yaşına, cinsiyetine, kilosuna, volüm durumuna göre değişkenlik gösterir ve böbrek hasarı ileri bir düzeye ulaşmadan artmayabilir. Bazal kreatinin düzeyinin tayini de diğer önemli bir sorundur. İdrar çıkışı takibi ise veri toplanmasıyla alakalı zorluklar, diüretiklerin sık kullanımı ve kalıcı üriner kateterlerle ilgili sorunlar nedeniyle genellikle pratikte tercih edilmemektedir. Bu nedenle ABH'nin daha erken dönemde saptayabilecek tanı yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır.

Sİ-ABH'nin sonuçlarını iyileştirmek için, erken tanıyı kolaylaştıran, etkili profilaktik ve terapötik önlemleri hızlandıran gerçek zamanlı biyobelirteçler tanımlanmalıdır. ABH biyobelirteci olarak idrar ve serum NGAL (nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin) tayininin tanısal ve prognostik önemini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur (3–7). NGAL, insan nötrofilleri ve böbrek tübül epitel hücreleri dahil olmak

üzere çeşitli doku epitel hücrelerinden salınan lipokalin süper ailesine ait bir polipeptididir. Böbrek hasarından 1-3 saat sonra ve kreatinin artışından 36-72 saat önce, idrar veya plazmadan elde edilir ve hızlı bir şekilde analiz edilebilir.

Ayrıca basit, hızlı, noninvazif ve tekrarlanabilir bir teknik olan Doppler tabanlı ultrasonografi ile renal rezistif indeks (RRI) ölçümü, YBÜ’de, ABH riskinin değerlendirilmesi için umut verici bir araç olabilir (8–12). RRI, segmental veya interlobar arterlerin Doppler spektral analizi yoluyla elde edilir. RRI, maksimum sistolik kan akışına göre böbrek damarlarındaki diyastol sonu kan akışındaki azalma yüzdesini ifade eder.

Sepsisin indüklediği ABH’nin erken tanısı ile ilgili fazlaca çalışma olmasına rağmen prognozu gösteren çalışma sayısı sınırlıdır. Oysa ki, Sİ-ABH prognozun kötüleşmesi ve mortalite artışına neden olurken, ABH’nin olması da sepsis için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Mevcut çalışmalarda NGAL ve benzeri biyobelirteçlerin mortalite ile ilişkisi bakılmış ancak ultrasonografik olarak ölçülen RRI’nın sepsis ilişkili ABH prognozu üzerine etkileri çalışılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım hastalarında sepsisin erken tanısı ve prognozu üzerine Doppler tabanlı RRI ve serum NGAL düzeylerinin faydası ve korelasyon gösterip göstermediklerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

Sepsis, enfeksiyona karşı uygunsuz konak yanıtının neden olduğu hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormalliklerin görüldüğü klinik bir sendromdur (13).

Sepsis tanısını koyduran altın standart bir test ve yöntem bulunmadığından 1990'lı yıllardan beri klinisyenler ve araştırmacılar arasında tanı, tedavi ve izlem açısından bir standardizasyon sağlayabilmek için toplantılar yapılmış ve kılavuzlar yayınlanmıştır. 1991 (14) ve 2001'deki (15) uluslararası konsensüs konferanslarında sepsis, enfeksiyona karşı konağın verdiği sistemik yanıt olarak tanımlanmış ve artan şiddet derecelerine göre de ağır sepsis ve septik şok olarak derecelendirilmiştir. Ancak sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) veya çoklu organ disfonksiyonu sendromu (MODS) gibi terimlerle, sepsis ve esas olarak enfeksiyondan kaynaklanmayan diğer inflamatuvar bozukluklar arasında önemli benzerlikler vardır. SIRS kriterleri, sepsisli hastaların çoğunda mevcut olmasına rağmen, yalnızca enfeksiyona özgü bir yanıt değildir ve birçok enfeksiyon dışı durumda (majör travma, majör cerrahi, yanıklar vb) gelişebilir. Bu nedenle sepsisli hastaları, inflamatuvar hastalıkları olan hastalardan ayırt etmede kullanımı sınırlıdır (16,17).

European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM) tarafından 2016 yılında düzenlenen Sepsis-3 toplantısında tanımlamalar güncellenerek son şeklini almıştır. SIRS kriterleri yeterince spesifik ve sensitif olmaması nedeniyle sepsis tanımından çıkartılmıştır. Sepsis sendromu, sepsis ve şiddetli sepsis terimleri kullanımdan kaldırılmıştır. Sepsis 'enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtı nedeniyle yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu' şeklinde tanımlanmıştır (13).

Organ disfonksiyonu 'Sepsis-Related Organ Failure Assessment' (SOFA) skorunda en az 2 puan artış olması ile tanımlanır. Bilinen organ fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda SOFA skoru 0 olarak kabul edilmektedir.

SOFA skorlaması ilk olarak sepsisli hastalarda organ fonksiyon bozukluğunun şiddetini değerlendirmek için 16 ülkede 40 YBÜ'de yatan 1449 hastadan elde edilen verilerin Vincent ve ark.'ı tarafından derlenerek geliştirilmiştir (18). YBÜ'ye kabulün

ilk 24 saatinde hesaplanır. Sonraki her 48 saatte bir tekrarlanır. Ortalama ve yüksek skorlar mortalitenin en önemli öngörücüsüdür (19). SOFA skorunda %30 oranında bir artış, en az %50 oranında mortalite ile ilişkilidir. SOFA skoru, 6 farklı organ sisteminin disfonksiyonunu tanımlar ve her bir organ sistemi fonksiyon ölçümlerine göre 0 -4 arasında puanlanır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. SOFA skoru bileşenleri

Organ sistemi	0	1	2	3	4
PaO₂/FiO₂ mmHg	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Hipotansiyon	Yok	OAB<70 mmHg	Dopamin 5* veya 5 ten az ve herhangi bir dozda verilen Dobutamin	Dopamin 5'ten fazla veya adrenalin 0.1 veya 0.1'den az veya noradrenalin 0.1 veya 0.1 den az	Dopamin 15 veya 15'ten fazla veya drenalin 0.1 den fazla veya noradrenalin 0.1'den fazla
Bilirubin mg/dL	<1.2 mg/dL	1.2-1.9 mg/dL	2.0-5.9 mg/dL	6.0-11.9 mg/dL	>12 mg/dL
Trombosit 10³/mm³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Kreatin mg/dL veya idrar çıkışı mL/gün	≤1.2 mg/dL	1.2-1.9 mg/dL	2.0-3.4 mg/dL	3.5-4.9 mg/dL veya <500 mL/gün	>5.0 mg/dL veya <200mL/gün
GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6

Septik şok, sepsisten daha mortal seyirli dolaşımsal, hücresel ve metabolik anormalliklere sahip sepsis alt grubu olarak tanımlanmıştır. Klinik olarak, sepsis kriterlerini sağlayan yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncını (OAB) ≥65 mmHg sürdürmek için vazopresör tedaviye ihtiyaç duyan ve serum laktat düzeyi >2 mmol/L üzerinde olan hastaları içerir (13). SOFA skoruna göre, septik şok hastaları için tahmini mortalite oranı%40'dır (20).

quickSOFA (qSOFA): Yoğun bakım ünitesi dışında sepsis şüphesi olan hastalarda prognoz hakkında öngörü sahibi olmak için qSOFA kriterleri kullanılır (13) (Tablo2.2). Bu skorlamada, yatak başı kolaylıkla değerlendirilebilen klinik özelliklerin her birine birer puan verilir. qSOFA skoru ≥ 2 hastaların sepsis ilişkili kötü sonuçlarla birlikteliği bildirilmiştir. qSOFA skorunun YBÜ dışındaki servislerde ve acil serviste kullanılması onaylanmış fakat YBÜ'de kullanılması doğrulanmamıştır (21).

Tablo 2.2. qSOFA skoru bileşenleri

Glaskow koma skoru	≤ 13
Sistolik kan basıncı	$\leq 100\text{mmHg}$
Solunum sayısı	$\geq 22/\text{dakika}$

Sepsis 3 komitesine göre, enfeksiyon şüphesi taşıyan hastanın qSOFA skoru ≥ 2 ise organ fonksiyon bozukluğu açısından araştırılmalı, bunun için SOFA skoruna bakılmalıdır. qSOFA puanı 2'den az olduğu halde sepsis şüphesi devam ediyorsa yine organ fonksiyon bozukluğu açısından araştırılmalı ve SOFA skoruna bakılmalıdır (13).

2.2. Epidemiyoloji

Sepsis, insidansı cinsiyet, ırk, yaş ve ülkelerin gelişmişlik düzeyine bağlı değişiklik gösteren, mortal seyreden ve maliyeti yüksek olan bir global halk sağlığı sorunudur (22).

Küresel Hastalık Yüğü Çalışmasına göre, 2017 yılında, dünya çapında yaklaşık 48,9 milyon sepsis vakası olduğu ve gelecekte de artmaya devam edeceği tahmin edilmektedir (23). Olası artan sepsis insidansı nedenleri arasında ilerleyen yaş, kronik hastalıklar, immünosupresyon, çoklu ilaca dirençli enfeksiyonlar ve artan invazif girişimler yer alır (24).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sepsis insidansı 1979 yılında 100.000'de 82.7 vakadan 2000 yılında 100.000'de 240.4 vakaya, 2015 yılında 100.000'de 535 vakaya yükseldi. Yıllar içinde bu insidans artışı neredeyse dünya çapında her yerde görüldü (22,25). Bir başka retrospektif analiz de, 1998 ve 2009 yılları arasında ABD'de 100.000 vakada 13'ten 78'e yükselen septik şok oranları bildirmiştir (26).

2017'de dünya genelinde yapılan çalışmada, global ölümlerin yaklaşık % 20'sini oluşturan 11 milyon civarında sepsis ilişkili ölüm bildirilmiştir. Sepsisin insidansı ve mortalitesi bölgeler arasında farklılık gösterse de total mortalite 1990'dan 2017'ye kadar neredeyse % 53 oranında azalmıştır (23).

Artan sepsis farkındalığı, ilerleyen teknoloji, yoğun bakım standartlarının iyileştirilmesi, sepsis sağkalım kampanyası gibi demet tedavi yöntemlerinin uygulanması neticesinde sepsise bağlı ölümlerde geçmiş zamanlara göre azalma görülse de halen sepsis ve septik şokun mortalitesi %30-50 civarında seyretmektedir (27).

2.3. Etiyoloji

Sepsis bakteri, virüs, mantar ve parazit olmak üzere birçok farklı mikroorganizma tarafından geliştirilebilmektedir. Bakteriler en sık saptanan mikroorganizmalardır.

Sepsis hastane kaynaklı (nozokomiyal) ya da toplum kaynaklı gelişebilir. Toplum kaynaklı sepsiste, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* en sık rastlanan etkenlerdir. Nozokomiyal sepsiste, son çalışmalar, geçmiş yıllara göre Gram-pozitif mikroorganizmaların (%46,8) insidansında artış olduğunu desteklemektedir fakat en son Avrupa Yoğun Bakımları Enfeksiyon Prevalansı (EPIC II) çalışmasında, Gram-negatif organizmaların (%62,2) daha sık izole edildiği bildirmektedir. Ayrıca son yıllarda mantar enfeksiyonlarında (%20) görülme sıklığı artmıştır (28).

Son çalışmalar, solunum yolu enfeksiyonlarının sepsis ile ilişkili en yaygın enfeksiyon bölgesi olduğunu (%64), bunu intraabdominal enfeksiyonlar (%20), katater ilişkili enfeksiyonlar ve birincil bakteriyemiler (%15) ve idrar yolu enfeksiyonlarının (%10) izlediğini göstermektedir (29).

Non-enfeksiyöz sepsis hastalarının neredeyse yarısında etken izole edilemez ancak bu hastaların büyük kısmı antibiyoterapiye yanıt verir. Aslında bu durum bize enfeksiyon kaynaklı sepsis ile karşı karşıya olduğumuzu gösterir.

2.4. Patofizyoloji

Enfeksiyona karşı gelişen normal konakçı yanıtı, hasarlı dokunun onarımını başlatırken istilacı patojenleri lokalize ve kontrol etmeye çalışan, dolaşımdaki ve dokudaki fagositik hücrelerin aktivasyonunu ardından proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörlerin salınımını içeren karmaşık bir süreçtir.

Mikrobiyal ajanın hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit ve lipoteikoik asit gibi antijenler, vücut tarafından tanınarak bağışıklık hücrelerinin membranında bulunan Toll-like reseptörleri (TLR) başta olmak üzere patern tanıma reseptörlerine bağlanır ve hücre içine sinyal gönderir. Hücre içindeki sinyalizasyon nükleer faktör kappa B'nin uyarılmasına ve sonuç olarak proinflamatuvar sitokinlerin ve antiinflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olur (30,31).

Polimorfonükleer lökositlerin inflamasyonla aktivasyonunu migrasyon, ekstrasvazasyon ve degranülasyon izler. Ortaya çıkan toksik oksijen radikalleri,

lizozomal enzimler, kompleman aktivasyonu ve proinflamatuvar mediyatörler; damar endotel hasarına ve permeabilite artışına sebep olur (31).

Makrofajlar tarafından salgılanan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörler tarafından inflamatuvar süreç düzenlenir (32,33). Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörler birbirini dengeleyip başlangıçtaki enfeksiyöz saldırının üstesinden gelirlerse; homeostaz tekrar sağlanır ve doku iyileşmesi gerçekleşir (34).

Bilindiği gibi sepsisin patogenezi multifaktöriyel olup ayrıca kompleman sistem aktivasyonu, araşidonik asit metabolitleri ve genetik duyarlılıkta önemli bir yere sahiptir (35–37).

Enfeksiyona karşı gelişen immün yanıt jenaralize hal aldığında, yaygın hücrel hasar meydana gelebilir ve gelişen bu durum organ disfonksiyonunun öncüsüdür. Hücrel hasarın oluşum mekanizmaları, doku iskemisi (yetersiz oksijen arz talep ilişkisi), sitopatik hasar (proinflamatuvar mediatörler ve/veya diğer inflamasyon ürünleri tarafından doğrudan hücre hasarı) ve değişmiş apoptozis hızı (programlanmış hücre ölümü) olarak sıralanabilir. Sepsiste meydana gelen hücrel hasar, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörlerin salınımının eşlik etmesiyle, sıklıkla organ disfonksiyonuna ilerler. Sepsis neredeyse tüm organ sistemlerini etkiler. En sık etkilenen organ böbreklerdir.

2.5. Tanı, Değerlendirme ve Yönetim

Sepsis yönetiminde öncelik hava yolunun güvence altına alınması, hipokseminin düzeltilmesi, sıvı ve antibiyoterapinin erken uygulanması için venöz erişimin sağlanması ve eş zamanlı olarak ilk incelemelerin (ilk kısa öykü ve hızlı muayenenin yanı sıra laboratuvar tetkikleri, mikrobiyolojik kültürler ve görüntüleme çalışmaları) yapılmasını içerir (38). Standart bir sepsis tanı yöntemi bulunmamaktadır. Sepsiste diagnostik, prognostik ve tedavi monitörizasyonu ile ilgili birçok biyo-belirteç üzerine çalışılmıştır. Ancak bu belirteçlerden hiçbirisi sepsis tanısında tek başına kullanım için yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir (39).

Sepsis hayatı tehdit eden medikal bir acil olduğu için bir saatlik bundle uygulanmalıdır. Kültürler alınmalı, laktat ölçülmeli, antibiyoterapi verilmeli ve hipoperfüzyonu olan hastalarda başlangıç resüsitasyonu olarak 30 ml/kg sıvı verilmelidir. İleri sıvı tedavisi için stroke volüm variability, pulse pressure variability ve pleth variability indeks (PVI) gibi dinamik testler ile sıvı yanıtılılığı değerlendirilmelidir.

Pleth variability indeksi (PVI) ve perfüzyon indeksi (PI), sıvı yanıtını değerlendiren periferik nabız oksimetre sinyalinden türetilmiş endekslerdir. Ölçüm, sıradan nabız oksimetre probuna benzeyen, kullanımı kolay, parmak, alın veya kulağa yerleştirilebilen bir sensör ile yapılır. PI, dijital kan akımı değişikliklerinin tespitinde basit ve güvenilir bir ölçümdür. PI hesaplaması, kızılötesi pulsatil sinyal, pulsatil olmayan kızılötesi sinyale karşı indekslenir ve nabız oksimetre dalga formunun genliğini yansıtan bir yüzde olarak ifade edilir (40).

Pleth variability indeksi (Masimo, Irvine, CA), solunum döngüsü sırasında PI'daki dinamik değişimin ölçümlerine dayanan, hastanın volüm durumu hakkında bilgi veren yeni bir algoritmadır. PVI, sıvı tedavisi monitörizasyonunda, sıvıya yanıtıllığı gösteren hemodinamik parametredir. PVI'da %14'lük bir eşik değeri, $PVI > \%14$ sıvı tedavisine iyi bir duyarlılık ve özgüllük ile yanıt verenler ve $PVI < \%14$ iyi yanıt vermeyenler arasında ayırım yapılmasına olanak tanır (41).

Son çalışmalarda, PVI'nın, hem yoğun bakım ünitesinde hem de intraoperatif mekanik olarak ventile edilen hipoperfüze hastalarda sıvı yanıtını yeterli düzeyde öngördüğü gösterilmiştir. Dezavantajları, PI ile ilişkili birçok faktörden etkilenmesidir. Pletismografik dalga biçiminden türetilen başka algoritmalarda olduğu gibi PVI'da vazomotor tonusla ilişkilidir (42). Düşük perfüzyon indeksi, düşük kardiyak debi, vazopressör ilaçlara bağlı periferik vazokonstriksiyon, cerrahi stres, hipotermi, periferik damarsal hastalıklar PVI'nın hedefe yönelik sıvı tedavisine klavuzluk etme kabiliyetini sınırlamaktadır.

Pleth variability indeksi sedatize, mekanik ventilasyon (MV) tedavisi alan, normal sinüs ritimli, kalp ve akciğer fonksiyon bozukluğu olmayan erişkin hastaların sıvı yanıtıllığında güvenililir değerlerler sağlamaktadır. Ancak PVI'nın spontan soluyan, aritmisi olan, YBÜ'de yüksek doz vazopressör destek tedavisi nedeniyle PI değeri düşük olan, kalp yetmezliği olan ve yeterli tidal volüm sağlanamayan hastalarda, güvenilirliliği azalmaktadır.

2.6. Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı, GFR'de bir düşüş, serum kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin ve diğer metabolik atık ürünlerin vücutta tutulması, hücre dışı hacim ve elektrolitlerin düzensizliği ile sonuçlanan ani böbrek fonksiyon kaybı olarak tanımlanır.

Akut böbrek hasarı kavramı, büyük ölçüde akut böbrek yetmezliğinin yerini almıştır ve böbrek fonksiyonunda aşık organ yetmezliği ile sonuçlanmayan kayıpların klinik önemi ve artan morbidite ve mortalite ile ilişkisi vurgulanmıştır.

Akut böbrek hasarı geleneksel olarak prerenal, renal (intrinsik) veya postrenal (obstrüktif) olarak sınıflandırılır.

Prerenal ABH en sık görülen ABH tipidir ve vakaların %55-60'ını oluşturur. Prerenal ABH'ye bağlı böbrek fonksiyonunda azalma; seçici renal iskemi varlığında veya renal iskemi, doku perfüzyonunda genel azalmanın bir parçası olan renal hipoperfüzyon ve iskemi sonucu gelişir (43).

Sistemik hipoperfüzyonun, başlangıçta basınçta veya gerilmede meydana gelen değişikliklere yanıt veren kardiyak ve arteriyel reseptörler tarafından algılanması neticesinde vazoaaktif ajanlar (norepinefrin ve anjiyotensin II) ve vazopresinin salınması, intravasküler hacim ve kan basıncını normalleştirerek, beyne ve kalbe perfüzyonu koruyan; ancak arteriolar vazokonstriksiyonun esas olarak renal, splanknik ve kas-iskelet dolaşım sistemlerinde meydana gelmesi nedeniyle böbrek perfüzyonunu azaltan ve sonuç olarak GFR'yi azaltan, uygun sistemik yanıtlar neticesinde ABH meydana gelir (44).

