



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SEPSİS İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK HASARININ TANI VE
PROGNOZUNDA VENÖZ YÜKLENME ULTRASON SKORUNUN
NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat ÖZEN

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayşe Belin ÖZER

MALATYA 2025



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

**SEPSİS İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK HASARININ TANI VE
PROGNOZUNDA VENÖZ YÜKLENME ULTRASON SKORUNUN
NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Murat ÖZEN
ORCID ID: 0009-0005-7156-5281**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

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

Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2023-3366 proje numarası ile desteklenmiştir.

MALATYA-2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Epidemiyoloji.....	6
2.2. Etiyoloji.....	7
2.3. Patofizyoloji	8
2.4. Tanı, Değerlendirme ve Yönetim.....	9
2.5. Akut Böbrek Hasarı	10
2.6. Sepsis ilişkili ABH.....	11
2.7. ABH’da Tanı ve Evreleme.....	14
2.8. Yeni Biyobelirteçler	19
2.9. NGAL.....	20
2.10. Doppler Usg İle VEXUS Ölçümü.....	20
3. MATERYAL VE METOT	22
3.1. Çalışma Grubu	22
3.2. Biyoistatistiksel Veri Analizleri.....	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Akut Böbrek Hasarı	28
4.1.1. Serum NGAL düzeyleri	30
4.1.2. VEXUS, sıvı yanıtıllığı ve diğer ultrasonografik ölçümler	35
4.1.3. Enflamatuar ve diğer laboratuvar parametreleri	39
4.2. Mortaliteye göre septik hastaların değerlendirilmesi.....	40
4.2.1. Serum NGAL düzeyleri	42
4.2.2. VEXUS, sıvı yanıtıllığı ve diğer ultrasonografik ölçümlerin mortalite ile ilişkisi.....	44
4.2.3. Enflamatuar ve diğer laboratuvar parametrelerinin mortalite ile ilişkisi	52
4.2.4. Lojistik regresyon analizi.....	52

4.3. Alt grup analizleri- Yoğun bakıma kabul edildiğinde (ilk gün) ABH olmayanlar.....	53
4.3. Alt grup analizleri- Yoğun bakıma kabul edildiğinde (ilk gün) ABH olanlar	57
5.TARTIŞMA	61
6.SONUÇ	74
KAYNAKLAR	75
EKLER.....	89
EK-1.Etik Kurul Onayı	89



TEŞEKKÜR

Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimi tarafından 2023/3366 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, her türlü saygıyı ve sevgiyi hakeden, 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 İslim ÖZEN ve babam Ahmet ÖZEN'e, her zaman yanımda olan kardeşlerim Mesut ÖZEN, Mehmet Can ÖZEN, Sultan ÖZEN, Esra ÖZEN ve Tuba ÖZEN'e,

Bu süreçte desteğini ve sevgisini esirgemeyen, yol arkadaşım, sevgili eşim Esra ÖZEN'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 Ahmet Doruk' a

Sonsuz Teşekkürler...

ÖZET

Sepsis İlişkili Akut Böbrek Hasarının Tanı Ve Prognozunda Venöz Yüklenme Ultrason Skorunun Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin İle Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yoğun bakımdaki septik hastalarda ABH varlığı/gelişmesi ve mortalite ile VEXUS skoru ve serum NGAL düzeylerinin ilişkisini incelemektir.

Gereç-yöntem: Etik kurul onamı alındıktan sonra bu prospektif kesitsel çalışmaya yoğun bakımda takibi gereken 98 septik hasta dahil edildi. Hastalar YBÜ kabulünde KDİGO kriterlerine göre ABH olması ve olmamasına göre iki ana gruba ayrıldı. 72 saat boyunca takip edilen hastalarda ilk gün ve 3. gün serum NGAL düzeyi ve VEXUS skoru başta olmak üzere VCI ile ilgili ölçümler kaydedildi. Hastaların demografik verileri, laboratuvar verileri, diğer ultrasonografik veriler ve 28 günlük mortalite kaydedildi. 3. günde hastalar ABH açısından tekrar değerlendirilerek alt gruplar oluşturuldu.