Böbrek perfüzyonu azalmış hastalarda, GFR'yi sürdürmeye çalışan birkaç renal kompensatuar mekanizma vardır. Bunlar; intrarenal vazodilatör prostaglandinlerin artması, intrarenal anjiyotensin II'nin efferent arteriyolde daha fazla olmak üzere hem afferent hem de efferent arteriyole vazokonstrüktif etkisi ve miyojenik otoregülasyondur.

Intrinsik ABH, renal parankimal hasar sonucu meydana gelen ABH tipidir. Etkilenen böbreğin glomerüler, tübüler, interstisyel ve vasküler olmak üzere anatomik tutulumuna göre katagorize edilir. Tübüler tutulum intrinsik ABH'nin en sık görülen şekli olup (%80-90), en yaygın etiyoloji uzamış renal hipoperfüzyona bağlı gelişen iskemik Akut Tübüler Nekrozdur (ATN). Hastanede yatan hastalarda, iskemi ve toksinler nedeni ile meydana gelen ATN, en sık görülen ABH tipidir. Bununla birlikte, yoğun bakım ünitelerinde, intrinsik ABH, böbrek hasarının şiddetini artırabilen eşzamanlı iskemik, nefrotoksik ve septik hastalıkların etkisiyle sıklıkla multifaktöriyel olarak meydana gelir.

Postrenal ABH, üriner trakt obstrüksiyonu nedeniyle idrar akışının engellenmesi neticesinde meydana gelir. Üriner trakt obstrüksiyonu, üst (böbrek pelvisi, üreter) ve alt idrar yolunun (mesane, prostat, üretra) herhangi bir yerinde oluşabilir. Postrenal ABH’de en sık görülen etyoloji mesane boynunun fonksiyonel veya yapısal obstrüksiyonudur. Postrenal ABH’nin erken teşhis ve tedavisi böbrek fonksiyonunun hızla düzeltilmesi için kritik öneme sahiptir. Tedavi edilmemiş postrenal ABH, idrar yolu enfeksiyonu, sepsis ve son dönem böbrek hastalığı riskini artırır.

2.7. Sepsis İlişkili ABH

Sepsis, yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen kritik hastalarda meydana gelen ABH’nin ana nedenlerinden biridir. Genel olarak Sİ-ABH, hastaların sepsis için; sepsis-3, ABH için; KDIGO konsensüs kriterlerini karşılaması ile karakterizedir (45,46). Sepsis, ABH vakalarının >%50 ile ilişkili olabilir ve sepsis hastalarının >%60’ı ABH yaşayabilir (45,47). Hipovolemi veya nefrotoksik tedavilere maruz kalma gibi sepsis ve ABH’nin bağımsız risk faktörleri veya klinik sonuçları, bu kavramlar arasındaki ilişkiyi karmaşıklarlaştırır (48,49). YBÜ’deki hastalarda ABH görülme oranı yaklaşık %35-65’dir (1,2). YBÜ’de Sİ-ABH insidansı, sepsisin ciddiyetine ve kullanılan ABH kriterlerine bağlı olarak %13-78 arasında değişmektedir (1,47). Tıptaki tüm ilerlemelere rağmen Sİ-ABH’de daha belirgin olmak üzere ABH morbidite, mortalite ve taburculuk sonrası uzun dönem sağkalımı etkilemektedir. Sİ-ABH’nin mortalitesi altta yatan organ hasarının ciddiyetine göre %20,9 ile %56,8 arasında değişmektedir (2).

Sİ-ABH önemli ölçüde yüksek mortalite oranlarına sahip olduğundan, erken teşhis edilmesi ve uygun tedavinin hızlı bir şekilde başlanması gerekir. Ancak Sİ-ABH hakkında tam bir fikirbirliği sağlanamamış olması, tanı konulmasını ve tedavinin başlamasını geciktirir (47,50).

ABH’nin diğer etiyolojilerinden farklı, içiçe geçmiş kompleks ve multifaktöriyeldir. Patofizyolojinin temelini mikrosirkülasyon değişiklikleri oluşturmakla birlikte endotel disfonksiyonu, inflamasyon, pıhtılaşma bozukluğu ve yaralanmaya karşı adaptif hücre yanıtlarını içerir.

Ayrıca bazı gözlemsel veriler, sepsis ve ABH arasında iki yönlü bir ilişki olduğunu, ABH’nin sadece sepsisin seyrini kötüleştirmedigini aynı zamanda hastaları artan sepsis riskine yatkın hale getirebildiğini göstermektedir (51).

Fizyolojik verilere dayanan klinik çalışmalar ve son zamanlarda yapılan otopsi raporlarında, Sİ-ABH'nin, renal vazodilatasyon ve normal ya da artmış renal kan akımı (RKA) varlığında apikal tübüler epitelyal hücre vakuolizasyonu, yamalı ve heterojen tübüler hücre hasarı ile karakterize, nekroz ve apopitozisin belirgin olmadığı hücre hasarı ile karakterize edilmiştir (52–54). Bu histolojik değişiklikler fenotipe GFR'de dramatik azalma olarak yansır.

“Tehlike” sinyali: mikrovasküler disfonksiyon ile amplifikasyon ve tübüler epitel hücre üzerindeki etkisi

Sepsis sırasında salınan çeşitli proinflamatuvar/anti-inflamatuvar sitokinler enfeksiyona karşı savaşırken organ hasarına katkıda bulunabilir (55–57). Sepsis sırasında patojenlerden ve aktive bağışıklık hücrelerinden salınan mediatörler, glomerulustan filtrelenerek ya da peritübüler mikrosirkülasyon yoluyla renal tübüler epitel hücrelerine ulaşır ve TLR-4 bağımlı yollar aracılığıyla etkilerini gösterirler (58–60).

Sİ-ABH Mikrovasküler disfonksiyon

Sepsis ilişkili Akut Böbrek hasarı gelişiminde ne sürülen geleneksel paradigma; sepsis başta olmak üzere ABH ile ilişkili en sık etyolojilerin hepsinin şok/hemodinamik değişikliklerle ilişkili olarak iskemi ile sonuçlanmasıdır (45). Yenilikçi paradigmalar; Sİ-ABH'nin, global veya bölgesel hipoperfüzyon belirtilerinin yokluğunda ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (52,55,61).

Sepsis, vücuttaki makrovasküler sirkülasyonda olduğu gibi mikrovasküler sirkülasyonda da derin bir değişikliğe neden olur ve azalmış periferik vasküler direnç, doku kan akışının kötü dağılımı ve mikrodolaşım perfüzyonunun düzensizliği ile karakterizedir (62,63). Sonuç olarak bölgesel kan akımı dağılımında heterojenite, RKA'da azalma ve renal vasküler dirençte artma gerçekleşir (64).

Nitrik oksit (NO), Sİ-ABH'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar (65). Sepsis sırasında, global NO retimi artar. Ancak indüklenebilir NO sentaz enzimi (iNOS), farklı bölgesel NO konsantrasyonları ile sonuçlanan heterojen bir ekspresyona neden olur (66). Bu durumda şant, hipoksi ve lokal reaktif nitrojen türlerine bağlı tübüler hasar meydana gelir (67).

Sinyalin amplifikasyonu: yavaş akış ve tübüler oksidatif stres arasındaki ilişki

Sepsis kaynaklı mikrovasküler disfonksiyon, inflamatuvar sinyalin amplifikasyonunda yavaş peritübüler akış alanları üretir. Bu da peritübüler kılcak damarlarda, uzun süreli lökosit geçişine, lökositlerden salınan sitokinlere daha fazla maruziyet ve daha fazla inflamasyon ile böbrek dendritik ve tübül epitel hücrelerinde oksidatif stres, vakuolizasyon ve mikrovasküler disfonksiyona neden olur. Sonuç olarak ortaya çıkan hipoksi tübüler hasara, adaptif bir yanıtla inflamasyon ve oksidatif strese katkıda bulunur (58,68).

Mitokondride hücre döngüsünün durmasını sağlayan tübüler hücrelerin adaptif yanıtı, hipoksi ve inflamasyona maruz kalan hücrelerin apoptoz veya nekroz ile sonuçlanabilecek sürecini sınırlandırır (69–71). Mitokondri metabolik adaptif yanıtta üç anahtar süreç olan *enerji tüketiminin yeniden önceliklendirilmesi, mitofaji ve hücre döngüsünün durmasını* yöneterek önemli rol oynar.

SI-ABH GFR Kontrolü

Sepsis sırasında RKA korunurken GFR'nin azalmasını açıklayan başlıca mekanizmalar, efferent arteriyolün vazodilatasyonu ile afferent arteriyolün eş zamanlı vazokonstriksiyonu, afferent arteriolün vazokonstriksiyonu ve tübüloglomerüler geri beslemedir (72,73). Önemli olarak, GFR'nin azalmasını açıklayan bu mekanizmalar yukarıda tartışılan tübüler hücre fonksiyonundaki adaptif değişiklikler ile tamamen uyumludur.

2.8. ABH'da Tanı ve Evreleme

ABH, geleneksel olarak serum kreatinin düzeyinin başlangıca göre yükselmesi ve/veya idrar çıkışında azalma ile kendini gösteren glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma ile tanımlanır.

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan ABH tanımı, sırayla geliştirilmiş belirli kriterlere dayanmaktadır. Kanıta dayalı tıpla birlikte 2012 yılında yapılan KDIGO tanımı ve evreleme sistemi en yeni ve en fazla tercih edilen tanımdır (74). KDIGO, 2004 yılında yayınlanan RIFLE kriterleri (Risk, Hasar, Yetmezlik, Böbrek fonksiyon kaybı ve Son dönem böbrek hastalığı) (75) ve 2007 yılında yayınlanan; Acute Kidney Injury Network (AKIN) kriterlerinde yapılan bir takım modifikasyonlar neticesinde geliştirmiştir.

Tablo 2.3. RIFLE, AKIN ve KDIGO yönergeleri ABH tanı ve evreleme kriterleri

	RIFLE	AKIN	KDIGO
Tanı Kriterleri		48 saat içinde serum kreatinininde ≥ 0.3 mg/dL veya $\geq 50\%$ artış VEYA >6 saat boyunca < 0.5 mL/kg/saat idrar çıkışı	Serum kreatinininde 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dL artış olması veya 7 gün içinde 1,5 kat veya $\geq 50\%$ artış olması VEYA >6 saat boyunca < 0.5 mL/kg/saat idrar çıkışı
Evreleme Kriterleri			
Risk (RIFLE) veya 1. aşama (AKIN/KDIGO)	Serum kreatinininde başlangıç değerinin 1.5 katına kadar artış VEYA 6 ila 12 saat boyunca < 0.5 mL/kg/saat idrar çıkışı VEYA %25-50 GFR azalması	Serum kreatinininde $\geq 0,3$ mg/dL veya %150- 200 (1.5- 2 kat) bazal artış VEYA 6 ila 12 saat boyunca < 0.5 mL/kg/saat idrar çıkışı	Serum kreatinininde $\geq 0,3$ mg/dL (≥ 26.5 mikromol/L) artış veya başlangıç değerinin 1,5 ila 1,9 katı artış VEYA 6 ila 12 saat boyunca < 0.5 mL/kg/saat idrar çıkışı
Yaralanma (RIFLE) veya 2. aşama (AKIN/KDIGO)	Serum kreatinininde başlangıç seviyesinin 2 katına kadar artış VEYA 12 ila 24 saat boyunca < 0.5 mL/kg/saat idrar çıkışı VEYA %50-75 GFR azalması	Serum kreatinininde %200-300 (2-3kat) bazal artış, VEYA 12 ila 24 saat boyunca < 0.5 mL/kg/saat idrar çıkışı	Serum kreatinininde başlangıç değerinin 2,0 ila 2,9 katı artış VEYA 12 ila 24 saat boyunca < 0.5 mL/kg/saat idrar çıkışı
Hasar (RIFLE) veya 3. Aşama (AKIN/KDIGO)	Serum kreatinininde başlangıç seviyesinin 3 katına kadar artış VEYA Serum kreatinininde > 0.5 mg/dL ila > 4.0 mg/dL artış VEYA >24 saat süreyle < 0.3 mL/kg/saat idrar çıkışı veya >12 saat süreyle anüri VEYA Böbrek replasman tedavisinin başlatılması VEYA > %75 GFR azalması	Serum kreatinin değeri > 4.0 mg/dL (iken ≥ 0.5 mg/dL artış) VEYA Serum kreatinininde %300 (> 3 kat) bazal artış VEYA >24 saat süreyle < 0.3 mL/kg/saat idrar çıkışı veya >12 saat süreyle anüri VEYA Böbrek replasman tedavisinin başlatılması	Serum kreatinininde başlangıç değerinin ≥ 3 katına kadar artış VEYA Serum kreatinin değeri ≥ 4.0 mg/dL (≥ 353.6 mikromol/L) iken (≥ 0.5 mg/dL ani artış) VEYA Böbrek replasman tedavisinin başlatılması VEYA ≥ 24 saat süreyle < 0.3 mL/kg/saat idrar çıkışı veya ≥ 12 saat süreyle anüri VEYA Böbrek replasman tedavisinin başlatılması VEYA <18yaş hastalarda, (eGFR)'de < 35 mL/dak/1.73m ² 'ye düşüş
Kayıp (RIFLE)	> 4 hafta boyunca böbrek replasman tedavisi ihtiyacı		

KDIGO kriterlerine göre ABH tanısı serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkışındaki değişikliklere dayanmaktadır. Ayrıca kan üre nitrojeni, fraksiyonel sodyum atılımı ve

idrar biyokimyası, idrar mikroskopisi gibi diğer labaratuvar testleri ve bir takım görüntüleme yöntemleri (renal manyetik rezonans, renal ultrasonografi (USG), renal bilgisayarlı tomografi, üriner sistem direk grafisi vb) ABH'nin kapsamını ve altta yatan nedenini belirlemede klinisyenlere rehberlik etmek için kullanılmaktadır. Hastalar genellikle ABH'nin ileri aşamalarına kadar asemptomatik seyrederler ve hastalığın geleneksel tanı yöntemleriyle erken teşhis edilememesi tedavi sürecinde başarısızlığın önemli nedenlerinden biridir (76).

Diyaliz gerektiren ABH'li hastaların prognozu son 50 yılda değişmemiştir ve ekstrakorporeal renal replasman tekniklerindeki gelişmelere rağmen kısa ve uzun dönem mortalite oranları hala %40 ile %80 arasında değişmektedir. ABH son derece zararlı sonuçlarla ilişkili olmasına rağmen, hastanede yatan hastalarda %43'e varan oranlarda ABH'nin tanısı gecikmektedir (77). Sorunun büyüklüğü ve tanıdaki bilinen gecikmeler göz önüne alındığında, ABH'nin erken tespiti, prognozu potansiyel olarak etkileyebilecek önlemlerin zamanında alınması için çok önemlidir.

KDIGO kriterlerinde bir takım sınırlamalar vardır (78,79). Bu sınırlamalar, yalnızca kreatinin veya idrar çıkışındaki değişikliklere dayanan eski kriterler (RIFLE ve AKIN) için de geçerlidir.

- Birçok etiyoloji ABH'ye neden olur. Kriterlerin ABH'ye neden olan çoklu etiyolojiler arasında ayrım yapmaması önemli bir kusurdur. ABH'yi tek bir hastalık olarak tedavi etmek, özellikle prerenal ABH ve ATN birlikte gruplandırmak yanlıştır. Bu nedenle KDIGO kılavuzları, ABH'nin nedenini belirlemek için ABH'li hastaların hızlı bir şekilde değerlendirilmesini önermektedir (74). ABH'nin geri döndürülebilir nedenleri özel müdahaleler gerektirdiğinden, bu tür bir değerlendirme hasta bakımı için kritiktir. Ayrıca, ABH'nin farklı nedenleri, ABH kriterlerini kullanan çalışmalarda her zaman ele alınmayan farklı uzun vadeli sonuçlar ve prognozlarla ilişkilidir. Son olarak, araştırma perspektifinden bakıldığında, terapötik müdahalelerin geliştirilmesi için bu kriterlere etiyolojik veya anatomik tanıların eklenmesi gerekmektedir (78).
- Akut böbrek hasarını tanımlamak için idrar çıkışının kullanılması, bir diğer önemli konudur. KDIGO kriterleri, ABH'yi tanımlamak veya evrelemek için serum kreatinin veya idrar çıkışındaki değişimi kullanır. Bununla birlikte,

ABH'yi tanımlamak veya evrelemek için idrar çıkışının kullanılması sağlam kanıtlara dayanmamaktadır. Serum kreatinin ve idrar çıkışı kriterlerini karşılaştıran RIFLE sınıflandırması, serum kreatinin kriterleri YBÜ mortalitesinin güçlü belirleyicileri iken, idrar çıkışı kriterleri mortaliteyi bağımsız olarak öngörmemektedir (80). Kısa süreli oligüri, sadece yetersiz hacim resüsitasyonunu yansıtır olabilir (81). Ancak diğer çalışmalar, idrar çıkışının mortaliteyi öngördüğünü öne sürmüştür (82) ve hatta bir çalışma idrar çıkışının ABH için serum kreatinininden daha duyarlı bir belirteç olabileceğini öne sürmektedir (82,83). Başka bir çalışma ise, hem serum kreatinin hem de idrar çıkışı kriterleri birlikte kullanıldığında, mortalite veya böbrek replasman tedavisi risklerini saptama ihtimalinin en yüksek olduğunu ileri sürmektedir (84). Bununla birlikte, kriterler hem kreatinin hem de idrar çıkışını içerse de, pratikte idrar çıkışı; veri toplanmasıyla alakalı zorluklar, diüretiklerin sık kullanımı ve kalıcı üriner kateterlerle ilgili sorunlar (örn. kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonunu önlemek için idrar kateterinin erken çıkarılması, kateter tıkanması, şu anda kullanılan cihazlarla idrar çıkışı verilerinin otomatik olarak toplanma yeteneğinin olmaması) nedeniyle genellikle çalışmalardan çıkarılmaktadır (79). Bu sorun çözülene kadar, Akut Diyaliz Kalite Girişimi (ADQI) grubunda önerildiği ve KDIGO tarafından onaylandığı gibi, en elverişli kriterlerin kullanılması mantıklıdır (74,75).

- ABH'nin bir belirteci olarak kullanılan kreatinin; hastanın yaşına, cinsiyetine, kas kitlesine göre değişmektedir ve dinamik bir durumda glomerüler filtrasyon hızı ile zayıf korelasyonu, üretimi, salgılanması ve böbrek dışı atılımındaki değişiklikler dahil olmak üzere çok sayıda sınırlamaya sahiptir (85,86). ABH için bazal kreatinin belirlenmesi diğer önemli bir sınırlamadır. ABH ile başvuran ancak serum kreatinin başlangıç düzeyi ölçümü olmayan hastalarda serum kreatinin değişikliğini hesaplamak mümkün değildir. RIFLE kriterleri başlangıçta, temel glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 75 mL/dk/1.73 m² olduğu varsayılarak, dört değişkenli 'Modification of Diet in Renal Disease' denklemi kullanılarak tahmini başlangıç serum kreatinin konsantrasyonunun geri hesaplanmasını önermişti

(75). Ancak, bu yaklaşımın önemli ölçüde yanlış sınıflandırmaya yol açtığı gösterilmiştir ve kullanılmamalıdır (79).

Avrupa Böbrek En İyi Uygulaması (ERBP) grubu, geçmiş değerleri (yani, akut hastalıktan önce) veya varsayılan 75 mL/dk/1.73 m²'lik başlangıç GFR'sine dayalı hesaplanmış bir değeri kullanmak yerine, temel olarak ilk belgelenmiş en düşük serum kreatinininin düzeyinin kullanılmasını tavsiye etti (79). Bununla birlikte, ABH'nin başlangıcı hastaneye yatıştan önce meydana geldiyse, başlangıçtaki hastane kreatinin değeri, hastanın olağan başlangıç değerinin üzerine zaten yükselmiş olabilir. Ayrıca akut hastalık durumunda kreatinin üretimi de azalabilir, bu da kabul serum kreatinininde değerinde yapay bir düşüşe yol açabilir (87). Hacim aşırı yüklenmesinin sonucu olarak kreatinin dağılım hacmindeki değişiklikler de başlangıç kreatinin değerlerini düşürebilir ve ABH sırasında kreatinin konsantrasyonundaki artışı köreltebilir. Bazı uzmanlar, hastaneye yatıştan 7 ile 365 gün öncesine kadar ölçülen ortalama kreatinin değerlerinin gerçek temel kreatinin değerine en yakın olduğunu öne sürmüşlerdir (88). Bazal bir kreatinin mevcut olduğunda bile, ABH tanısı için serum kreatininindeki küçük değişikliklere güvenmek, özellikle başlangıç serum kreatinin değeri ≥ 1.5 mg/dL olan hastalarda yüksek oranda yanlış tanı ile ilişkilendirilebilir (89). En önemlisi, kreatinin gerçek zamanlı bir biyobelirteç değildir ve seviyeleri böbrek fonksiyonu tehlikeye girene kadar yükselmeyebilir, bu da terapötik pencerenin kaçırılmasına neden olabilir.

Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI) çalışma grubu tarafından dile getirilen daha küresel bir endişe, serum kreatinin gibi bir biyobelirteç veya idrar çıkışı gibi bir değişkene dayalı bir tanımın kullanılmasının, nefroloji konsültasyonlarının sayısında belirgin bir artışa neden olabileceğidir; bu da hastaya belirgin fayda sağlamayacaktır (81). KDOQI çalışma grubu tarafından belirtildiği gibi, ABH tanısının klinik önemini belirlemek için sağduyu gereklidir (90).

2.8.1. Yeni Biyobelirteçler

ABH olan hastaların sonuçlarını iyileştirmek için, erken tanıyı kolaylaştıran, etkili profilaktik ve terapötik önlemleri hızlandıran gerçek zamanlı biyobelirteçler tanımlanmalıdır. Bu nedenle, Amerikan Nefroloji Derneği, ABH ilişkili yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasını ve standardizasyonunu birinci öncelik olarak belirlemiştir. Bu tür biyobelirteçlerle ilgili yapılan birçok deneysel ve klinik çalışma mevcut olup bazıları kanda, bazıları idrarda, bazıları her ikisinde de çalışılmıştır. Bu

biyobelirteçler; anatomik köken, fizyolojik fonksiyonları, salınım zamanları, kinetik ve dağılımları açısından birtakım farklılıklar gösterirler. Bazı biyobelirteçler ABH' yi daha erken teşhis etmenin yanı sıra böbrek hasarının sebebi, süresi, ciddiyeti ve tedaviye yanıtı, akut hasarın başlangıcından, iyileşmeye kadar ABH'nin patofizyolojik sürecinin farklı evreleri hakkında bilgi verebilir (91) (Tablo2.4).

Tablo 2.4. ABH tanısında biyobelirteçler

Biyobelirteç	Etki Alanı
Serum sistatin- C (Cys-C)	Glomerüler filtrasyonu
Albuminüri ve proteinüri	Glomerüler bütünlüğü
İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-7 (IGFBP-7)	Tübüler stresi
Doku inhibitörü metaloproteinaz-2 (TIMP-2)	
Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL), Böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1), N-asetil-β-D glukozaminidaz (NAG), Karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein(L-FABP)	Tübüler hasarı
İnterlökin-18	Böbrekte iskemi ve inflamasyonu

Bu yeni biyobelirteçler, böbrek fonksiyonunda meydana gelen minimal değişikliklerin, henüz hastalar semptomatik olmadan ve serum kreatinin düzeyleri yükselmeden önce yani subklinik ABH'nin tespit edilmesine imkan sağlamaktadır. Klinik bulgular ortaya çıkmadan önce ABH'yi öngörebilme yeteneği uygun profilaktik tedbirlerin uygulanmasını kolaylaştırabilir aynı zamanda hedef tedaviye kılavuzluk etme ve hastalığın prognozunun takibi açısından da fayda sağlayabilir (92).

NGAL

Siderokalin veya lipokalin-2 olarak da adlandırılan NGAL, başlangıçta insan nötrofillerinde tanımlanan lipokalin süper ailesinin proteaza dirençli, 25-kDa polipeptididir (93). İnsan böbrek tübülleri, trakea, akciğer, mide, meme, prostat ve kolon dahil olmak üzere çeşitli doku epitellerinden eser seviyelerde salınır (94). İskemi, toksisite, oksidatif stres, malignite gibi stres durumlarında organellerden salımı artar; hücrel ve periselüler kararsız demiri temizleyerek doğal siderafor görevi görür. Mevcut katalitik demirin azaltılması bakteri üremesini engeller ve organ hasarı sırasında oksidatif stresi azaltır (95). Hayvan modeli genom çalışmalarında, NGAL'in böbrekte

meydana gelen iskemik ve toksik hasar sonrası, maksimal olarak indüklenen genlerden biri olduğu ve renal tübüler hücrelerden eksprese edildiği bildirilmiştir. Birçok hayvan modelinde, ABH gelişiminden kısa bir süre sonra serum ve idrarda tespit edilebildiği gösterilmiş ve erken bir biyobelirteç olarak kullanılması önerilmiştir (96).

Tanı testlerinin performansının değerlendirilmesi ve kıyaslanması için en yaygın kullanılan yöntem, ROC eğrisidir. Bir biyobelirtecın performansı, genellikle eğri altında kalan alan (AUC) ROC değeri ile ifade edilmektedir. Biyobelirteçler için AUC-ROC değeri 0.75' ten büyük ise iyi bir ayırmacı ve AUC-ROC değeri 0.90' dan daha büyük ise mükemmel bir ayırmacı özelliği var demektir (97). ABH biyobelirteci olarak idrar ve serum NGAL tayininin tanısal ve prognostik önemini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur (3–7). NGAL böbrek hasarının şiddeti ve süresi ile orantılı olarak yükselir. Böbrek hasarından 1-3 saat sonra ve kreatinin artışından 36-72 saat önce, idrar veya plazmadan elde edilir ve hızlı bir şekilde analiz edilebilir. Yakın zamanda iki bin beş yüzden fazla hastanın verilerinin derlendiği kapsamlı bir meta-analizde, serum ve idrar NGAL düzeylerinin, ABH için sadece bir erken tanı aracı olmadığını, aynı zamanda renal replasman tedavi ihtiyacı, ABH'nin prognozunu etkileyecek klinik sonuçları ve mortaliteyi öngördüğü vurgulanmıştır (98).

2.8.2. Doppler USG ile RRI Ölçümü

Doppler ultrasonografi, günümüzde kritik hastalar için bir tarama aracı olarak daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Kardiyak arrest, majör operasyonlar, travma ve şok gibi klinik durumlarda, hastaların kardiyak, akciğer ve abdominal ultrasonografi performanslarının değerlendirilmesi standart bir klinik uygulama haline gelmesine rağmen, bu taramaya kolayca dahil edilebilecek olan renal doppler ultrasonografi ile böbrek perfüzyonunun değerlendirilmesi henüz yaygın bir uygulama değildir. ABH patofizyolojisindeki önemli mekanizmalardan biri, mikrodamarların intrarenal vazokonstriksiyonu ve endotel hasarıdır ve bu da iskemiye daha da kötüleştiren makro ve mikrovasküler kan akışının bozulmasına yol açar (99). Renal Doppler USG, intrarenal arkuat veya interlobar arterlerin kan akış profilindeki değişiklikleri yansıtan bir sonografik indeks olan RRI'yi ölçebilir. RRI, maksimum sistolik kan akışına göre böbrek damarlarındaki diyastol sonu kan akışındaki azalma yüzdesini ifade eden ve $(\text{tepe sistolik hız} - \text{diyastol sonu hız}) / \text{sistolik tepe noktası hız}$ denkleminde türetilen bir ölçüdür (12,100,101). RRI, Doppler USG aracılığıyla hayati organların fonksiyonunu değerlendiren uygulamanın rutin bir parçası haline gelebilir.

İlk kez 1974'te Doppler hız dalga formlarının değerlendirilmesinde kullanılan "direnç İndeksi" Pourcelot tarafından tanımlanmıştır (102). Barozzi ve ark. (103), RRI'yi ölçerek renal perfüzyonu değerlendirmişlerdir. Son yıllarda RRI, ABH için prediktif bir parametre olarak, çeşitli klinik çalışmalarda incelenmiştir (8,9). Geçici ABH'yi, kalıcı ABH'den ayırt etmek, doğru ve yeterli terapötik müdahaleyi uygulayabilmek için çok değerlidir. Schnell ve ark. (104) şiddetli sepsis veya çoklu travması olan 58 hastanın RRI ile serum ve idrar sistatin C parametrelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, şiddetli ABH'yi öngören tek parametrenin RRI olduğunu bulmuşlardır. Ninet ve ark. (12), ABH tersinirliğinde RRI'nin performansını değerlendirirken, daha yüksek RRI ile kalıcı ABH arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Renberg ve ark. (105) ilk kez COVID-19 hastalarında RRI ölçümünün yararlılığını bildirmişlerdir ve ABH olan hastaların, ABH olmayan hastalara kıyasla RRI değerinin daha yüksek olduğunu ayrıca, oligürik hastaların RRI değerinin, oligürik olmayan hastalardan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, son zamanlarda, böbrekleri etkileyen çeşitli klinik durumlarda tanısallık ve prognostik içgörü kazandırmak için yoğun bir şekilde çalışılmıştır.

ABH riski taşıyan hastalarda anlık renal perfüzyonu değerlendirmek için RRI'nin rutin olarak kullanılması, klinisyenleri, renal perfüzyonun yeniden sağlanması ve akut tübüler nekrozu hafifletmek için önleyici tedavilerin başlatılması gibi renal koruyucu önlemleri en üst düzeye çıkarmaya teşvik edebilir (8). Ayrıca, RRI böbrek fonksiyon bozukluğunun ciddiyeti ile ilişkilidir. Terapötik stratejisi, serum kreatinindeki artış veya sürekli oligüri gibi gecikmiş kriterlere dayanan ABH'ye karşı hızlı bir yanıt almak mümkün olmamaktadır. Bu nedenle, ABH'nin erken saptanmasına izin veren bir belirtecin geliştirilmesi, geçici ABH'li hastalarda kalıcı ABH gelişmesinin önlemesine yardımcı olabilir (74). Ayrıca RRI'nin, ABH'nin tersine çevrilebilirliğini öngörme yeteneğinin ötesinde hızlılık, taşınabilirlik, gerçek zamanlı görüntüleme, yüksek fizibilite, kullanım kolaylığı ve tekrarlanabilirlik gibi başka avantajları da vardır (106). Böylece RRI, yatak başında böbrek perfüzyonu hakkında bilgi sağlayarak ABH'nin ciddiyetiyle ilişkili klinik uygulama kararlarını belirlemeye yardımcı rutin bir uygulama haline gelebilir (107).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu araştırma, Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18.05.2021 tarih ve 2021/196 sayılı karar alındıktan sonra başlatılmıştır. Bu prospektif kesitsel çalışmaya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Reanimasyon yoğun bakım ünitesinde yatan, yaşları 18-75 arasında değişen, her iki cinsiyetten, sepsis ve septik şok tanısını sepsis-3 rehberi kriterlerine göre alan 158 hasta dahil edildi. Zayıf abdominal ekojenite, yaş < 18 olması, şoka neden olan diğer durumlar (hipovolemik, kardiyojenik, nörojenik), yaşam beklentisinin 24 saatten kısa olması, gebelik, vazospastik hastalık, intraperitoneal basınç > 15 mm Hg olması, obstruktif böbrek yetmezliği veya şüphesi, aritmi varlığı, renal arter stenozu varlığı, böbrek nakli olmuş hastalar, böbrekte tümör varlığı, diyaliz tedavisi alan hastalar, tek böbrek ve diğer böbrek anormallikleri, koroner arter hastalığı varlığı, akut mezenter iskemisi varlığı, son 48 saattir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibisyonu ve anjiyotensin reseptör blokajı (ARB) yapan ilaçları kullananlar ve GFR < 30 ml/dk/1.73m² olarak tanımlanan şiddetli akut veya kronik böbrek hasarı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların standart monitorizasyonuna (kalp atım hızı, OAB, solunum hızı, periferik oksijen saturasyonu, sıcaklık, idrar çıkışı vb) ilave olarak daha ileri sıvı yönetimi için Masimo Set Rainbow, Radical-7, Pulse CO oksimetre, RDS-7 modeli ile PI ve PVI monitörizasyonu eklendi. Massimo monitörü en az bir solunum döngüsü sırasında 15 saniyelik zaman periyodlarında meydana gelen PI değişikliklerinin ölçümüne dayanan PVI algoritması için ayarlandı. Ekran yenileme süresi 1 saniye idi ve PVI değerleri yaklaşık 120 saniyelik verilerden elde edildi. Ölçümler, sıradan nabız oksimetre probuna benzeyen, parmak, alın veya kulağa yerleştirilebilen bir sensör ile yapıldı. Periferik nabız oksimetre sinyalinden türetilmiş devamlı ve otomatik olarak hesaplanan bu endeks ölçümleri, kararlı bir PVI değerinden sonra kayıt altına alındı. En az 5 dakika boyunca değişmeyen veya en fazla bir nokta için değişen bir değer elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri; cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), ek hastalıkları (örn. hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, malignite) kullandığı ilaçlar (örn. ACE inh, ARB, β -blokörler, insülin, oral

antidiyabetikler, kalsiyum kanal blokörleri, diüretikler), enfeksiyon kaynağı, etken mikroorganizmanın tipi, mekanik ventilasyon tedavisi ihtiyacı, destek tedavisi ihtiyacı, renal replasman tedavisi ihtiyacı, SOFA skoru, APACHE II (Acute Physiology, Assessment and Chronic Health Evaluation 2) skoru ve 28 günlük mortalite kayıt altına alındı.

Çalışmaya alınan hastaların Surviving sepsis 2021 rehberine uygun olarak; kültürleri gönderildi ve antibiyotik, sıvı ve gerekli durumlarda vazopressör tedavileri uygulandı. Hastalar, ABH geliştirip geliştirmemelerine göre gruplandırılmak üzere, günlük olarak hem kreatinin hem de idrar çıkışı kriterleri kullanılarak, KDIGO kılavuzuna göre takip edildi. Sepsis/septik şok tanısı alıp çalışmaya dahil edildikten sonra ki 5 günlük takip sürecimizde hastalar herhangi bir anda KDIGO kriterlerine göre ABH gelişen ve ABH gelişmeyen olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Sepsis ve septik şok tanısı sonrası bir saatlik bundle tedavisi uygulanıp, hemodinamik stabilizasyonu sağlanan hastaların ilk 24 saat içinde ve beşinci günde rutin laboratuvar tetkikleri çalışıldı, doopler tabanlı RRI ölçümleri yapıldı ve serum NGAL düzeyi için kan örnekleri alındı.

Renal rezistif indeks, Transparietal 2-5 MHz curvi-linear problu (Ch5-2 ultrason dönüştürücü, Siemens Healthineers ACUSON NX3) ultrason ile ölçüldü. Ultrasonda böbreğin tam bir görüntüsü elde edildikten sonra intrarenal damarların global organizasyonunu görselleştirmek için renkli doppler uygulandı. Her böbrekte bir arkuat veya interlobar arter lokalize edilerek ve farklı noktalardan ardarda üst, orta ve alt böbrek polü olmak üzere üçer kez doppler ölçümü yapıldı ve böylece her böbrekten toplam 9 RRI değeri elde edildi. Her böbrek polünün medyan değeri kullanılarak, her böbrek için 3 medyan değerinin ortalaması alındı. Ölçüm için her iki böbrek de incelendi. Sağ ve sol böbrek arasındaki RRI değerlerindeki farkın hem sağlıklı hem de kritik hastalarda ihmal edilebilir olduğu gösterildiğinden, her iki veya en erişilebilir tarafta ölçümler yapıldı.

Serum NGAL düzeyi için periferik ven hattından yaklaşık 10 ml kadar alınan kan örnekleri santrifüj cihazında 3500-4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serumlar polipropilen tüplere alınıp analiz gününe kadar -80 °C’de dondurularak muhafaza edildi.

Analiz zamanı -80°C 'de dondurulmuş numunelerin oda ısısında çözünmeleri sağlandı ve homejenizasyon açısından vortekslendi. Human NGAL düzeyleri ticari "enzyme linked immuno sorbent assay" (ELİSA) kiti (BT LAB Bioassay Technology Laboratory) ile İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma laboratuvarında ELISA yöntemi ile Biotek marka SYNERGY H1 model cihazda analiz edildi. Bu prosedüre göre kitin belirlenen antikora kaplı mikroluka kuyucuklarına; 50 µl standart, 50 µl blank ve 40 µl hasta serumları pipetlendi. Hasta serumlarının üzerine 10 µl anti-NGAL antibody eklendi. Daha sonra standart, blank ve numune kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Plakanın üzeri sealer ile kapatılarak 37°C 'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon periyodu sırasında, örnekteki NGAL kuyucuklardaki kaplanmış antikora bağlanmış oldu. İnkübasyon sonrası kuyucuklar boşaltıldı, yıkama solüsyonu ile yıkandı ve kuyucuklara 50 µl Substrat Solution A ve ardından Substrat Solution B eklendi. Plakanın üzeri tekrar sealer ile kapatılarak, karanlıkta 10 dk 37°C 'de inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Numunelerin optik dansitesi mikroluka okuyucuda 450 nm'de okutuldu. Numunelerin konsantrasyonu, oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve sonuçlar ng/mL olarak verildi. Kitin ölçüm aralığı 5-600 ng/mL; sensitivite 2,01 ng/mL, intra-assay CV'si (varyasyon katsayısı) $< \%8$, Inter-Assay CV'si $< \%10$ idi.

Power analiz: RRI değeri baz alınarak 0,1 ortalama farkı ve 0,1 standart sapma değerlerinin 0,05 alfa düzeyi ve $\%97$ güç kurgusuyla yapılan power analizinde grup başına minimum 30 hastanın değerlendirilmesi gerekliliği tespit edilmiştir.

3.2. Veri Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Dunn's test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

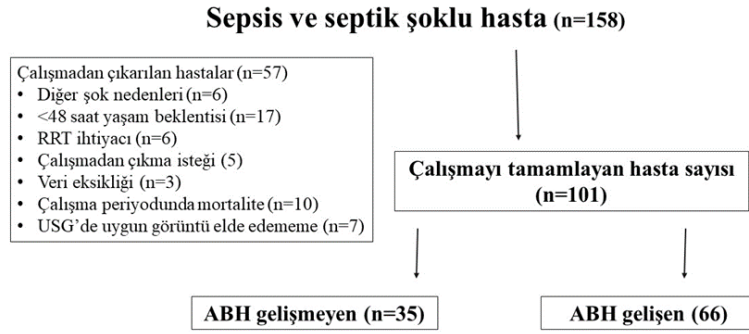
Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton Exact Ki-kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. En uygun kesim noktası (cut-off point) ROC eğrisi analizine dayalı seçildi. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışma yaşları 18 ile 75 arasında değişmekte olan, 32'si (%31,7) kadın ve 69'u (%68,3) erkek olmak üzere toplam 101 hasta ile tamamlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $63,85 \pm 12,50$ yılıdır. Vücut kitle indeksleri 17,78 ile $41,52 \text{ kg/m}^2$ arasında değişmekte olup, ortalaması $25,88 \pm 2,87 \text{ kg/m}^2$ 'dir (Tablo 4.1).

Olguların % 65,3'ünde sepsis tanısı sırasında ya da beş günlük takip sürecinde ABH gelişti. Çalışmanın ilk gününde hastaların % 39,6'sında ABH görülmezken, % 26,7'sinde Evre 1, %17,8'inde Evre 2 ve %15,8'inde Evre 3'tü. Beşinci günde ise hastaların % 47,5'inde ABH görülmezken, % 25,7'sinde Evre 1, % 10,9'unda Evre 2 ve % 15,8'inde Evre 3'tür (Tablo 4.2).