Bulgular: Serum NGAL düzeyleri YBÜ'nün ilk gününde gruplar arasında anlamlı farklılık göstermezken 3. günde ABH olmayanlarda anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Girişte ABH olmayanların zamanla serum NGAL düzeylerinde artma olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). VEXUS skorları ABH olan ve olmayan hastalarda ilk ve 3. günde anlamlı değişiklik göstermedi ($p>0.05$). ABH olanlarda kollapsibilite indeksi azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). ABH olanlarda ilk ölçüme göre üçüncü ölçümde VCI çapı 2'nin altında olan hasta sayısının arttığı ve 2'nin üzerinde olan hasta sayısının azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$). YBÜ'ye kabulde ABH olmayan ancak 72 saatlik takipte ABH gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre VEXUS skorunun daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$).

Mortalite oranı yaklaşık olarak %30'du. Yoğun bakımın ilk ve üçüncü gününde hem serum NGAL düzeyi hem de VEXUS'ta anlamlı farklılık gözlenmedi. Lojistik regresyon analizinde 3. gündeki sıvı yanıtı, >500 ml plevral effüzyon, idrar mikropoteini, pulsatilite indeksi ve 72 saatlik balansın mortalite ile ilişkili olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamızda SI-ABH hastalarında NGAL, VEXUS ve sıvı yanıtı parametrelerinin ABH'nin tanısından ziyade ABH var olan hastalarda iyileşme, ABH

olmayan hastalarda ABH gelişimini, özetle prognozunu tahminde kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: sepsis ilişkili akut böbrek hasarı (SI-ABH), NGAL, VEXUS, mortalite



ABSTRACT

Comparison of Venous Overload Ultrasound Score with Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in the Diagnosis and Prognosis of Sepsis-Related Acute Kidney Injury

Objective: This study aimed to evaluate the association of VEXUS scores and serum NGAL levels with the presence or development of acute kidney injury (AKI) and mortality among septic patients admitted to the intensive care unit (ICU).

Materials and Methods: Following institutional ethics committee approval, this prospective cross-sectional study enrolled 98 septic patients requiring ICU management. Upon ICU admission, patients were stratified into two primary groups based on the presence or absence of AKI, as defined by KDIGO criteria. Over a 72-hour follow-up period, serum NGAL levels, VEXUS scores, and inferior vena cava (IVC)-related measurements were assessed on days 1 and 3. Demographic characteristics, laboratory findings, additional ultrasonographic parameters, and 28-day mortality outcomes were systematically recorded. Patients were re-evaluated for AKI status on day 3, and further subgroup analyses were performed accordingly.

Results: On the first day of ICU admission, serum NGAL levels did not differ significantly between patients with and without AKI. However, by day 3, NGAL levels were significantly higher in patients without AKI ($p < 0.05$). A temporal increase in serum NGAL concentrations was observed among patients initially free of AKI ($p < 0.05$). VEXUS scores did not demonstrate significant variation between AKI and non-AKI groups on either day 1 or day 3 ($p > 0.05$). Nevertheless, a statistically significant reduction in the IVC collapsibility index was noted among patients with AKI ($p < 0.05$). Furthermore, in the AKI group, the proportion of patients with an IVC diameter below 2 cm increased, while those with a diameter greater than 2 cm decreased by the third measurement compared to baseline ($p < 0.05$). Patients who developed AKI during the 72-hour observation period exhibited significantly higher VEXUS scores compared to those who did not ($p < 0.05$).

The overall 28-day mortality rate was approximately 30%. No significant differences were observed in serum NGAL levels or VEXUS scores between survivors

and non-survivors on either day 1 or day 3. Logistic regression analysis identified third-day fluid responsiveness, presence of pleural effusion exceeding 500 mL, urinary microprotein levels, pulsatility index, and 72-hour cumulative fluid balance as independent predictors of mortality.

Conclusion: This study suggests that, in patients with sepsis-induced AKI (SI-AKI), serum NGAL levels, VEXUS scores, and fluid responsiveness parameters may serve as prognostic markers—providing insights into recovery among patients with established AKI and predicting AKI development in initially unaffected patients—rather than serving as primary diagnostic tools for AKI.

Keywords: Sepsis-induced acute kidney injury (SI-AKI); NGAL; VEXUS; mortality.



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
EF	: Ejeksiyon Fraction
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
TAPSE	: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TLRs	: Toll-Like Reseptörleri
USG	: Ultrasonografi
VEXUS	: Venöz Yüklenme Ultrason Skoru
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

Sekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Sepsisin Patogenezi	9
Şekil 3.1. VEXUS ölçümünde probun pozisyonu ve elde edilen kesitsel ultrasonografik görüntü	24
Şekil 3.2. VEXUS'u oluşturan parametrelerin ve dalgalarının yorumlanması	25
Şekil 4.1. Çalışmanın akış şeması	28



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. SOFA skoru bileşenleri.....	5
Tablo 2.2. qSOFA skoru bileşenleri.....	6
Tablo 2.3. RIFLE, AKIN ve KDIGO Yönergeleri ABH Tanı ve Evreleme Kriterleri..	17
Tablo 2.4. ABH Tanısında Biyobelirteçler	19
Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri ile ABH'nın ilişkisi	29
Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar verileri ile ABH'nın ilişkisi-yoğun bakımın ilk günü	31
Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar verileri ile ABH'nın ilişkisi -yoğun bakımın üçüncü günü	32
Tablo 4.4. ABH olan ve olmayan hastaların YBÜ yatışının ilk ve 3. gün değerlerinin grup içi karşılaştırılması	33
Tablo 4.5. Hastaların ultrasonografik ölçümleri-YBÜ'ye kabul edildikleri gün	35
Tablo 4.7. Hastaların ultrasonografik ölçümleri-YBÜ'nün 3. günü	37
Tablo 4.8. YBÜ'nün 3. gününde VEXUS ve sıvı yanıtılık testleri ile ABH ilişkisi.....	38
Tablo 4.9. ABH olan ve olmayan septik hastaların ilk ve 3. gün sıvı yanıtılığı ölçümlerinin grup içi karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.10. Mortalite ile demografik verilerin ilişkisi	41
Tablo 4.11. Hastaların laboratuvar verileri ile mortalitenin ilişkisi-ilk gün	42
Tablo 4.12. Hastaların laboratuvar verileri ile mortalitenin ilişkisi-3. gün.....	43
Tablo 4.13. Mortalite olan ve olmayan hastaların YBÜ yatışının ilk ve 3. gün değerlerinin grup içi karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.14. YBÜ kabul gününde VEXUS ve sıvı yanıtılık testlerinin mortalite ile ilişkisi	46
Tablo 4.15. Mortaliteye göre hastaların ultrasonografik ölçümleri-YBÜ'ye kabul edildikleri gün	47
Tablo 4.16. YBÜ'nün 3. gününde VEXUS ve sıvı yanıtılık testleri ile mortalitenin ilişkisi	48
Tablo 4.17. Mortaliteye göre hastaların ultrasonografik ölçümleri-3. gün	49
Tablo 4.18. Mortalite olan ve olmayan hastaların YBÜ yatışının ilk ve 3. gün USG değerlerinin grup içi karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.19. Mortalite ile sıvı yanıtılığının zamanla değişiminin ilişkisi	51

Tablo 4.20. Mortalite için lojistik regresyon analizi	53
Tablo 4.21. Yoğun bakıma kabul sırasında ABH olmayan septik hastaların 3 gün içerisinde ABH gelişimi-demografik ve YBÜ ilk gün laboratuvar verileri	55
Tablo 4.22. Yoğun bakıma kabul sırasında VEXUS ve sıvı yanıtlılığı testleri ile ABH olmayan septik hastalarda 3 gün içerisinde ABH gelişiminin ilişkisi.....	56
Tablo 4.23. Yoğun bakıma kabul sırasında VCI ve ilişkili testler ile ABH olmayan septik hastalarda 3 gün içerisinde ABH gelişiminin ilişkisi	57
Tablo 4.24. Yoğun bakıma kabul sırasında ABH olmayan septik hastalarda 3 gün içerisinde ABH gelişimi için lojistik regresyon analizi	57
Tablo 4.25. Yoğun bakıma kabul sırasında ABH olan septik hastaların 3 gün içerisinde ABH'den iyileşme -demografik ve YBÜ ilk gün laboratuvar verileri.....	58
Tablo 4.26. Yoğun bakıma kabul sırasında VEXUS ve sıvı yanıtlılığı testleri ile ABH olan septik hastalarda 3 gün içerisinde ABH iyileşmesinin ilişkisi	59
Tablo 4.27. Yoğun bakıma kabul sırasında VCI ve ilişkili testler ile ABH olan septik hastalarda 3 gün içerisinde ABH'den iyileşmenin ilişkisi	60