Şekil 4.1. Hasta akış şeması

Demografik veriler karşılaştırıldığında; cinsiyet, ilaç kullanımı ve VKİ ortalamaları açısından ABH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$), yaş ortalaması, eşlik eden hastalık ve malignite mevcudiyetinin ABH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 4.1). APACHE II ve SOFA skorları ABH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$). 28 günlük mortalite oranı ABH gelişenlerde (% 51,5), gelişmeyenlere (% 17,1) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,01$) (Tablo 4.1). Enfeksiyon kaynağı, mikroorganizma tipi, MV destek ihtiyacı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ABH gelişen hastalarda daha fazla vazopressör destek tedavisi kullanıldığı tespit edildi ($p=0,001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

	ABH Gelişmeyen	ABH Gelişenler	
	n (%)	n (%)	p
Cinsiyet (K/E)	13 (%40,6)/ 22 (%31,9)	19 (%59,4)/ 47 (%68,1)	¹ 0,526
Yaş Ort±SS	58,66±17,65	66,61±7,43	³ 0,015*
VKİ Ort±SS	25,90±2,93	25,88±2,86	³ 0,965
SOFA (ilk gün) Ort±SS (medyan)	4,71±1,54 (4)	7,52±2,79 (8)	⁴ 0,001*
SOFA (beşinci gün) Ort±SS (medyan)	4,68±1,60 (4)	7,45±3,19 (7)	⁴ 0,001*
APACHE Ort±SS (medyan)	12,86±5,51 (13)	20,04±7,20 (20)	⁴ 0,001*
Ek hastalık (yok/var)	12 (%57,1)/ 23 (%28,7)	9 (%42,9)/ 57 (%71,3)	¹ 0,030*
Hipertansiyon (yok/var)	22 (%44)/ 13 (%25,5)	28 (%56)/ 38 (%74,5)	¹ 0,081
Diyabet (yok/var)	30 (%38)/ 5 (%22,7)	49 (%62)/ 17 (%77,3)	¹ 0,282
KKY (yok/var)	31 (%36)/ 4 (%26,7)	55 (%64)/ 11 (%73,3)	¹ 0,681
Malignite (yok/var)	31 (%41,3)/ 4 (%15,4)	44 (%58,7)/ 22 (%84,6)	¹ 0,031*
Postoperatif hasta (yok/var)	29 (%31,5)/ 6 (%66,7)	63 (%68,5)/ 3 (%33,3)	² 0,061
Koroner Arter hastalığı (yok/var)	29 (%36,3)/ 6 (%28,6)	51 (%63,7)/ 15 (%71,4)	¹ 0,689
KC hastalığı (yok/var)	35 (%35,7)/ 0 (%0)	63 (%64,3)/ 3 (%100)	² 0,550
İlaç kullanımı (yok/var)	17 (%43,6)/ 18 (%29)	22 (%56,4)/ 44 (%71)	¹ 0,200
Antihipertansifler (yok/var)	23 (%38,3)/ 12 (%29,3)	37 (%61,7)/ 29 (%70,7)	¹ 0,467
Antidiyabetik (yok/var)	31 (%38,3)/ 4 (%20)	50 (%61,7)/ 16 (%80)	¹ 0,202
B-blokörler(yok/var)	30 (%36,1)/ 5 (%27,8)	53 (%63,9)/ 13 (%72,2)	¹ 0,687
Kalsiyum Kanal Blokörleri(yok/var)	31 (%36,9)/ 4 (%23,5)	53 (%63,1)/ 13 (%76,5)	¹ 0,437
Diüretikler (yok/var)	31 (%35,6)/ 4 (%28,6)	56 (%64,4)/ 10 (%71,4)	² 0,766
Antikoagülanlar (yok/var)	26 (%33,8)/ 9 (%37,5)	51 (%66,2)/ 15 (%62,5)	¹ 0,928
Diğer İlaçlar(yok/var)	35 (%35,7)/ 0 (%0)	63 (%64,3)/ 3 (%100)	² 0,550
28 Günlük Mortalite(yok/var)	29 (%82,9)/ 6 (%17,1)	32 (%48,5)/ 34 (%51,5)	¹ 0,002*
Total Mortalite(yok/var)	25 (%71,4)/ 10(%28,6)	26 (%39,4)/ 40 (%60,6)	¹ 0,004*

¹Continuity (yates) düzeltmesi ²Fisher's Exact test ³Student t test ⁴Mann Whitney U test *p<0,05

Tablo 4.2. Enfeksiyon kaynağı, mikroorganizma tipi, MV ve destek tedavisi alımına göre ABH gelişimin değerlendirilmesi

		n	%
Enfeksiyon kaynağı	Yok	12	11,9
	Solunum yolu	60	59,4
	İdrar yolu	22	21,8
	Kan	7	6,9
Mikroorganizma tipi	Yok	14	13,9
	Acinetobakter	31	30,7
	Pseudomonas	8	7,9
	E.Coli	15	14,9
	Klebsiella	11	10,9
	Gram (+) KOK	11	10,9
	Mantar	11	10,9
ABH	ABH Gelişmeyen	35	34,7
	ABH Gelişenler	66	65,3
ABH EVRE (1.gün)	0	40	39,6
	1	27	26,7
	2	18	17,8
	3	16	15,8
ABHH EVRE (3.gün)	0	48	47,5
	1	26	25,7
	2	11	10,9
	3	16	15,8
MV (1.gün)	Yok	36	35,6
	Var	65	64,4
MV (3.gün)	Yok	38	37,6
	Var	63	62,4
Destek tedavisi (1.gün)	Yok	63	62,4
	Düşük doz	31	30,7
	Yüksek doz	7	6,9
Destek tedavisi (3.gün)	Yok	66	65,3
	Düşük doz	27	26,7
	Yüksek doz	8	7,9

¹Fisher Freeman Halton Exact Test ²Continuity (yates) düzeltmesi ³Ki-kare test *p<0,05

ABH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre ilk gün ölçülen NGAL düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p=0,01); beşinci günde ise anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. ABH gelişmeyenlerde dönemler arası karşılaştırmada

farklılık yok iken, ABH gelişenlerde beşinci günde ilk güne göre anlamlı olarak azalma tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 4.3).

ABH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre RRI düzeylerinin her iki dönemde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ($p=0,001$). ABH gelişmeyenlerde dönemler arası karşılaştırmada farklılık yok iken ABH gelişenlerde beşinci günde ilk güne göre anlamlı olarak azalma tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 4.3).

ABH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre ilk gün ölçülen PI düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu ($p=0,01$); beşinci günde ise anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. ABH gelişenlerde dönemler arası karşılaştırmada anlamlı farklılık yok iken ABH gelişmeyenlerde beşinci günde ilk güne göre anlamlı olarak azalma tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 4.3).

ABH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre PVI düzeylerinin her iki dönemde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ($p=0,001$). Her iki grupta dönemler arası karşılaştırmada, beşinci günde ilk güne göre anlamlı olarak azalma tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. ABH gelişimine göre RRI, NGAL, PI ve PVI değerlendirilmesi

		ABH Gelişmeyen	ABH Gelişenler	
		Ort $\pm$ SS (medyan)	Ort $\pm$ SS (medyan)	¹ p
RRI	ilk gün	0,69 $\pm$ 0,05 (0,70)	0,75 $\pm$ 0,03 (0,76)	0,001*
	beşinci gün	0,70 $\pm$ 0,05 (0,71)	0,74 $\pm$ 0,04 (0,74)	0,001*
	² p	0,361	0,030*	
NGAL	ilk gün	58,47 $\pm$ 46,96 (48,9)	92,51 $\pm$ 74,74 (71,17)	0,002*
	beşinci gün	68,01 $\pm$ 46,17 (57,43)	81,94 $\pm$ 68,23 (62,61)	0,359
	² p	0,075	0,015*	
PI	ilk gün	2,23 $\pm$ 1,13 (2,1)	1,7 $\pm$ 0,94 (1,6)	0,018*
	beşinci gün	2,13 $\pm$ 1,42 (1,8)	1,7 $\pm$ 0,84 (1,8)	0,172
	² p	0,025*	0,922	
PVI	ilk gün	15,15 $\pm$ 6,38 (14)	19,24 $\pm$ 6,26 (18)	0,001*
	beşinci gün	12,14 $\pm$ 4,68 (11)	15,83 $\pm$ 5,29 (15,5)	0,001*
	² p	0,001*	0,001*	

¹Mann Whitney U test ²Wilcoxon sign test * $p<0,05$

NGAL düzeyleri açısından mortal seyreden ve seyretmeyen hastalar arasında her iki dönemde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo4.4).

RRI düzeyleri açısından mortal seyreden ve seyretmeyen hastalar karşılaştırıldığında, mortal seyredenlerde RRI'nın her iki dönemde anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). Mortal seyretmeyenlerde dönemler arası karşılaştırmada anlamlı azalma ($p<0,05$) gözlenirken mortal seyredenlerde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo4.4).

PI düzeyleri mortal seyredenlerde her iki dönemde anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). Tüm hastalarda dönemler arası karşılaştırmada anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo4.4).

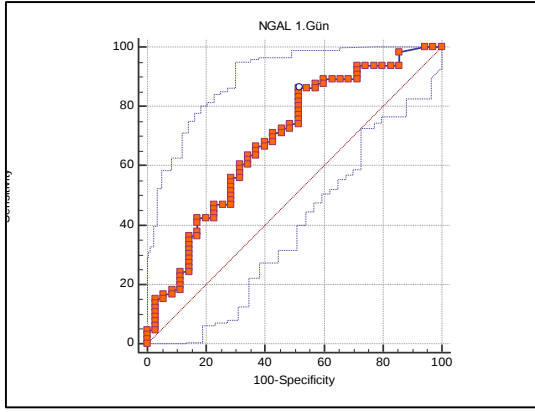
PVI düzeyleri mortal seyredenlerde her iki dönemde anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). Tüm hastalarda dönemler arası karşılaştırmada beşinci günde birinci güne anlamlı azalma saptandı ($p=0,001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. 28 Günlük mortaliteye göre RRI, NGAL, PI ve PVI değerlendirilmesi

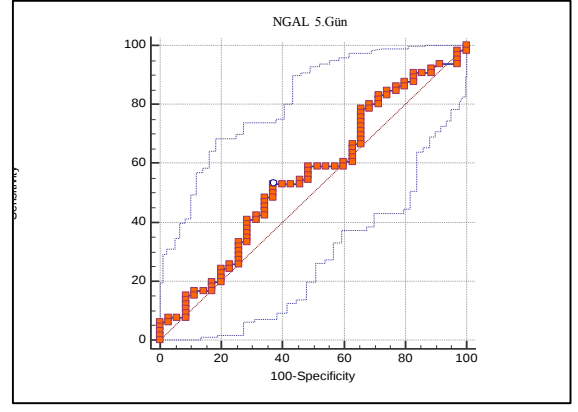
		28 Günlük Mortalite		
		Yok	Var	
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	¹ p
RRI	ilk gün	0,72±0,05 (0,73)	0,75±0,04 (0,76)	0,001*
	beşinci gün	0,71±0,04 (0,72)	0,76±0,04 (0,76)	0,001*
	² p	0,022*	0,438	
NGAL	ilk gün	80,14±67,05 (65,26)	81,58±70,67 (67,29)	0,705
	beşinci gün	74,07±62,96 (59,23)	81,74±59,98 (63,75)	0,189
	² p	0,075	0,946	
PI	ilk gün	2,16±0,99 (2,1)	1,46±0,98 (1,16)	0,001*
	beşinci gün	2,12±1,14 (2,03)	1,43±0,88 (1,06)	0,001*
	² p	0,168	0,614	
PVI	ilk gün	15,26±4,91 (14)	21,73±6,89 (21)	0,001*
	beşinci gün	12,28±3,42 (12)	18,03±5,94 (18)	0,001*
	² p	0,001*	0,001*	

¹Mann Whitney U test

²Wilcoxon sign test * $p<0,05$



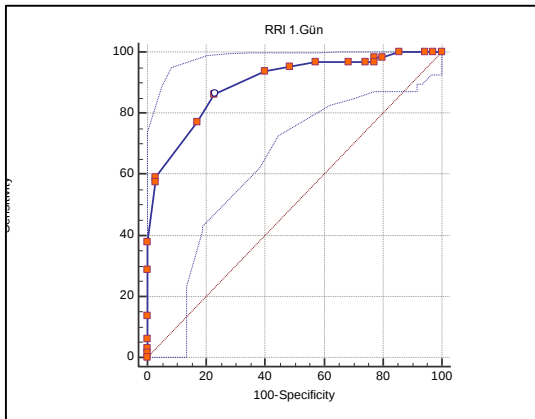
Şekil 4.2. ABH tanısında birinci gün
NGAL değerinin ROC eğrisi



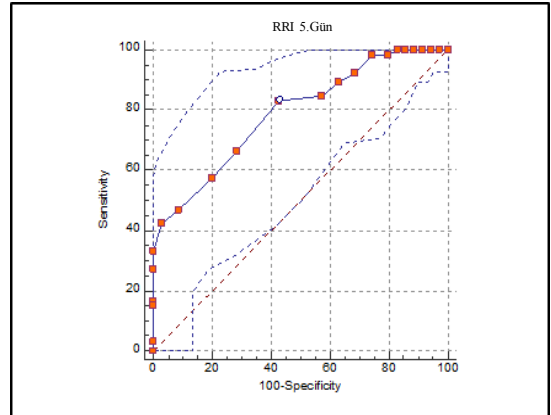
Şekil 4.3. ABH tanısında beşinci gün
NGAL değerinin ROC eğrisi

ABH gelişimini öngörmeye birinci gün NGAL düzeyinin ROC eğrisinin altında kalan alanı 0,689 (%95 GA:0,590-0,778), standart hatası 0,06 olarak bulundu ($p=0,001$). ABH tanısında ilk gün NGAL düzeyi için tespit edilen cut-off noktası $>39,25$ ve bu değerin duyarlılığı % 86,4, özgüllüğü % 48,6, pozitif prediktif değeri % 76, negatif prediktif değeri % 65,4 olarak bulundu (Şekil 4.2).

ABH gelişimini öngörmeye üçüncü gün NGAL düzeyinin ROC eğrisinin altında kalan alanı 0,556 (%95 GA:0,453-0,655), standart hatası 0,06 olarak bulundu ($p>0,05$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.4. ABH tanısında birinci gün
RRI değerinin ROC eğrisi

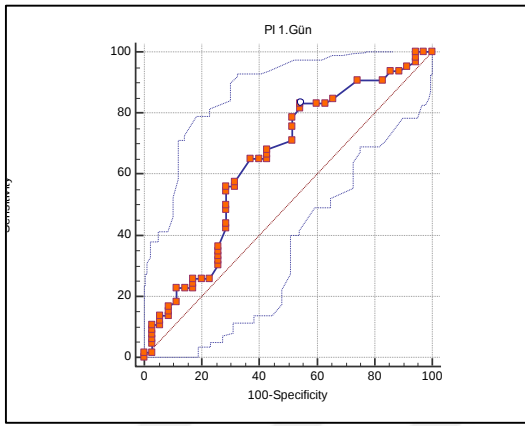


Şekil 4.5. ABH tanısında beşinci gün
RRI değerinin ROC eğrisi

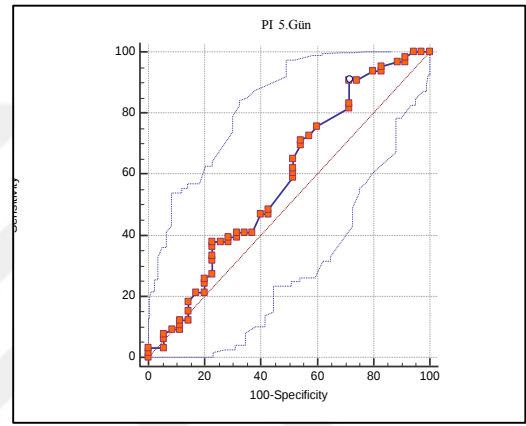
ABH gelişimini öngörmeye birinci gün RRI düzeyinin ROC eğrisinin altında kalan alanı 0,898 (%95 GA:0,821-0,949), standart hatası 0,03 olarak bulundu ($p=0,001$).

ABH tanısında ilk gün RRI düzeyi için tespit edilen cut-off noktası $>0,72$ ve bu değerin duyarlılığı % 86,4, özgüllüğü % 77,1, pozitif prediktif değeri % 87,7, negatif prediktif değeri % 75 olarak bulundu (Şekil 4.4).

ABH gelişimini öngörmeye beşinci gün RRI düzeyinin ROC eğrisinin altında kalan alan 0,789 (%95 GA:0,696-0,864), standart hatası 0,04 olarak bulundu ($p=0,001$). ABH tanısında beşinci gün RRI düzeyi için tespit edilen cut-off noktası $>0,71$ ve bu değerin duyarlılığı % 83,3, özgüllüğü % 57,1, pozitif prediktif değeri % 78,6, negatif prediktif değeri % 64,5 olarak bulundu (Şekil 4.5).



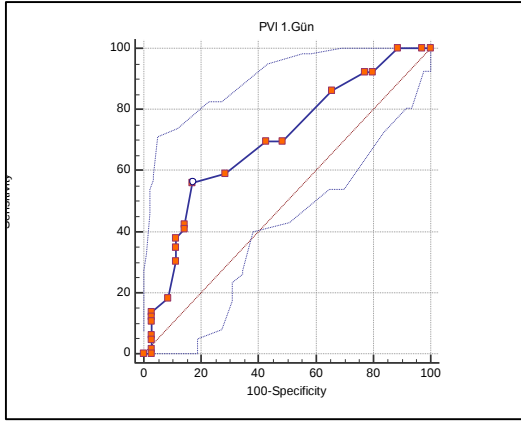
Şekil 4.6. ABH tanısında birinci gün PI değerinin ROC eğrisi



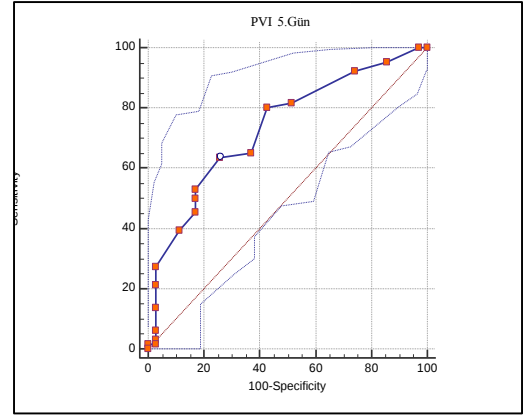
Şekil 4.7. ABH tanısında beşinci gün PI değerinin ROC eğrisi

ABH gelişimini öngörmeye birinci gün PI düzeyinin ROC eğrisinin altında kalan alan 0,644 (%95 GA:0,542-0,737), standart hatası 0,06 bulundu ($p<0,05$). ABH tanısında ilk gün PI düzeyi için tespit edilen cut-off noktası $\leq 2,5$ 'tir. Bu değerin duyarlılığı % 83,3, özgüllüğü % 45,7, pozitif prediktif değeri % 74,3, negatif prediktif değeri % 59,3 olarak bulundu (Şekil 4.6).

ABH tanısında üçüncü gün PI düzeyi için ROC eğrisi altında kalan alan 0,583 (%95 GA:0,480-0,680), standart hatası 0,06 olarak bulundu ($p>0,05$) (Şekil 4.7).



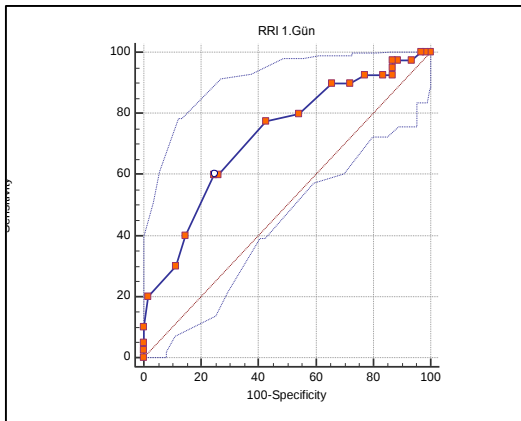
Şekil 4.8. ABH tanısında birinci gün PVI değerinin ROC eğrisi



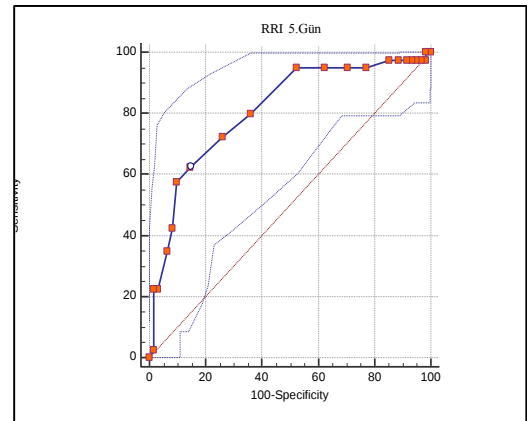
Şekil 4.9. ABH tanısında beşinci gün PVI değerinin ROC eğrisi

ABH gelişimini öngörmeye birinci gün PVI düzeyinin ROC eğrisinin altında kalan 0,698 (%95 GA:0,599-0,785), standart hatası 0,05 olarak bulundu ($p=0,001$). Cut-off noktası >17 'de duyarlılığı % 56,1, özgüllüğü % 82,9, pozitif prediktif değeri % 86, negatif prediktif değeri % 50 olarak bulundu (Şekil 4.8).