1. GİRİŞ

Sepsis, patojenik ajanlar (bakteri, virüs, mantar vb..) veya toksinlerinin vücuda girmesiyle gelişen ve hayatı tehdit eden akut organ disfonksiyonuna yol açabilen bozulmuş konakçı yanıtıdır. Bakteriyel enfeksiyonlar en yaygın nedenidir. 65 yaş ve üzeri kişiler, kronik hastalıkları (diyabet, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, vs) olan kişiler, bağışıklık sistemi zayıf kişiler, hamile kadınlar, bir yaşından küçük kişilerde sepsis gelişme olasılığı daha yüksektir. En sık etkilenen organlardan biri böbreklerdir ve sepsis ilişkili akut böbrek hasarına (Sİ-ABH) neden olarak sepsisin morbidite ve mortalitesine katkıda bulunur.

Akut böbrek hasarı (ABH), glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma, serum kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatininin artması, hücre dışı hacim ve elektrolitlerin düzensizliği ile kendini gösteren, anüri veya oligüri ile de başlayıp devam edebilen, ani böbrek fonksiyon kaybı olarak tanımlanır. ABH'li birçok hastada sepsis, iskemi ve nefrotoksitenin sıklıkla birlikte bulunduğu ve tanı ve tedaviyi zorlaştıran birçok etiyoloji vardır.

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda ABH'nin en önemli nedeni sepsis ve septik şoktur (1). Yoğun bakım ünitelerinde kritik hastalık nedeniyle yatan hastalarda sepsis ve insidansı giderek artmaktadır ve her ikisi de kötü prognoza işaret eder. Tıp alanındaki büyük gelişmelere rağmen Sİ-ABH'nin morbidite ve mortalite oranı hala oldukça yüksektir (1). Bu yüzden YBÜ'de bu denli büyük problem haline gelen Sİ-ABH'nin erken tanınması ve patogenezinin iyi bilinmesi büyük önem arz etmektedir. Genel olarak Sİ-ABH, sepsisin neden olduğu ve sepsis başlangıcından itibaren 7 gün içinde ABH'nin ortaya çıkması şeklinde tanımlanabilir. Çoğunlukla acil servisten kabul edilen hastalarda görülür ve genellikle YBÜ'ye kabul edildikten bir gün sonra teşhis edilir. Sİ-ABH genellikle birçok kronik hastalığın eşlik ettiği, akut hastalığın daha ciddi olduğu ve inflamatuvar yanıtın nonseptik ABH'ye kıyasla daha belirgin olduğu bir durumdur. Sİ-ABH yoğun bakım 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. Çünkü serum kreatinin düzeyi hastanın yaşına, cinsiyetine, kilosuna, volüm durumuna göre değişkenlik gösterir ve böbrek hasarı ileri bir düzeye ulaşmadan artmayabilir. Bazal kreatinin düzeyinin tespiti de başka bir sorundur. İdrar çıkışı takibi ise veri toplanmasıyla alakalı zorluklar, diüretiklerin sık kullanımı ve kalıcı üreter 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. Son zamanlarda, interlökin-18 (IL-18), böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1) ve nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) gibi idrar biyobelirteçleri akut böbrek hasarının erken tespiti için kullanılmıştır. Bunlardan idrar ve serum NGAL (nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin) tayininin tanısal ve prognostik önemini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur (2-5). NGAL, insan nötrofilleri ve böbrek tübül epitel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli doku epitel hücrelerinden salınan lipokalin süper ailesine ait 25 kDa'lık 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 ABH'nin potansiyel nedeni olan venöz konjesyon tespit edilebilir (6-12). 1931'den beri, hayvan modellerinde artan renal venöz basınç ile azalmış renal kan akışı arasında ilişki gösterilmiştir (13). Santral venöz basıncın (CVP) artması doğrudan böbrek damarlarına iletilir, böbrek kapsüllü bir organ olduğu için renal interstisyel basınç artar. Başlangıçta renal lenfatik akışta da bir artış meydana gelir. CVP değerinin sürekli artması en sonunda kompartman sendromuna benzer şekilde arteriyel akış ve glomerüler filtrasyon hızında bir azalma meydana getirir. Böylelikle karın organlarında anormal Doppler akım düzenleri konjestif organ hasarı ile ilişkilendirilmiştir ve bu durum splanknik venöz konjesyonun değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Hepatik, portal ve intrarenal venlerin venöz Doppler'ine ek olarak vena kava inferior (VCİ) çapının değerlendirilmesini de içeren venöz yüklenme ultrason (VEXUS) skorunun ABH'nin erken tespiti için kullanılabileceği düşünülmüştür (14).

Sepsisin indüklediği ABH'nin erken tanısı ile ilgili fazlaca çalışma olmasına rağmen prognozu gösteren çalışma sayısı sınırlıdır. Oysa ki, Sİ-ABH prognozunu

kötüleşmesi ve mortalite artışına neden olurken, ABH'nin olması da sepsis için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Mevcut çalışmalarda ABH hastalarında NGAL ve benzeri biyobelirteçlerin ve ultrasonografik VEXUS protokolünün prognoz üzerine ilişkisi ayrı ayrı bakılmış ancak sepsis ilişkili ABH prognozu üzerine ortak çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, yoğun bakımdaki septik hastalarda ABH varlığı/gelişmesi ve mortalite ile VEXUS skoru ve serum NGAL düzeylerinin ilişkisini incelemektir.



2. GENEL BİLGİLER

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtına bağlı olarak hayatı tehdit eden organ işlev bozukluğunun eşlik ettiği fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormalliklerin görüldüğü klinik bir sendromdur (15). Her yıl dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen ve etkilenen kişilerin üçte biri ile altıda biri arasında ölümüne neden olan önemli sağlık sorunudur (16). Geliştikten sonraki ilk saatlerde erken teşhis, uygun tedavi ve yönetim sonuçları iyileştirir.

Sepsis tanısını koyduran altın standart bir test veya yöntem hala bulunamadığından 1990'lı yıllardan beri klinisyenler ve araştırmacılar arasında tanı, tedavi ve izlem açısından bir standardizasyon sağlayabilmek için uluslararası toplantılar yapılmış ve bazı kılavuzlar yayınlanmıştır. 1991 (17) ve 2001'deki (18) uluslararası konferanslarda sepsis, enfeksiyona karşı konağın verdiği sistemik yanıt olarak tanımlanmış ve artan şiddet derecelerine göre de ağır sepsis ve septik şok olarak sınıflandırılmıştır. Ancak sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) veya çoklu organ disfonksiyonu sendromu (MODS) gibi terimlerle, sepsis ve esas olarak enfeksiyon dışı nedenlerden kaynaklanan diğer inflamatuvar bozukluklar arasında önemli benzerlikler vardır. SIRS kriterleri, sepsisli hastaların çoğunda mevcut olmasına rağmen, sadece enfeksiyona özgü bir yanıt olmayıp, birçok enfeksiyon dışı durumda (majör travma, majör cerrahi, yanıklar vb) gelişebilir. Bu benzerliklerden dolayı sepsisli hastaları, sepsis dışı inflamatuvar hastalıkları olan hastalardan ayırt etmede kullanımı sınırlıdır (19,20).

European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM) tarafından 2016 yılında düzenlenen Sepsis-3 toplantısında bazı tanımlamalar güncellenerek son halini almıştır. SIRS kriterleri yeterince spesifik ve sensitif olmaması nedeniyle ve inflamatuvar sürece odaklanmasından dolayı sepsis tanımından çıkartılmıştır. Sepsis sendromu, septisemi ve şiddetli sepsis terimleri kullanımdan kaldırılmıştır. 'Enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtı nedeniyle hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu' şeklindeki sepsis tanımı onaylanmıştır (15).

Organ disfonksiyonu, 'Sequential Organ Failure Assessment' (SOFA) skorunda başlangıç değerine göre 2 veya daha fazla puan artışı olması ile tanımlanır ve genelde mortalite ile ilişkilidir. Bilinen organ fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda SOFA skoru 0 olarak kabul edilmektedir. SOFA skorlaması ilk olarak 1994 yılında Versailliste