ABH gelişimini öngörmeye beşinci gün PVI düzeyinin ROC eğrisinin altında kalan 0,735 (%95 GA:0,637-0,818), standart hatası 0,05 olarak bulundu ($p=0,001$). Cut-off noktası >13 'te duyarlılığı % 63,6, özgüllüğü % 74,3, pozitif prediktif değeri % 82,4, negatif prediktif değeri % 52 olarak bulundu (Şekil 4.9).



Şekil 4.10. Mortaliteyi öngörmeye birinci gün RRI düzeyinin ROC eğrisi

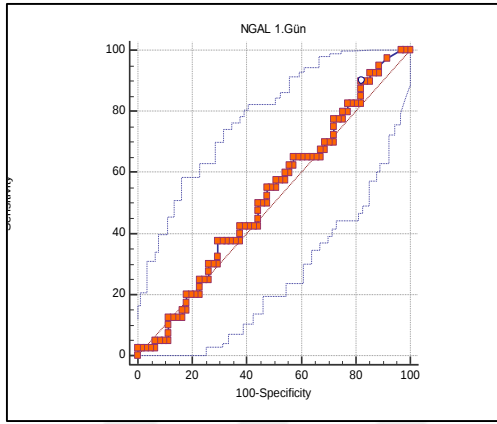


Şekil 4.11. Mortaliteyi öngörmeye beşinci gün RRI düzeyinin ROC eğrisi

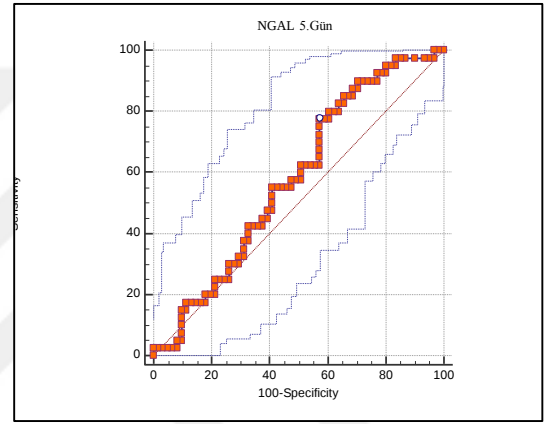
28 günlük mortaliteyi öngörmeye birinci gün RRI düzeyi için ROC eğrisi altında kalan alan 0,722 (%95 GA:0,624-0,807), standart hatası 0,05 olarak bulundu ($p=0,001$).

Mortaliteyi öngörmde ilk gün RRI düzeyi için tespit edilen cut-off noktası $>0,75$ 'tir. Bu değerin duyarlılığı % 60, özgüllüğü % 75,4, pozitif prediktif değeri % 61,5, negatif prediktif değeri % 74,2 olarak bulundu (Şekil 4.10).

28 günlük mortaliteyi öngörmde beşinci gün RRI düzeyi için ROC eğrisi altında kalan alan 0,810 (%95 GA:0,720-0,881), standart hatası 0,04'tü ($p:0,001$; $p<0,05$). Mortaliteyi öngörmde beşinci gün RRI düzeyi için tespit edilen cut-off noktası $>0,74$ 'tür. Bu değerin duyarlılığı %62,5, özgüllüğü %85,3, pozitif prediktif değeri %73,5, negatif prediktif değeri %77,6 olarak bulundu (Şekil 4.11).



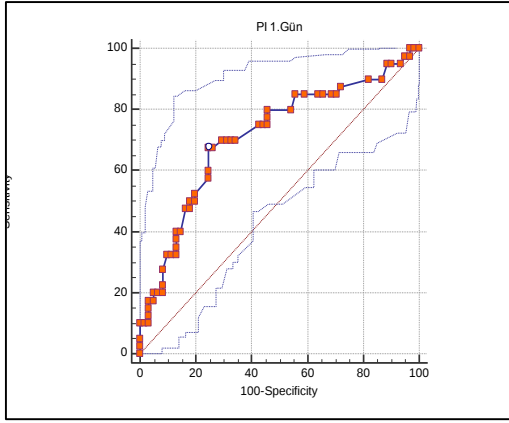
Şekil 4.12. Mortaliteyi öngörmde birinci gün NGAL düzeyinin ROC eğrisi



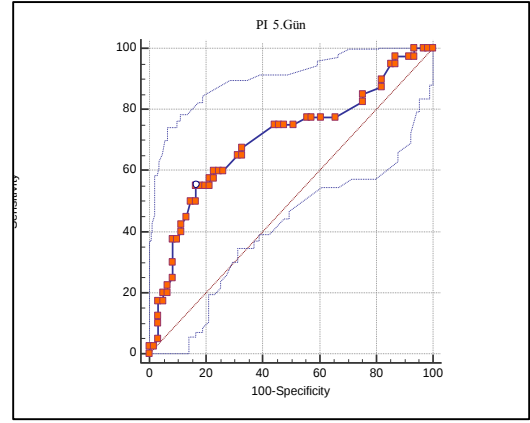
Şekil 4.13. Mortaliteyi öngörmde beşinci gün NGAL düzeyinin ROC eğrisi

28 günlük mortaliteyi öngörmde birinci gün NGAL düzeyi için ROC eğrisi altında kalan 0,522 (%95 GA:0,421-0,623), standart hatası 0,06'dı ($p>0,05$) (Şekil 4.12).

28 günlük mortaliteyi öngörmde beşinci gün NGAL düzeyi için ROC eğrisi altında kalan 0,577 (%95 GA:0,475-0,675), standart hatası 0,06'dı ($p>0,05$) (Şekil 4.13).



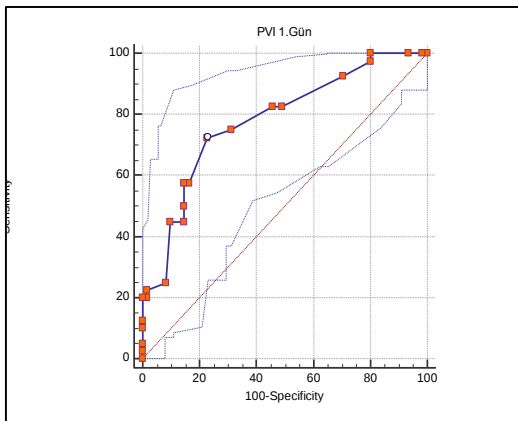
Şekil 4.14. Mortaliteyi öngörmeye birinci gün PI düzeyinin ROC eğrisi



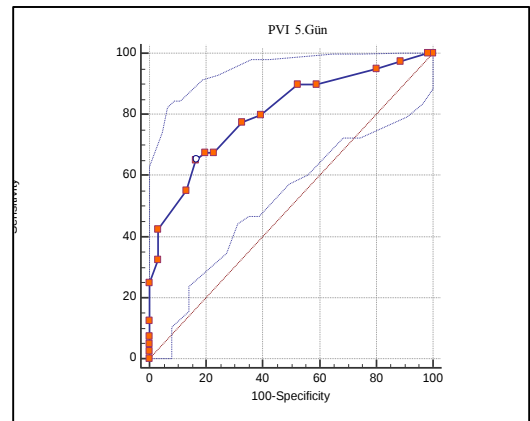
Şekil 4.15. Mortaliteyi öngörmeye beşinci gün PI düzeyinin ROC eğrisi

28 günlük mortaliteyi öngörmeye birinci gün PI düzeyi için ROC eğrisi altında kalan 0,714 (%95 GA:0,615-0,799), standart hatası 0,05'ti ($p=0,001$). Mortaliteyi öngörmeye ilk gün PI düzeyi için tespit edilen cut-off noktası $\leq 1,4$ 'tür. Bu değer duyarlılığı % 67,5, özgüllüğü % 75,4, pozitif prediktif değeri % 64,3, negatif prediktif değeri % 77,9 olarak bulundu (Şekil 4.14).

28 günlük mortaliteyi öngörmeye beşinci gün PI düzeyi için ROC eğrisi altında kalan 0,700 (%95 GA:0,600-0,787), standart hatası 0,06'dı ($p:0,001$; $p<0,05$). Mortaliteyi öngörmeye beşinci gün PI düzeyi için tespit edilen cut-off noktası $\leq 1,08$ 'dir. Bu değer duyarlılığı % 55, özgüllüğü % 83,6, pozitif prediktif değeri % 68,7, negatif prediktif değeri % 73,9 olarak bulundu (Şekil 4.15).



Şekil 4.16. Mortaliteyi öngörmeye birinci gün PVI düzeyinin ROC eğrisi



Şekil 4.17. Mortaliteyi öngörmeye beşinci gün PVI düzeyinin ROC eğrisi

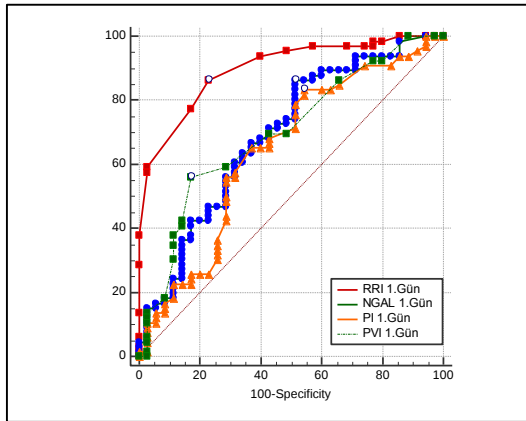
28 günlük mortaliteyi öngörmeye birinci gün PVI düzeyi için ROC eğrisi altında kalan 0,779 (%95 GA:0,686-0,856), standart hatası 0,05'ti ($p=0,001$; $p<0,05$). Mortaliteyi öngörmeye ilk gün PVI düzeyi için tespit edilen cut-off noktası >17 'dir. Bu değerin duyarlılığı % 72,5, özgüllüğü % 77, pozitif prediktif değeri % 67,4, negatif prediktif değeri % 81 olarak bulundu (Şekil 4.16).

28 günlük mortaliteyi öngörmeye beşinci gün PVI düzeyi için ROC eğrisi altında kalan 0,804 (%95 GA:0,713-0,876), standart hatası 0,05'ti ($p=0,001$). Mortaliteyi öngörmeye beşinci gün PVI düzeyi için tespit edilen cut-off noktası >16 'dır. Bu değerin duyarlılığı % 65, özgüllüğü %83,6, pozitif prediktif değeri %72,2, negatif prediktif değeri %78,5 olarak bulundu (Şekil 4.17).

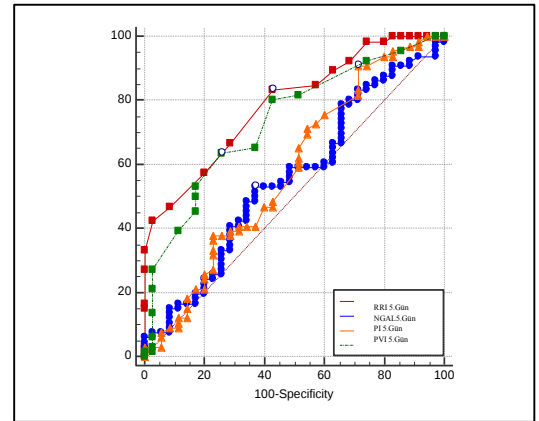
Tablo 4.5. ABH tanısında ilk gün RRI, NGAL, PI ve PVI düzeylerinin karşılaştırılması

	EAA	SH	%95 GA
RRI (ilk gün)	0,898	0,03	0,821 - 0,949
NGAL (ilk gün)	0,689	0,06	0,590 - 0,778
PI (ilk gün)	0,644	0,06	0,542 - 0,737
PVI (ilk gün)	0,698	0,05	0,599 - 0,785

SH: Standart Hata GA: Güven Aralığı EAA: Eğri Altında Kalan Alan



Şekil 4.18. ABH tanısında RRI, NGAL, PI ve PVI (ilk gün) için ROC eğrisi



Şekil 4.19. ABH tanısında RRI, NGAL, PI ve PVI (beşinci gün) için ROC eğrisi

ABH tanısında ilk gün RRI, NGAL, PI ve PVI düzeyleri için eğri altında kalan alanlar karşılaştırıldığında (Tablo 4.5) (Şekil 4.18);

RRI parametresinin eğri altında kalan alanı (0,898), NGAL (p:0,001), PI (p:0,001) ve PVI (p:0,001) parametrelerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,05). ABH tanısında ilk gün NGAL, PI ve PVI düzeyleri için eğri altında kalan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

Tablo 4.6. ABH tanısında beşinci gün RRI, NGAL, PI ve PVI düzeylerinin karşılaştırılması

	EAA	SH	%95 GA
RRI (beşinci gün)	0,789	0,04	0,606-0,864
NGAL (beşinci gün)	0,556	0,06	0,453-0,655
PI (beşinci gün)	0,583	0,06	0,480-0,680
PVI (beşinci gün)	0,735	0,05	0,637-0,818

SH: Standart Hata GA: Güven Aralığı EAA: Eğri Altında Kalan Alan

ABH tanısında beşinci gün RRI, NGAL, PI ve PVI düzeyleri için eğri altında kalan alanlar karşılaştırıldığında (Tablo 4.6) (Şekil 4.19);

RRI parametresinin eğri altında kalan alanı (0,789), NGAL (p:0,001) ve PI (p:0,007) parametrelerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,05).

PVI parametresinin eğri altında kalan alanı (0,735), NGAL (p:0,025) ve PI (p:0,020) parametrelerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,05).

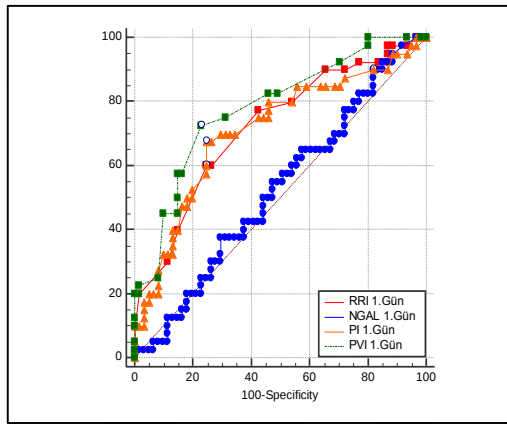
ABH tanısında beşinci gün NGAL ve PI düzeyleri için eğri altında kalan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

ABH tanısında beşinci gün RRI ve PVI düzeyleri için eğri altında kalan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

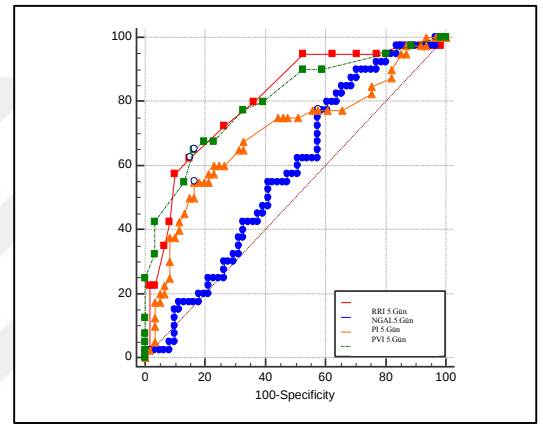
Tablo 4.7. Mortaliteyi öngörmeye ilk gün RRI, NGAL, PI ve PVI düzeylerinin karşılaştırılması

	EAA	SH	%95 GA
RRI (ilk gün)	0,722	0,05	0,624-0,807
NGAL (ilk gün)	0,522	0,06	0,421-0,623
PI (ilk gün)	0,714	0,05	0,615-0,799
PVI (ilk gün)	0,779	0,05	0,686-0,856

SH: Standart Hata GA: Güven Aralığı EAA: Eğri Altında Kalan Alan



Şekil 4.20. Mortaliteyi öngörmeye RRI, NGAL, PI ve PVI (ilk gün) için ROC eğrisi



Şekil 4.21. Mortaliteyi öngörmeye RRI, NGAL, PI ve PVI (beşinci gün) için ROC eğrisi

Mortaliteyi öngörmeye, ilk gün RRI, NGAL, PI ve PVI düzeyleri için eğri altında kalan alanlar karşılaştırıldığında (Tablo 4.7) (Şekil 4.20);

RRI (p:0,001), PI (p:0,017) ve PVI (p:0,001) parametrelerinin eğri altında kalan alanları, NGAL'in eğri altında kalan alanından (0,522) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,05). Mortalite tanısında ilk gün RRI, PI ve PVI düzeyleri için eğri altında kalan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

Tablo 4.8. Mortaliteyi öngörmeye beşinci gün RRI, NGAL, PI ve PVI düzeylerinin karşılaştırılması

	EAA	SH	%95 GA
RRI (beşinci gün)	0,810	0,04	0,720-0,881
NGAL (beşinci gün)	0,577	0,06	0,475-0,675
PI (beşinci gün)	0,700	0,06	0,600-0,787
PVI (beşinci gün)	0,804	0,05	0,713-0,876

SH: Standart Hata GA: Güven Aralığı EAA: Eğri Altında Kalan Alan

Mortaliteyi öngörmeye, beşinci gün RRI, NGAL, PI ve PVI düzeyleri için eğri altında kalan alanlar karşılaştırıldığında (Tablo4.8) (Şekil 4.21);

RRI (p:0,001) ve PVI (p:0,001) parametrelerinin eğri altında kalan alanı, NGAL parametresinden (0,577) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,05).

Mortaliteyi öngörmeye beşinci gün RRI, PI ve PVI düzeyleri için eğri altında kalan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

Mortaliteyi öngörmeye beşinci gün NGAL ve PI düzeyleri için eğri altında kalan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

Tablo 4.9. İlk gün destek tedavisi alım durumuna göre RRI, NGAL, PI ve PVI değerlendirilmesi

	Destek tedavisi (ilk gün)			P
	Yok	Düşük doz	Yüksek doz	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
RRI (ilk gün)	0,72±0,05 (0,73)	0,75±0,03 (0,76)	0,76±0,04 (0,74)	0,006*
NGAL (ilk gün)	66,56±51,6 (54,18)	97,89±67,55 (90,16)	132,01±142,79 (78,56)	0,021*
PI (ilk gün)	2,01±1,14 (1,8)	1,65±0,79 (1,5)	1,77±0,99 (1,8)	0,361
PVI (ilk gün)	16,95±6,79 (16)	18,26±5,54 (17)	23,71±6,26 (24)	0,015*

Kruskal Wallis Test *p<0,05 Ort±SS :Ortalama ± Standart sapma

Destek tedavisi almayanlara göre; düşük destek tedavisi alanlarda plazma NGAL düzeyi, yüksek destek tedavisi alanlarda RRI ve PVI anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). PI'da anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.10. Beşinci gün destek tedavisi alım durumuna göre RRI, NGAL, PI ve PVI değerlendirilmesi

	Destek tedavisi (beşinci gün)			P
	Yok	Düşük doz	Yüksek doz	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
RRI (beşinci gün)	0,71±0,05 (0,72)	0,76±0,03 (0,76)	0,77±0,03 (0,77)	0,001*
NGAL (beşinci gün)	69,75±59,28 (57,45)	88,16±43,02 (89,02)	100,53±114,49 (61,45)	0,055*
PI (beşinci gün)	2,±1,18 (1,81)	1,62±0,71 (1,6)	1,34±1,19 (0,67)	0,104
PVI (beşinci gün)	13,36±5,41 (12)	15,96±4,27 (17)	19,63±4,57 (19)	0,001*
<i>Kruskal Wallis Test *p<0,05 Ort±SS :Ortalama ± Standart sapma</i>				

Beşinci gün destek tedavisi almayanlara göre; hem düşük hem de yüksek doz destek tedavisi alanlarda RRI ve PVI istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$). Destek tedavisine göre NGAL ve PI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.11. OAB ile RRI ve PVI korelasyonu

		OAB (ilk gün)	OAB (beşinci gün)
RRI (ilk gün)	r	-0,322	
	p	0,001*	
RRI (beşinci gün)	r		-0,360
	p		0,001*
PVI (ilk gün)	r	-0,316	
	p	0,001*	
PVI (beşinci gün)	r		-0,300
	p		0,002*
<i>Pearson korelasyon analizi *p<0,05</i>			

Her iki dönemde OAB ve RRI arasında ters yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (Tablo 4.11).

Tablo 4.12. Hastaların inflamatuvar ve biyokimyasal parametreleri

	ABH Gelişmeyen	ABH Gelişenler	
	(Ort ± SS)	(Ort ± SS)	p
Prokalsitonin (1. Gün)	4,91 ± 10,26	8,47 ± 14,50	0,200
Prokalsitonin (5. Gün)	3,50 ± 8,82	9,32 ± 17,80	0,072
CRP (1. Gün)	13,60 ± 6,83	15,64 ± 8,59	0,227
CRP (5. Gün)	11,35 ± 6,03	12,91 ± 7,30	0,282
IL-6 (1. Gün)	188,18 ± 249,18	926,90 ± 1670,64	0,011*
IL-6 (5. Gün)	82,22 ± 81,10	792,69 ± 1712,64	0,016*
Pro-BNP (1. Gün)	2911,73 ± 6130,19	9985,52 ± 10,663,28	0,001*
Pro-BNP (5. Gün)	2836,58 ± 6057,02	9920,03 ± 11.781, 11	0,001*
Üre (1. Gün)	23,64 ± 14,88	60,87 ± 30,88	0,001*
Üre (5. Gün)	25,44 ± 17,81	64,22 ± 43,37	0,001*
Kreatinin (1. Gün)	0,83 ± 0,39	2,09 ± 0,94	0,001*
Kreatinin (5. Gün)	0,76 ± 0,35	1,91 ± 1,12	0,001*
Ürik asit (1. Gün)	4,39 ± 2,10	9,00 ± 8,84	0,003*
Ürik asit (5. Gün)	4,27 ± 2,47	7, 32 ± 3,84	0,001*
Ph (1. Gün)	7,43 ± 0,05	7,36 ± 0,11	0,001*
Ph (5. Gün)	7,43 ± 0,68	7,36 ± 0,16	0,011*
Bikarbonat (1. Gün)	28,22 ± 4,18	22,68 ± 6,04	0,002*
Bikarbonat (5. Gün)	28,22 ± 4,48	22,95 ± 6,28	0,001*
Baz açığı (1. Gün)	2,20 ± 5,00	-1,63 ± 7,38	0,007*
Baz açığı (5. Gün)	4,36 ± 5,19	-0,80 ± 7,45	0,001*
İdrar Na (1. Gün)	98,60 ± 44,55	66,15 ± 34,67	0,001*
İdrar Na (5. Gün)	89,97 ± 49,90	80,83 ± 34,53	0,283
24 saatteki balans	798,31 ± 516,38	1037, 29 ± 587, 16	0,045*
5. gündeki balans	2529,40 ± 1409,33	3853,06 ± 1745,73	0,001*
İdrar MKP/Cr (1. Gün)	1,46 ± 1,01	3,42 ± 4,36	0,011*
İdrar MKP/Cr (5. Gün)	2,13 ± 2,39	4,30 ± 6,31	0,054

Kruskal Wallis Test * $p < 0,05$ Ort±SS : Ortalama ± Standart sapma

Prokalsitonin, CRP düzeyleri açısından ABH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık yok iken IL-6, proBNP, üre, kreatinin, ürik asit, idrar mikroprotein/kreatin oranı, 24. saatteki ve 5. gündeki balans ABH gelişen hastalarda

daha yüksek bulundu ($p<0,05$). pH, bikarbonat, baz açığı ve idrar Na düzeyi ABH gelişenlerde, gelişmeyenlerden daha düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.12).



5. TARTIŞMA

Akut böbrek hasarı, böbrek fonksiyonlarında ani ya da hızlı gelişen bozulmadır. Sepsis, yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen kritik hastalarda meydana gelen ABH'nin önemli bir nedenidir. ABH, KDIGO kriterlerine göre serum kreatinin değerinde meydana gelen değişiklikler ve/veya idrar miktarının monitörizasyonu ile teşhis edilebilir. Ancak serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkışı takibinin beraberinde getirdikleri bir takım kısıtlılıklar nedeniyle; Sİ-ABH'nin tanısında gecikmeye neden olur, bu da ileri evre ABH gelişiminin artması, renal replasman tedavisi ihtiyacının artması, böbrek hastalığı reversibilitesinde azalma, uzun dönemde kronik böbrek hastalığı gelişim oranında artma, mortalite oranının ve hızının artması gibi kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Sİ-ABH'nin mekanizması henüz tam olarak bilinmese de patofizyolojisinin diğer ABH etyolojilerinden farklı olduğu bilinmektedir. Sepsis ve ABH'nin ayrı ayrı kötü prognoz ve mortaliteyle ilişkili oldukları göz önüne alındığında Sİ-ABH'nin farklı bir yaklaşım gerektirdiği düşünülmektedir. ABH son derece zararlı sonuçlarla ilişkili olmasına rağmen, hastanede yatan hastalarda büyük bir oranda ABH'nin tanısı gecikmektedir. Sorunun büyüklüğü ve tanıdaki bilinen gecikmeler göz önüne alındığında, Sİ-ABH'nin erken tespiti, prognozu potansiyel olarak etkileyebilecek doğru önlemlerin zamanında alınması için çok önemlidir.

ABH olan hastaların sonuçlarını iyileştirmek, profilaktik ve terapötik önlemleri hızlandırmak için, erken tanıyı kolaylaştıran yeni endeksler önerilmiştir. Biz çalışmamızda; Doppler tabanlı renal rezistif indeksi (RRI) ve serum NGAL biyobelirteç düzeyinin, yetişkinlerde ABH ve mortaliteyi tahmin edebilme öngörüsünü inceledik.

Yoğun bakım ünitesine sepsis ön tanısıyla yatırılan ve YBÜ'de yatarken sepsis tanısı alan kritik hastalardan oluşan hasta popülasyonunu standardize etmek, çalışmanın zor tarafını oluşturur. Angus ve ark. yaptığı sepsisle ilgili kapsamlı bir meta-analizde yaş ortalaması 63,8 yıl (108), Adrie ve ark. yaptığı 1689 hastayı kapsayan, retrospektif, büyük bir çalışmada sepsis hastalarının yaş ortalaması 67 yıldır (109). Bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonunu 18-75 yaş aralığındaki erişkin hastalar oluşturmakta olup, yaş ortalaması 63,85 yıl olarak bulundu. Sİ-ABH gelişimi için ileri yaş risk faktörü olarak bildirilmiştir (46,110). Çalışmamızda da ABH gelişmeyen

grubun yaş ortalaması 58,66 yıl iken, ABH gelişen grubun yaş ortalaması olan 66,61 yıldı. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda ABH'li hastaların yaşları daha yüksekti.

Sİ-ABH için yüksek risk altındaki popülasyon; yaşlı hastalar, kadınlar ve diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği ve malignite gibi komorbiditeleri olan kişilerdir (111). Çalışmamızda da eşlik eden hastalık ve malignite mevcudiyetinin ABH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

Hoste ve ark.'nın YBÜ'de yatan sepsisli hastalarda ABH insidansını araştırdıkları çalışmalarında, sepsis tanısı sonrası 14 gün boyunca APACHE II ve SOFA skorlarını takip ederek, Sİ-ABH gelişimiyle ve mortalite ile ilişkisini incelemişler. APACHE II skorunun tüm hastalarda mortaliteyi ön gördüğünü ayrıca SOFA ve APACHE II skorunun, Sİ-ABH gelişen hastalarda ABH gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişler (110). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ABH gelişen hastaların APACHE II ve SOFA skorları ABH gelişmeyenlerden anlamlı olarak yüksekti. Septik hastalarda ABH gelişimi açısından yüksek APACHE II ve SOFA skorları önemli etken iken ABH'nin nedeninin sepsis ve non-sepsis olması da önemlidir. Sİ-ABH'li hastaların, non-septik ABH'li hastalara kıyasla daha yüksek hastalık skorlarına ve daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (112,113). Yoğun bakımda yatan 1753 ABH'li hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada, Sİ-ABH ve non-septik ABH'nin klinik özellikleri araştırılmış ve Si-ABH'li hastaların daha yüksek hastalık şiddeti ile daha fazla mekanik ventilasyon ve vazopressör ilaç ihtiyacı gösterdiği vurgulanmıştır (113). Başka iki çalışmada da, Sİ-ABH gelişenlerin, ABH gelişmeyenlere kıyasla, daha fazla hastalık şiddetine sahip oldukları ve daha fazla vazopressör destek tedavisine ihtiyaç duydukları bildirilmiştir (46,110).

Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda ABH gelişen sepsisli hastalarda daha düşük OAB ve daha yüksek vazopressör ihtiyacının olduğu gözlemlendi. Literatürden farklı olarak çalışmamızda gruplar arasında MV desteği açısından anlamlı farklılık yoktu. Bu durumun çalışmaya halihazırda yoğun bakımda yatan ve mekanik ventilatör tedavisi alan ve daha sonra sepsis gelişen hastaların da dahil edilmesinden kaynaklandığı kanısına vardık.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak alt solunum yolu enfeksiyonları en sık görülen enfeksiyon kaynağıydı (29). Ayrıca enfeksiyon kaynağı, mikroorganizma tipi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

ABH'yi öngörmede üzerinde en çok çalışılan biyobelirteç olan NGAL, iskemi ve toksik renal hasarı takiben proksimal tübül epitel hücrelerinden yüksek oranda salınır. Renal iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan hayvan çalışmalarında, NGAL'in idrarda nispeten erken saptandığı ileri sürülmüştür (114). Takip eden klinik çalışmalarda, idrar ve serum NGAL'in çok çeşitli farklı hastalık süreçlerinde ABH için oldukça duyarlı, spesifik ve erken öngörücü bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (3,114,115). En çok çalışılan model koroner bypass olup farklı çalışma gruplarında farklı plazma ve idrar konsantrasyonlarının farklı ama anlamlı duyarlılık ve özgüllükleri yayınlanmıştır. Mishra ve ark. pediyatrik popülasyonda yaptıkları çalışmalarında koroner bypasstan 2 saat sonra 50 µg/L'den yüksek idrar NGAL konsantrasyonunun, % 100 duyarlılık ve % 98 özgüllük ile ABH'yi güvenilir bir şekilde öngördüğünü göstermişlerdir (3). Wagener ve ark. yaptığı çalışmada ise koroner bypasstan 1 saat sonra NGAL konsantrasyonlarının önemli ölçüde artış gösterip 2-3 saatte pik yaptığını, serum kreatinin düzeyinin ise 2. günde arttığı ve 4. günde pik yaptığını göstermişlerdir (115).

Yoğun bakımda yapılan çalışmalara bakacak olursak, çoğunluğu sepsisli hastalar olmak üzere pediyatrik hastalarda yapılan iki çalışmada, serum NGAL düzeyinin YBÜ kabulünü takip eden ilk günde serum kreatinin konsantrasyonu ile anlamlı bir korelasyon göstermediği, YBÜ'ye kabulden sonraki 24 saat içinde ABH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre serum NGAL konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (116,117). Ayrıca Wheeler ve ark. tarafından yapılan çalışmada, ilk gün ve üçüncü gün ölçülen serum NGAL düzeyleri arasında korelasyon olmadığı, YBÜ'ye kabulün ilk 24 saati içinde 139 ng/mL'lik bir serum NGAL eşik değerinin ABH'yi tahmin etmede göreceli olarak zayıf özgüllük ve yüksek duyarlılık ile öngördüğü ve idrar konsantrasyonlarının serum kreatinin ölçümlerine kıyasla şiddetli ABH'nin daha erken bir belirteci olduğu ileri sürülmüştür (116).

Kritik hastalığı olan yetişkin popülasyonda da NGAL düzeylerini inceleyen bir kaç çalışma yapılmıştır. Bunlardan multipl travma hastalarında başvuru sırasında idrar NGAL düzeyinin AUC-ROC değeri 0,98 ile olağanüstü şekilde, erişkin yoğun bakıma yatış esnasında idrar NGAL AUC-ROC değeri 0,71 ile orta düzeyde, YBÜ popülasyonu kapsayan başka bir çalışmada, plazma NGAL AUC-ROC değeri 0,78-0,92 ile çok iyi

bir şekilde, koroner angiografide kontrast uygulaması sonrası ilk 6 saatte plazma NGAL AUC-ROC değeri 0,89 ile iyi düzeyde, erişkin acil servise başvuru sırasında NGAL AUC-ROC değeri 0,95 ile mükemmel şekilde, ABH'yi öngörmüştür. Başka bir çalışma ise renal transplantasyon sonrası böbrek alıcılarında postoperatif 6. saatte gecikmiş greft fonksiyonunu idrar NGAL AUC-ROC değeri 0,81 ile iyi bir şekilde öngörmüştür (118–123).

Başka nedenlerle yoğun bakımda yatan ve yeni sepsis gelişen hastalarla, acil servis başta olmak üzere başka servislerden yeni sepsis tanısı ile yoğun bakım ünitemize kabul ettiğimiz hastaları dahil ettiğimiz çalışmamızda, sepsis tanısının ilk günündeki plazma NGAL düzeyleri ABH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre yüksek iken, hastaların beşinci gün plazma NGAL düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ABH gelişen hastalarda beşinci gün NGAL düzeyleri ilk güne göre anlamlı olarak azaldı. Bu durum sepsis tanı gününde ABH var olan hastaların olduğunu ve uygulanan tedaviler ve sıvı resüsitasyonu ile kreatinin gerilediği, idrar miktarının arttığı ve NGAL düzeylerinin azaldığı, özetle beşinci günde ABH'nin düzeldiği ya da gerilediğini gösterdi. Ayrıca, sepsis tanısının ilk gününde plazma NGAL düzeyinin ABH'yi öngörmede AUC-ROC değeri 0,689, cut-off noktası >39,25 ve bu değerlerin duyarlılığı %86,4, özgüllüğü %48,6, pozitif kestirim değeri %76, negatif kestirim değeri %65,4 olarak bulundu. Sepsisin 5. günündeki NGAL düzeyinin AUC-ROC değeri 0,556 anlamlı bulunmadı. Bu durum hastaların ABH'sinde düzelmeye bağlı olup seri NGAL düzeylerinin ABH'nin gerilemesi ya da iyileşmesini değerlendirme de kullanılabilecek bir parametre olduğunu düşündürdü.

Renal arterlerin Doppleri, noninvaziv, ağrısız, hızlı, tekrarlanabilir ve uygulaması kolay bir tekniktir. Erişkinler için normal RRI değeri 0,60 olup üst eşik değeri 0,70 olarak kabul edilir (124). RRI üriner trakt obstrüksiyonu (125), böbrek allogreft disfonksiyonu (126), ABH için öngörücü olarak (8,9), kronik böbrek hastalığı progresyon takibinde (127), hipertansif hastalarda renal arter stenozu (128) ve diyabetik nefropati (129) gibi çeşitli klinik çalışmalarda prognoz takibi ile ilişkilendirilmiştir (130). Lerolle ve ark., YBÜ'de sepsis popülasyonunda yapılan RRI ile ilgili ilk prospektif çalışmaya, septik şok hastalarını dahil etmişler ve 1. günde ölçülen RRI değerinin, takip eden 5 gün içinde ABH için öngörücü olduğunu bildirmişlerdir (9). Darmon ve ark., mekanik olarak ventile edilen kritik hastalardan oluşan seçilmiş bir popülasyonda RRI ölçümünün geçici ABH'yi kalıcı ABH'den (>3 gün süren ABH)

0,79'in üzerindeki bir Doppler RRI değeri ile iyi bir duyarlılık ve özgüllükle ayırt edebildiğini gösterdiler (8). Bossard ve ark. kalp cerrahisi sonrası postoperatif dönemde RRI ölçümünün gecikmiş ABH'yi öngördüğünü gösterdiler (131). Marty ve ark. hemorajik majör ortopedik cerrahi sonrasında postoperatif ABH gelişimini ön görebilen en iyi değişkenin ROC eğrisi alanı 0,862 (%95 GA: 0,735 ile 0,943) postoperatif RRI değeri olduğunu gösterdiler (132). Haitsma Mulier ve ark. tarafından yapılan prospektif gözlemsel çalışmada, YBÜ'ye kabuldeki RRI değeri; 0,74 olup, duyarlılık %53, özgüllük %87 ile ilk hafta içerisinde evre 2 ve 3 ABH gelişiminin önemli bir bağımsız erken öngörücü olduğunu, ancak evre-1 ABH için olmadığını göstermişlerdir (11). Boddi ve ark. tarafından yapılan 125 erişkin hastadan oluşan çalışmada, RRI ölçümünün, ABH için ön görücü olduğunu ayrıca kalıcı ABH teşhisinde 0,85 ortalama RRI değerinin, geçici ABH olan hastalarda bulunan 0,78 ortalama RRI değerinden anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak, RRI ABH prognoz takibinde de kullanılabilecek bir belirteç gibi düşünülebilir (133).

Çalışmamızda Sİ-ABH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre RRI düzeyleri her iki dönemde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. ABH gelişmeyenlerde dönemler arası karşılaştırmada farklılık yok iken ABH gelişenlerde beşinci günde, ilk güne göre anlamlı olarak azalma tespit edildi. ABH gelişenlerde beşinci gündeki azalma yine NGAL'de olduğu gibi sepsisin antibiyotik ve sıvı resüsitasyonu gibi tedavinin hızla başlanması ve ABH'nin gelişmesi veya ilerlemesini önlemek için alınan önlemlere bağlandı. ABH'yi öngörmede birinci gün RRI düzeyinin AUC-ROC değeri 0,898 olarak bulundu. ABH tanısında ilk gün RRI düzeyi için tespit edilen cut-off noktası >0,72 ve bu değer duyarlılığı % 86,4, özgüllüğü % 77,1, pozitif prediktif değeri % 87,7, negatif prediktif değeri % 75 olarak bulundu. Üçüncü gün RRI düzeyinin ROC eğrisinin altında kalan alan 0,789 olarak bulundu. ABH tanısında beşinci gün RRI düzeyi için tespit edilen cut-off noktası >0,71 ve bu değer duyarlılığı % 83,3, özgüllüğü % 57,1, pozitif prediktif değeri % 78,6, negatif prediktif değeri % 64,5'ti. Birinci günde beşinci güne göre daha yüksek özgüllük ve dolayısıyla daha yüksek negatif prediktif değere sahip olduğu gözlemlendi. Bu durum RRI'nın erken dönemde benzer duyarlılık ile daha fazla özgüllüğe sahip olduğu yani erken dönemde daha güvenilir bir parametre olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Renal hemodinamideki değişiklikler, kritik hastalarda birçok faktörden etkilenebilir. Özellikle septik hastalarda sistemik perfüzyonu sağlayabilmek için

OAB'yi 65 mmHg ve üzerinde tutmak gerekir ve gerekli ise noradrenalin kullanılması önerilir (13). Yapılan iki çalışmada, septik hastalarda noradrenalin ile OAB'nin 65 mmHg'den 85 mmHg'ye çıkarılmasının idrar çıkışı ve kreatinin klirensini arttırmadığı gösterilmiştir (134,135). Başka bir çalışmada ise YBÜ'de yatan 11 septik şok hastasında norepinefrin infüzyonu ile OAB'nin 65 mmHg'den 75 mmHg'ye yükseltilmesinin RRI'de önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (136). YBÜ'de yatan 94 septik hastada, Sİ-ABH gelişen ve Sİ-ABH gelişmeyenler arasında RRI ile OAB ilişkisini kıyaslayan diğer bir çalışmada, ABH olmayan septik kritik hastalarda RRI'nin OAB ile ters orantılı olduğunu, ancak ABH'li hastalarda olmadığını bildirmişlerdir (137). Noradrenalin sağlıklı gönüllülerde RKA'yı azaltırken vazodilatör şoklu hastalarda çok düşük noradrenalin dozu bile renal otoregülatuar kapasite sınırının altında olan bir OAB ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, ABH'yi önlemek için, vazodilatör şok sırasında en az 60 ila 65 mmHg'lik bir OAB'nin korunması tavsiye edilmiştir (13). Bizim çalışmamızda, ABH gelişen grupta daha düşük OAB olmasına rağmen OAB'nin ortalama değeri 65 mmHg civarındaydı ve vazopressör kullanımı daha fazlaydı. Yüksek doz vazopressör alanlarda RRI düzeyleri daha yüksekti ve OAB ve RRI arasında ters yönlü bir ilişki vardı.

Daha öncede bahsedildiği gibi ABH tanısında kullanılan kreatinin ve idrar çıkışı gibi parametreler ABH oluştuktan sonra değiştikleri için ABH'yi tanımada, dolayısıyla da önleme ve tedavi de gecikmeye neden olur. Bu nedenle ABH'yi erken tanımak için birçok biyobelirteç literatürde çalışılmıştır. Bunlardan en fazla üzerinde durulan NGAL'dir. Hem NGAL hem de RRI ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu koroner bypass gibi hem zamanlaması hem de ABH için iyi bilinen bir predispozandan sonra bakılarak değerlendirilmiş ve yorumlanmıştır. Ancak yoğun bakımda takip edilen ve sepsis başta olmak üzere birçok predispozan hastalık ve tedavinin söz konusu olduğu durumlarda ABH'yi tahmin etmek ve önleyebilmek daha büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle çalışmamızda sepsis tanısı konulan hastalarda, ilk gün hasta stabilize edilir edilmez NGAL için kan örnekleri alındı ve deneyimli bir uygulayıcı tarafından Doppler USG ile RRI ölçüldü. Ancak NGAL düzeyi hastanemizde rutin ölçülen bir parametre olmadığı için hastalardan alınan plazmalar uygun koşullarda saklandı ve çalışmaya hasta dahil edilme sonlandırıldıktan sonra biyokimya laboratuvarında aynı anda çalışıldı. Bu nedenle NGAL düzeyinin gerçek zamanlı ölçülüp ona göre tedavinin düzenlenememesi çalışmamızın kısıtlılıklarından biriydi. Aynı kısıtlılık çoğu hastane

için geçerli olduğundan RRI'in anlamlı olması da bizim için değerlidir. Çünkü modernleşen yoğun bakımlarda, tanı ve takibin yanısıra eğitimin de bir parçası haline gelen ultrasonografi dünyada olduğu gibi ülkemizde de tüm yoğun bakımların vazgeçilmezlerinden olmuştur. Böylece RRI'nın değerlendirilmesi yatak başında uygulanabilir olması, ek maliyet oluşturmaması, uzun ve zorlu bir eğitim gerektirmemesi avantajlarıdır.

Yoğun bakımda ABH gelişen hastalarda, erken (28 günlük) ve geç (90 günlük) mortalite ile plazma ve idrar NGAL düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, 7. gün plazma NGAL eşik düzeyi 150 ng/mL olarak kabul edildiğinde erken mortalite ile NGAL düzeyleri arasında yüksek korelasyon olduğu gösterilmiştir (138). Kardiyojenik şok gelişen hastalarda ABH gelişimi ve mortalite ile 24. saat plazma NGAL düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada, 24. saatteki yüksek NGAL düzeylerinin 90 günlük mortalitenin güçlü ve bağımsız öngörücüsü olduğu bulunmuştur (139). Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda mortal seyreden ve seyretmeyen hastalarda plazma NGAL düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu farklılığın mevcut çalışmalardaki hasta popülasyonu, ölçüm ve değerlendirme saatlerinin çalışmamızdan farklı olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Dekompanse sirozlu 111 hastada, ABH gelişimi ve mortaliteyi öngörmeye idrar NGAL düzeyini araştıran bir çalışmada, 0,707 eğri altında kalan alan ile ABH'yi öngördüğü gösterilmiştir. Ancak bu hasta grubunda yaşayan ve yaşamayanlar arasında idrar NGAL düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamış ve mortaliteyi göstermede NGAL'in anlamlı olmadığı gösterilmiştir (140). Prospektif, gözlemsel, Fin Akut Böbrek Hasarı (FINNAKI) çalışmasının septik hastalardan oluşan alt grup kohortunda son zamanlarda tanıtılan istatistiksel yöntemleri ile idrar NGAL'nin klinik yararlılığını değerlendiren çalışmada, sepsis-3 kriterlerine göre sepsisli 484 yetişkin yoğun bakım hastası çalışmaya dahil edilmiştir. İdrar NGAL düzeylerinin ABH, ciddi ABH ve renal replasman tedavisini öngörürken 90 günlük mortaliteyi öngörmediği gösterilmiştir (141).

Elli yoğun bakım hastası üzerinde yapılan başka bir çalışmada plazma NGAL düzeyi ile 28 günlük mortalite arasında anlamlı farklılık olmadığı ancak 48 saatteki değişikliklerin mortaliteyi öngörebileceği belirtilmiştir (142). Bu çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda, plazma NGAL düzeyi ile 28 günlük mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Glomerüler filtrasyon hızı 15-59 mL/dk arasında değişen kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda RRI ölçülmüş ve RRI 0,70'nin üzerinde olan hipertansif kronik böbrek hastalarında diğer önemli risk faktörleri de düzeltildikten sonra mortalitenin yüksek olduğu gözlenmiştir (143). Etiyolojisi bilinmeyen KBH'li proteinürik olmayan hastalarda yapılan çalışmada, RRI'daki her 0,1 birimlik artışın 5 yıllık böbrek hastalığı ilerlemesinin bağımsız bir belirleyicisi ve mortalitenin öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (144). 1985 ve 2017 yılları arasında 1685 renal transplant alıcısıyla yapılan retrospektif bir çalışmada, birinci ve üçüncü ayda RRI değerlendirilmiştir. Sonuç olarak RRI yüksekliğinin, grefti işlevsel olan hastalarda mortaliteyi öngördüğü belirtilmiştir (145). RRI'nın mortalite ile ilişkisini araştıran çalışmalar genellikle KBH'li hastalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda olduğu gibi ABH açısından değerlendiren çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte COVID-19 pnömonisi olan 65 hasta üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada, RRI'nin 0,7'nin üzerinde olmasının ABH gelişimi, renal replasman tedavi ihtiyacı ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (146). Yoğun bakımda kalış sırasında günlük RIFLE kriterleri ile ABH gelişimi izlenen bir çalışmaya 125 hasta dahil edilmiş ve ABH tanısında RRI ile YBÜ'de ölüm veya YBÜ taburculuğunda kalıcı ABH arasındaki ilişki çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. RRI, sağ kalanlarda 0,77 ve mortal seyredenlerde 0,85 olarak bulunmuştur. Ayrıca RRI değerleri ile yoğun bakım mortalitesi arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmış ve cut-off değeri olarak 0,77 tanımlanmıştır. Çok değişkenli analizde RRI'nin ABH mortalitesi ve kalıcı ABH'nin en güçlü belirleyicisi olduğu vurgulanmıştır (133).

Septik hastalarda ABH'nin mortalitesini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak, mortal seyredenlerde, yaşayanlara göre RRI'nın daha yüksek olduğu ve yaşayanlarda beşinci günde birinci güne göre zamanla azaldığı, mortal seyredenlerde ise birinci ve beşinci gün arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi. Bu durum seri RRI ölçümlerinin ABH veya hastalığın prognozu hakkında bilgi verebileceği şeklinde yorumlandı. Çalışmanın, dolayısıyla da sepsis tanısının ilk ve beşinci gününde RRI düzeyleri için tespit edilen cut-off değerleri sırasıyla 0,75 ve 0,74 olarak belirlendi. Bu değerlerdeki duyarlılıkları bir ve beşinci günlere sırasıyla % 60 ve % 62,5, özgüllükleri % 75,4 ve % 85,3, pozitif prediktif değerleri % 61,5 ve % 73,5, negatif prediktif değerleri % 74,2 ve % 77,6 olarak belirlendi. Özellikle beşinci günde bakılan RRI'nın daha yüksek özgüllük ve pozitif prediktif değere sahip olması,

başlangıçta RRI'sı yüksek olan bir hastada zamanla azalma iyi prognoz, azalmama ise kötü prognozla ilişkilendirilebilir.

ABH gelişen hastalarda perfüzyon indeksini değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Literatürde (ya da üretici firma tarafından) belirtilen PI değerleri % 0,02-20 arasında değişir, 1,4'ün altı hipoperfüzyon olarak değerlendirilir (147,148) ve 0,4'ün altındaki değerler ise yanlış okumalara neden olabilir (149). Sepsis gelişen hastaların ilk 24 saatinde ya da yoğun bakımda sepsis gelişen hastaların ABH açısından değerlendirildiği bir çalışmada, 141 hasta değerlendirilmiş ve hastaların % 81'inde ABH geliştiği gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların % 65,3'ünde ABH gelişti. ABH gelişen hastalarda çalışmanın ilk günündeki PI değeri ABH gelişmeyenlere göre anlamlı olarak düşüktü. Literatürde ABH gelişimini öngörmeye ilk gün PI değeri için cut-off sunan bir çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamızda ABH gelişimi için cut-off değeri 2.5'ti ve bu değer duyarlılığı % 83,3, özgüllüğü % 45,7, pozitif prediktif değeri % 74,3, negatif prediktif değeri % 59,3'di. De Miranda ve ark.'ın çalışmasında sepsis ilişkili ABH gelişen hastalarda PI ile 28 günlük mortalite oranları arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir (150). Bu çalışma ile benzer olarak çalışmamızda PI değerlerinin mortal seyredenlerde anlamlı olarak düşük saptadık. Mortal seyredenlerin PI ortalaması ve cut-off değeri 1,4 olarak bulundu ve bu değer duyarlılığı birinci ve beşinci gün sırasıyla % 67,5 ve % 55, özgüllüğü % 75,4 ve % 83,6, pozitif prediktif değeri % 64,3 ve % 68,7, negatif prediktif değeri % 77,9 ve % 73,6 olarak bulundu. Literatürde 1.4'ün altı hipoperfüzyon olarak değerlendirilmiştir (147,148).

ABH gelişen ve gelişmeyen sepsisli hastalarda, PVI düzeylerini karşılaştıran bir çalışma literatürde mevcut değildir. Literatürde sıvı yanıtılığını gösteren PVI cut-off değerleri 7-20 olarak belirtilmiştir (148). PVI hastaların sıvı yanıtılığını gösterme ve sıvı tedavisini yönlendirme amacıyla mekanik ventilasyon uygulanan spontan solunumu olmayan hastalarda kullanılması tavsiye edilir. Çalışmamızda ABH gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında mekanik ventilasyon alan hasta sayıları arasında anlamlı farklılık olmadığı için MV tedavisi alan ve almayan hastalarda PVI karşılaştırılabilir. ABH gelişen grupta PVI'nin yüksek olması sıvı yanıtılığını gösterir. Görüldüğü üzere her iki grupta uygulanan sıvı resüsitasyonuna bağlı olarak beşinci günde birinci güne göre PVI değerlerinin azaldığı gözlemlendi. Çalışmamızda sıvı durumu, proBNP ve 24 saatlik ve total balans ile de değerlendirildi. Bu 3 parametrenin ABH gelişenlerde gelişmeyenlere göre anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak sepsisli hastalarda proBNP

her zaman volüm yükü ile korele olmayıp, sıvı açığı olan hastalarda da yüksekliği söz konusu olabilir. ABH gelişimini öngörmede ise birinci gün 17'nin, beşinci gün 13'ün üzeri cut-off olarak kabul edildi. Ayrıca, çalışmamızda mortal seyreden hastalar da ortalama PVI değerleri mortal seyretmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek ve 21 civarında bulundu. Sepsisin ilk ve beşinci gününde yüksek eğri altında kalan alan ile mortalite ile ilişkili olduğu ve PVI 16- 17'nin üzerinde ise mortaliteyi öngörebildiği tespit edildi.

Eğri altında kalan alan dikkate alındığında, RRI, ABH'yi ve mortaliteyi NGAL de dahil olmak üzere diğer tüm parametrelerden daha iyi öngördü. NGAL ABH'yi öngörürken mortaliteyi öngörmedi. PVI ve PI ise sistemik etkilenmelerin ve sıvı durumunun birer yansıması olarak ABH ve mortalite üzerinde RRI'den daha düşük anlamlılık ile ilişkiliydi.

Üzerinde çalıştığımız parametreler ile vazopressör kullanımı arasında ilişki olup olmadığını da incelediğimiz çalışmamızda 0,1mcg/kg/dk'nın altında noradrenalin destek tedavisi alanlarda anlamlı değişiklik gözlenmezken, 0,15mcg/kg/dk üzerinde noradrenalin destek tedavisi alan hastalarda hiç vazopressör almayanlara göre ilk gün RRI, NGAL ve PVI'nin, beşinci gün RRI ve PVI'nin arttığı gözlemlendi. Nihayetinde vazopressör kullanımı bozulan ve sıvı resüsitasyonu ile tam olarak restore edilemeyen perfüzyon bozukluğunu gösterdiğinden ve ABH etiyolojinde hipovolemi ve hipoperfüzyonun olduğu düşünüldüğünde aslında sonuç olmaktan ziyade sebep olarak yorumlanması daha doğrudur. Nitekim ABH gelişen hastalarda daha fazla vazopressör kullanımı söz konusuydu.

6. SONUÇ

Sonuç olarak sepsisli hastalarda ABH gelişimini gösterme açısından her dört parametre de kullanılabilir. Ancak istatistik verileri bize birinci gün ölçülen RRI'nın ABH'yi göstermede NGAL, PI ve PVI'dan daha anlamlı olduğunu gösterdi. PI ve PVI aslında bize sıvı ve perfüzyon hakkında bilgi verdikleri ve sıvı ve perfüzyon durumundaki bozulmaların ABH'ye neden olduğu düşünüldüğünde ABH'yi tahmin etmedeki rollerinin indirekt olduğunu düşündürür. Mortalite tahmininde ise birinci ve beşinci gün bakılan parametrelerden RRI, PI ve PVI'nın anlamlı olduğu görüldü. Özellikle RRI'nın beşinci günde daha değerli olduğu ve NGAL'in mortalite tahmininde yeri olmadığı gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. Schrier R, Wang W. Acute kidney failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004;351:159–69.
2. Palmar A, Langenberg C, Wan L, May C, Bellomo R, Ragshaw S. Epidemiology of septic acute kidney injury. *Curr Drug Targets*. 2009;10:1169–78.
3. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet [Internet]*. 2005 Apr;365(9466):1231–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360574811X>
4. Bennett M, Dent C, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):665–73.
5. Krawczeski C, Woo J, Wang Y, Bennett M, Ma Q, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. *J Pediatr*. 2011;158(6):1009–15.
6. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman R, Ma Q. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(12):2089.
7. Kumpers P, Hafer C, Lukasz A. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2010;14(1):R9.
8. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, Liazydi A, Schlemmer B, Brun-Buisson C, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med [Internet]*. 2011 Jan 23;37(1):68–76. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-010-2050-y>.

9. Lerolle N, Guérot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl J-L, Fagon J-Y. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med* [Internet]. 2006 Sep 29;32(10):1553–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-006-0360-x>
10. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology* [Internet]. 1991 May;179(2):419–23. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.179.2.2014284>
11. Haitsma Mulier JLG, Rozemeijer S, Röttgering JG, Spoelstra-de Man AME, Elbers PWG, Tuinman PR, et al. Renal resistive index as an early predictor and discriminator of acute kidney injury in critically ill patients; A prospective observational cohort study. Burdmann EA, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 Jun 11;13(6):e0197967. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0197967>
12. Ninet S, Schnell D, Dewitte A, Zeni F, Meziani F, Darmon M. Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* [Internet]. 2015 Jun;30(3):629–35. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944115000714>
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
14. American College of Chest Physicians-Society of Critical Care Medicine American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies. *Crit Care Med*. 1992;20:864–74.
15. Levy M, Fink M, Marshall J. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250–6.
16. Balk R. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? *Virulence*. 2014;5:20–6.

17. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NKJ, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis: A roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015;15(5):581–614. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70112-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70112-X)
18. Vincent J-L, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units. *Crit Care Med* [Internet]. 1998 Nov;26(11):1793–800. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-199811000-00016>
19. Epstein L, Dantes R, Magill S, Fiore A. Varying Estimates of Sepsis Mortality Using Death Certificates and Administrative Codes — United States, 1999–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016 Apr 8;65(13):342–5. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6513a2.htm>
20. Kelley MA, Manaker S, Finlay G. Predictive scoring systems in the intensive care unit. Up-To-Date. 2016;
21. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y, Avondo A. Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;
22. Martin G, Mannino D, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546.
23. Rudd K, Johnson S, Agesa K, Shackelford K, Tsoi D, Kievlan D. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200–11.
24. Kaukonen K, 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):1308–16.
25. Walkey A, Lagu T, Lindenauer P. Trends in sepsis and infection sources in the United States: A population based study. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2):216–20.
26. Walkey A, Wiener R, Lindenauer P. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. *Crit Care Med*. 2013;41(6):1450.

27. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest*. 2011;140(5):1223–31.
28. Vincent J, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin C. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323–9.
29. Vincent J, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;176(3):256–63.
30. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. Vol. 20, *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2007. p. 345–52.
31. Movat H, Cybulsky M, Colditz I, Chan M, Dinarello C. Acute inflammation in gram-negative infection: Endotoxin, interleukin 1, tumor necrosis factor, and neutrophils. *Fed Proc*. 1987;46(1):97.
32. Pruitt J, Copeland E 3rd, Moldawer L. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and septic shock. *Shock*. 1995;3(4):235.
33. Van der Poll T, Lowry S. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? *Shock*. 1995;3(1):1.
34. Bone R. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*. 1996;125(8):680.
35. Delves P, Roitt I. The immune system. First of two parts. *New Engl J Med*. 2000;
36. Walport M. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1058.
37. Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nat Clin Pr Cardiovasc Med*. 2007;4(8):444.
38. 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* [Internet]. 2021 Nov 2;47(11):1181–247. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00134-021-06506-y>.

39. Uhle F, Chousterman BG, Grützmann R, Brenner T, Weber GF. Pathogenic, immunologic, and clinical aspects of sepsis – update 2016. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2016 Oct 2;14(10):917–27. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2016.1224971>
40. Cannesson M, Delannoy B, Morand A, Rosamel P, Attouf Y, Bastien O, et al. Does the Pleth Variability Index Indicate the Respiratory-Induced Variation in the Plethysmogram and Arterial Pressure Waveforms? *Anesth Analg* [Internet]. 2008 Apr;106(4):1189–94. Available from: <https://journals.lww.com/00000539-200804000-00023>
41. Loupec T, Nanadoumgar H, Frasca D, Petitpas F, Laksiri L, Baudouin D, et al. Pleth variability index predicts fluid responsiveness in critically ill patients*. *Crit Care Med* [Internet]. 2011 Feb;39(2):294–9. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201102000-00008>
42. Yosunkaya A, Gök F. Yoğun Bakımda Hemodinamik Monitörizasyon. *Türkiye Klin J Anest Reanim-Special Top*. 2012;5:1–13.
43. Tonelli M, Gill J, Pandeya S, Bohm C, Levin A, Kiberd B. Barriers to blood pressure control and angiotensin enzyme inhibitor use in Canadian patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(8):1426–33.
44. J.G. Abuelo, ‘Normotensive ischemic acute renal failure’, *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, no. 8, pp. 797–805, Aug. 2007.
45. Uchino S, Kellum J, Bellomo R. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* [Internet]. 2005 Aug 17;294(7):813–8. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.294.7.813>
46. Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, Vanholder R, Benoit D, Kantarci G, et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2004 May;43(5):817–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638604001349>.

47. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* [Internet]. 2009 May 9;35(5):871–81. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-008-1367-2>
48. Levin A, Warnock D, Mehta R, Kellum J, Shah S, Molitoris B, et al. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(1):1.
49. Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, Darmon M, Jakob SM, Pettilä V, et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018 Jun 25;44(6):791–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-018-5177-x>
50. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2008;28:436–46.
51. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* [Internet]. 2011 Feb 9;37(2):241–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-010-2089-9>
52. Brenner M, Schaer G, Mallory D, Suffredini A, Parrillo J. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest*. 1990;98(1):170–9.
53. Rosen S, Heyman S. Difficulties in understanding human “acute tubular necrosis”: limited data and flawed animal models. *Kidney Int*. 2001;60(4):1220–4.
54. Wan L, Bellomo R, May C. The effect of normal saline resuscitation on vital organ blood flow in septic sheep. *Intensive Care Med*. 2006;32(8):1232–42.
55. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, Yende S, Kong L, Carter M, et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int*. 2010;77(6):527–35.

56. Payen D, Lukaszewicz A-C, Legrand M, Gayat E, Faivre V, Megarbane B, et al. A Multicentre Study of Acute Kidney Injury in Severe Sepsis and Septic Shock: Association with Inflammatory Phenotype and HLA Genotype. Burdmann EA, editor. PLoS One [Internet]. 2012 Jun 6;7(6):e35838. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0035838>
57. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med [Internet]. 2013 Aug 29;369(9):840–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1208623>
58. Krüger B, Krick S, Dhillon N, Lerner SM, Ames S, Bromberg JS, et al. Donor Toll-like receptor 4 contributes to ischemia and reperfusion injury following human kidney transplantation. Proc Natl Acad Sci [Internet]. 2009 Mar 3;106(9):3390–5. Available from: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0810169106>
59. Lin M, Yiu WH, Wu HJ, Chan LYY, Leung JCK, Au WS, et al. Toll-Like Receptor 4 Promotes Tubular Inflammation in Diabetic Nephropathy. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2012 Jan;23(1):86–102. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2010111210>
60. Mudaliar H, Pollock C, Komala M, Chadban S, Wu H, Panchapakesan U. The role of Toll-like receptor proteins (TLR) 2 and 4 in mediating inflammation in proximal tubules. Am J Physiol Ren Physiol. 2013;305(2):143–54.
61. Prowle JR, Ishikawa K, May CN, Bellomo R. Renal Blood Flow during Acute Renal Failure in Man. Blood Purif [Internet]. 2009;28(3):216–25. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/230813>
62. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Straaten HMO, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. Lancet [Internet]. 2002 Nov;360(9343):1395–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673602113936>
63. Donati A, Damiani E, Botticelli L, Adrario E, Lombrano MR, Domizi R, et al. The aPC treatment improves microcirculation in severe sepsis/septic shock syndrome. BMC Anesthesiol [Internet]. 2013 Dec 26;13(1):25. Available from: <https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2253-13-25>

64. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J, Vincent J-L. Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Jul 1;166(1):98–104. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.200109-016OC>
65. Aksu U, Demirci C, Ince C. The Pathogenesis of Acute Kidney Injury and the Toxic Triangle of Oxygen, Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide. In 2011. p. 119–28. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/329249>
66. Trzeciak S, Cinel I, Phillip Dellinger R, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE, et al. Resuscitating the Microcirculation in Sepsis: The Central Role of Nitric Oxide, Emerging Concepts for Novel Therapies, and Challenges for Clinical Trials. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2008 May;15(5):399–413. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1553-2712.2008.00109.x>
67. Heemskerk S, Masereeuw R, Russel FGM, Pickkers P. Selective iNOS inhibition for the treatment of sepsis-induced acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2009 Nov 29;5(11):629–40. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrneph.2009.155>
68. Legrand M, Bezemer R, Kandil A, Demirci C, Payen D, Ince C. The role of renal hypoperfusion in development of renal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats. *Intensive Care Med* [Internet]. 2011 Sep 22;37(9):1534–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-011-2267-4>
69. Takasu O, Gaut J, Watanabe E, To K, Fagley R, Sato B, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(5):509–17.
70. Brealey D, Karyampudi S, Jacques TS, Novelli M, Stidwill R, Taylor V, et al. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* [Internet]. 2004 Mar;286(3):R491–7. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00432.2003>
71. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* [Internet]. 2004 Aug;364(9433):545–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673604168153>

72. Good DW, George T, Watts BA. Lipopolysaccharide directly alters renal tubule transport through distinct TLR4-dependent pathways in basolateral and apical membranes. *Am J Physiol Physiol* [Internet]. 2009 Oct;297(4):F866–74. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajprenal.00335.2009>
73. Singh P, Okusa MD. The Role of Tubuloglomerular Feedback in the Pathogenesis of Acute Kidney Injury. In 2011. p. 12–21. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/329229>
74. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(Suppl 1):8.
75. Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta R, Palevsky P, Workgroup ADQI. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204.
76. Liu K, Glidden D. Clinical Trials for Acute Kidney Injury: Design Challenges and Possible Solutions. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2009 Dec 1;10(12):1190–5. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-4501&volume=10&issue=12&spage=1190>
77. MacLeod A. NCEPOD report on acute kidney injury—must do better. *Lancet* [Internet]. 2009 Oct;374(9699):1405–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609618432>
78. Barasch J, Zager R, Bonventre J V. Acute kidney injury: a problem of definition. *Lancet* [Internet]. 2017 Feb;389(10071):779–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617305433>
79. Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012 Dec 1;27(12):4263–72. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfs375>.

80. Cruz D, Bolgan I, Perazella M, Bonello M, de Cal M, Corradi V, et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):418.
81. Palevsky P, Liu K, Brophy P, Chawla L, Parikh C, Thakar C, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(5):649.
82. Petäjä L, Vaara S, Liuhanen S, Suojaranta-Ylinen R, Mildh L, Nisula S, et al. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery by Complete KDIGO Criteria Predicts Increased Mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2017 Jun;31(3):827–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053077016303627>
83. Granado RC-D, Macedo E, Chertow GM, Soroko S, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Toward the Optimal dose Metric in Continuous Renal Replacement Therapy. *Int J Artif Organs* [Internet]. 2012 Jun 24;35(6):413–24. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.5301/ijao.5000041>
84. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2015 Sep;26(9):2231–8. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2014070724>
85. Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(6):856–63.
86. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2017 Jul 26;55(8):1074–89. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2016-0973/html>
87. Prowle JR, Kolic I, Purdell-Lewis J, Taylor R, Pearse RM, Kirwan CJ. Serum Creatinine Changes Associated with Critical Illness and Detection of Persistent Renal Dysfunction after AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 Jun 6;9(6):1015–23. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.11141113>

88. Siew ED, Ikizler TA, Matheny ME, Shi Y, Schildcrout JS, Danciu I, et al. Estimating Baseline Kidney Function in Hospitalized Patients with Impaired Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 May;7(5):712–9. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.10821011>
89. Lin J, Fernandez H, Shashaty MGS, Negoianu D, Testani JM, Berns JS, et al. False-Positive Rate of AKI Using Consensus Creatinine–Based Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2015 Oct 7;10(10):1723–31. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.02430315>
90. Levey AS, Levin A, Kellum JA. Definition and Classification of Kidney Diseases. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2013 May;61(5):686–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638613005908>
91. Rizvi M, Kashani K. Biomarkers for early detection of acute kidney injury. *J Appl Lab Med*. 2017;2(3):386–99.
92. Vaidya V, Ferguson M, Bonventre J. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:463–93.
93. Kjeldsen L, Johnsen A., Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993;268(14):10425–32.
94. Cowland JB, Borregaard N. Molecular Characterization and Pattern of Tissue Expression of the Gene for Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin from Humans. *Genomics* [Internet]. 1997 Oct;45(1):17–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0888754397948965>
95. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The Outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-Positive Subclinical Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Apr;57(17):1752–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109711005754>
96. Mishra J. Amelioration of Ischemic Acute Renal Injury by Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2004 Dec 1;15(12):3073–82. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1097/01.ASN.0000145013.44578>

97. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle T. Statistical evaluation of a biomarker 2010;112(4):1023-40. *Anesthesiology*. 2010;112(4):1023–40.
98. Paragas N, Qiu A, Hollmen M, Nickolas T, Devarajan P, Barasch J. NGAL-Siderocalin in kidney disease. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Cell Res*. 2012;1823(9):1451–8.
99. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A Unified Theory of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Shock* [Internet]. 2014 Jan;41(1):3–11. Available from: <https://journals.lww.com/00024382-201401000-00003>
100. Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Vuistiner P, Eisenberger U, Guessous I, et al. Reference Values and Factors Associated With Renal Resistive Index in a Family-Based Population Study. *Hypertension* [Internet]. 2014 Jan;63(1):136–42. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02321>
101. Spatola L, Andrulli S. Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up. *J Ultrasound* [Internet]. 2016 Dec 16;19(4):243–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40477-016-0201-x>
102. Knapp R, Plötzeneder A, Frauscher F, Helweg G, Judmaier W, zur Nedden D, et al. Variability of Doppler parameters in the healthy kidney: an anatomic-physiologic correlation. *J Ultrasound Med* [Internet]. 1995 Jun;14(6):427–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.7863/jum.1995.14.6.427>
103. Barozzi L, Valentino M, Santoro A, Mancini E, Pavlica P. Renal ultrasonography in critically ill patients. *Crit Care Med* [Internet]. 2007 May;35(Suppl):S198–205. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200705001-00011>
104. Schnell D, Darmon M. Bedside Doppler ultrasound for the assessment of renal perfusion in the ICU: advantages and limitations of the available techniques. *Crit Ultrasound J* [Internet]. 2015 Dec 28;7(1):8. Available from: <https://theultrasoundjournal.springeropen.com/articles/10.1186/s13089-015-0024-6>.

105. Renberg M, Jonmarker O, Kilhamn N, Rimes-Stigare C, Bell M, Hertzberg D. Renal resistive index is associated with acute kidney injury in COVID-19 patients treated in the intensive care unit. *Ultrasound J* [Internet]. 2021 Dec 5;13(1):3. Available from: <https://theultrasoundjournal.springeropen.com/articles/10.1186/s13089-021-00203-z>
106. Jean-Vivien S, Pierre P, Julie R, Audrey J, Alexandre S, Stephane M. Renal Doppler in the management of the acute kidney injury in intensive care unit. *J Crit Care*. 2013;28:313–4.
107. Guinot PG, Bernard E, Arab OA. Doppler-based renal resistive index can assess progression of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27:890–6.
108. 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* [Internet]. 2001 Jul;29(7):1303–10. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200107000-00002>
109. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay É, de Lassence A, Cohen Y, et al. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care* [Internet]. 2005 Mar;20(1):46–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944104001406>
110. Hoste EAJ, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JMA, Colardyn FA. Acute Renal Failure in Patients with Sepsis in a Surgical ICU: Predictive Factors, Incidence, Comorbidity, and Outcome. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2003 Apr;14(4):1022–30. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1097/01.ASN.0000059863.48590.E9>
111. Sharfuddin A, Molitoris B. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(4):189–200.

112. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1996 Feb 1;11(2):293–9. Available from: <http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027256>
113. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 May;2(3):431–9. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.03681106>
114. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2003 Oct;14(10):2534–43. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1097/01.ASN.0000088027.54400.C6>
115. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, et al. Association between Increases in Urinary Neutrophil Gelatinase–associated Lipocalin and Acute Renal Dysfunction after Adult Cardiac Surgery. *Anesthesiology* [Internet]. 2006 Sep 1;105(3):485–91. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/105/3/485/8050/Association-between-Increases-in-Urinary>
116. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med* [Internet]. 2008 Apr;36(4):1297–303. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200804000-00036>
117. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* [Internet]. 2007;11(4):R84. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc6089>

118. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2009 Jan 1;47(1). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/CCLM.2009.004/html>
119. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* [Internet]. 2010 Mar 3;36(3):444–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-009-1711-1>
120. Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T, Shintani A, Moons KGM, Wickersham N, et al. Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Moderately Predicts Acute Kidney Injury in Critically Ill Adults. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 Aug;20(8):1823–32. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2008070673>
121. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2009 Dec;54(6):1012–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638609010750>
122. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and Specificity of a Single Emergency Department Measurement of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Diagnosing Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008 Jun 3;148(11):810. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00003>
123. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P, et al. IL-18 and Urinary NGAL Predict Dialysis and Graft Recovery after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 Jan;21(1):189–97. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2009030264>
124. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. The Resistive Index in Renal Doppler Sonography: Where Do We Stand? *Am J Roentgenol* [Internet]. 2003 Apr;180(4):885–92. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.180.4.1800885>

125. Mostbeck GH, Zontsich T, Turetschek K. Ultrasound of the kidney: obstruction and medical diseases. *Eur Radiol* [Internet]. 2001 Oct 12;11(10):1878–89. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s003300101011>
126. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuht S, Hiss M, Schwarz A, et al. The Renal Arterial Resistance Index and Renal Allograft Survival. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Jul 10;349(2):115–24. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa022602>
127. Le Dorze M, Bouglé A, Deruddre S, Duranteau J. Renal Doppler Ultrasound. *Shock* [Internet]. 2012 Apr;37(4):360–5. Available from: <https://journals.lww.com/00024382-201204000-00004>
128. Crutchley TA, Pearce JD, Craven TE, Stafford JM, Edwards MS, Hansen KJ. Clinical utility of the resistive index in atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg* [Internet]. 2009 Jan;49(1):148-155.e3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0741521408013360>
129. Ohta Y, Fujii K, Arima H, Matsumura K, Tsuchihashi T, Tokumoto M, et al. Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography. *J Hypertens* [Internet]. 2005 Oct;23(10):1905–11. Available from: <https://journals.lww.com/00004872-200510000-00023>
130. Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal Resistance Index and Progression of Renal Disease. *Hypertension* [Internet]. 2002 Feb;39(2):699–703. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hy0202.103782>
131. Bossard G, Bourgoin P, Corbeau JJ, Huntzinger J, Beydon L. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* [Internet]. 2011 Dec;107(6):891–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217325667>
132. Marty P, Szatjnic S, Ferre F, Conil J-M, Mayeur N, Fourcade O, et al. Doppler renal resistive index for early detection of acute kidney injury after major orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2015 Jan;32(1):37–43. Available from: <http://journals.lww.com/00003643-201501000-00007>

133. Boddi M, Bonizzoli M, Chiostrì M, Begliomini D, Molinaro A, Tadini Buoninsegni L, et al. Renal Resistive Index and mortality in critical patients with acute kidney injury. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2016 Mar;46(3):242–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.12590>
134. Bourgoïn A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanèse J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: Effects on oxygen variables and renal function*. *Crit Care Med* [Internet]. 2005 Apr;33(4):780–6. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200504000-00014>
135. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* [Internet]. 2000 Aug;28(8):2729–32. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200008000-00007>
136. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit J-X, Vicaüt E, Benhamou D, Duranteau J. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med* [Internet]. 2007 Aug 22;33(9):1557–62. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-007-0665-4>
137. Dewitte A, Coquin J, Meyssignac B, Joannès-Boyau O, Fleureau C, Roze H, et al. Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury. *Crit Care* [Internet]. 2012;16(5):R165. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc11517>
138. Kayaaltı S, Kayaaltı Ö, Aksebzeci BH. Relationship Between Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin and Mortality in Acute Kidney Injury. *Turkish J Intensive Care* [Internet]. 2018 Dec 1;16(3):101–8. Available from: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_20058/TYBD-16-101-En.pdf
139. Jäntti T, Tarvasmäki T, Harjola V-P, Pulkki K, Turkia H, Sabell T, et al. Predictive value of plasma proenkephalin and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury and mortality in cardiogenic shock. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2021 Dec 5;11(1):25. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-021-00814-8>

140. Jo SK, Yang J, Hwang SM, Lee MS, Park SH. Role of biomarkers as predictors of acute kidney injury and mortality in decompensated cirrhosis. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 10;9(1):14508. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-019-51053-8>
141. Törnblom S, Nisula S, Petäjä L, Vaara ST, Haapio M, Pesonen E, et al. Urine NGAL as a biomarker for septic AKI: a critical appraisal of clinical utility—data from the observational FINNAKI study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020 Dec 28;10(1):51. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-020-00667-7>
142. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Fattahi V, Sanaie S, Arora P, Nader ND. Urinary versus plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a predictor of mortality for acute kidney injury in intensive care unit patients. *J Clin Anesth* [Internet]. 2018 Feb;44:12–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0952818017306803>
143. Toledo C, Thomas G, Schold JD, Arrigain S, Gornik HL, Nally J V., et al. Renal Resistive Index and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Hypertension* [Internet]. 2015 Aug;66(2):382–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05536>
144. Romano G, Mioni R, Danieli N, Bertoni M, Croatto E, Merla L, et al. Elevated Intrarenal Resistive Index Predicted Faster Renal Function Decline and Long-Term Mortality in Non-Proteinuric Chronic Kidney Disease. *J Clin Med* [Internet]. 2022 May 25;11(11):2995. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/11/2995>
145. de Freminville J-B, Vernier L-M, Roumy J, Patat F, Gatault P, Sautenet B, et al. Early changes in renal resistive index and mortality in diabetic and nondiabetic kidney transplant recipients: a cohort study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2021 Dec 19;22(1):62. Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-021-02263-8>
146. Cruz EG, Broca Garcia BE, Sandoval DM, Gopar-Nieto R, Gonzalez Ruiz FJ, Gallardo LD, et al. Renal Resistive Index as a Predictor of Acute Kidney Injury and Mortality in COVID-19 Critically Ill Patients. *Blood Purif* [Internet]. 2022; 51(4):309–16. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/517469>

147. Pinto Lima A, Beelen P, Bakker J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med* [Internet]. 2002 Jun;30(6):1210–3. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200206000-00006>
148. Liu T, Xu C, Wang M, Niu Z, Qi D. Reliability of pleth variability index in predicting preload responsiveness of mechanically ventilated patients under various conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2019 Dec 8;19(1):67. Available from: <https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-019-0744-4>
149. Title. Available from: [https://www.qardio.com/healthy-heart-blog/understanding-qardiospo2-pulse-oximeter-readings/#:~:text=The normal perfusion index \(PI,obesity %2C blood clots%2C etc.](https://www.qardio.com/healthy-heart-blog/understanding-qardiospo2-pulse-oximeter-readings/#:~:text=The normal perfusion index (PI,obesity %2C blood clots%2C etc.)
150. de Miranda AC, de Menezes IAC, Junior HC, Luy AM, do Nascimento MM. Monitoring peripheral perfusion in sepsis associated acute kidney injury: Analysis of mortality. den Uil C, editor. *PLoS One* [Internet]. 2020 Oct 14;15(10):e0239770. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0239770>.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Sepsis ilişkili Akut Böbrek Hasarının Tanı ve Prognozunda Nötrofil Jelatinaz ilişkili Lipokalin ve Renal Rezistif İndeksin Yerinin Belirlenmesi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2021/196			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye			
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219			
	FAKS	+90 422 341 00 36			
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ayşe Belin ÖZER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	
Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOĞLU İmza:					
Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sepsis ilişkili Akut Böbrek Hasarının Tanı ve Prognozunda Nötrofil Jelatinaz ilişkili Lipokalin ve Renal Rezistif İndeksin Yerinin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/196

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11.06.2020	3.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	30.03.2018	1.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	05.11.2021	1.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/196	Tarih: 08.12.2021				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Saim YOLOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU (Başkan)	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Barış OTLU	Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet GÜL	Histoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Yılmaz TABEL	Çocuk Sağ. ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ahmet Sami AKBULUT	Genel Cerrahi	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ (raportör)	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU

İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sepsis ilişkili Akut Böbrek Hasarının Tanı ve Prognozunda Nötrofil Jelatinaz ilişkili Lipokalin ve Renal Rezistif İndeksin Yerinin Belirlenmesi									
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/196									
Doç. Dr. Rauf MELEKOĞLU	Kadın Hastalıkları ve Doğum	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		
Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		
Ecz. Necla DENİZ	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		
Abdullah DEMİREL	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		
Mehmet KODAL	Sivil Üye	Apartman Görevlisi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		

Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 17.04.2019 tarih ve 66175679-514.99 – E.63800 sayılı YÖK'e yazdığı "Klinik Araştırma İzni" konulu yazısı kapsamına giren çalışmaların başlatılabilmesi için ilgili Kurumdan da izin alınması gerekmektedir.

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her safhada imzalarının olması gerekmektedir.