düzenlenen ‘Consensus Conference of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine’ toplantısında geliştirilmiş ve 1996 yılında yayımlanmıştır. Başlangıçta “‘Sepsis-Related' Organ Failure Assessment” skoru olarak bilinmesine rağmen, sepsisi olmayan kritik hastalara da uygulanabildiği için adı kısa süre sonra “‘Sequential' Organ Failure Assessment” olarak değiştirilmiştir (21). İlk olarak YBÜ’ye kabulün ilk 24 saatinde hesaplanmaya başlanır ve sonraki her 48 saatte bir tekrarlanır. Ortalama ve yüksek skorlar mortalitenin en önemli öngörücüsüdür (22). SOFA skorunda %30 oranında bir artış, en az %50 oranında mortalite ile ilişkilidir. SOFA skoru, 6 farklı organ sisteminin disfonksiyonunu tanımlar ve her organ sisteminde fonksiyon ölçümlerine göre 0-4 arasında puanlama yapılır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. SOFA skoru bileşenleri

ORGAN SİSTEMİ	SKOR 0	SKOR 1	SKOR 2	SKOR 3	SKOR 4
Solunum (PaO₂ /FiO₂)	>400mmHg	≤400 mmHg	≤300 mmHg	≤200 mmHg	≤100 mmHg
Kardiyovasküler (Hipotansiyon)	Yok	OAB<70 mmHg	Dopamin ≤5 µg/kg/dk veya herhangi bir dozda Dobutamin	Dopamin >5 µg/kg/dk veya Adrenalin ≤0.1 µg/kg/dk veya Noradrenalin ≤0.1 µg/kg/dk	Dopamin>15 µg/kg/dk veya Adrenalin>0.1 µg/kg/dk veya Noradrenalin >0.1 µg/kg/dk
Karaciğer (Bilirubin)	<1.2 mg/dL	1.2–1.9 mg/dL	2.0–5.9 mg/dL	6.0–11.9 mg/dL	>12.0 mg/dL
Koagülasyon (Trombosit)	>150 x10 ³ /mm ³	≤150 x10 ³ /mm ³	≤100 x10 ³ /mm ³	≤50 x10 ³ /mm ³	≤20 x10 ³ /mm ³
Böbrek (Kreatinin Veya İdrar Çıkışı)	<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 <200 mL/gün
Santral Sinir Sistemi (GKS)	15	13–14	10–12	6–9	<6

Kaynak :The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Septik şok dolaşımsal, hücresel ve metabolik anormalliklere sahip sepsisten daha mortal seyreden sepsis alt grubu olarak tanımlanmıştır. Klinik olarak, sepsis kriterlerini sağlayan hastalarda 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. SOFA skoruna göre, septik şok hastaları için tahmini mortalite oranı %40'dır (23).

quickSOFA (qSOFA), YBÜ dışında sepsis şüphesi olan hastalarda prognoz hakkında öngörü sahibi olmak için qSOFA kriterleri kullanılır (15) (Tablo 2.2). Bu skorlamada, laboratuvar değerlerine ihtiyaç duyulmadan yatak başı kolaylıkla değerlendirilebilen klinik özelliklerin her birine birer puan verilir. qSOFA skoru ≥ 2 hastaların sepsis prognozlarının kötü sonuçlandığı bildirilmiştir. qSOFA skorunun YBÜ dışındaki servislerde ve acil serviste kullanılması onaylanmış fakat YBÜ'de kullanılması doğrulanmamıştır (24).

Sepsis 3 komitesine göre, eğer bir hastada enfeksiyon şüphesi varsa ve o hastanın qSOFA skoru ≥ 2 ise organ fonksiyon bozukluğu açısından araştırılmalı, bunun için SOFA skoruna bakılmalıdır. qSOFA puanı 2'den az olduğu halde o hastada sepsis şüphesi devam ediyorsa yine organ fonksiyon bozukluğu açısından araştırılmalı ve SOFA skoruna bakılmalıdır (15).

Tablo 2.2. qSOFA skoru bileşenleri

Glaskow koma skalası	≤ 13
Solunum sayısı	≥ 22
Sistolik kan basıncı	≤ 100 mmHg

Kaynak: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

2.1. Epidemiyoloji

Sepsis, insidansı cinsiyet, ırk, yaş ve ülkelerin gelişmişlik düzeyine bağlı değişiklik gösteren, ölümcül seyreden ve maliyeti yüksek olan bir küresel halk sağlığı sorunudur (25).

Küresel Hastalık Yüğü Çalışmasına göre, 2017 yılında, dünya çapında yaklaşık 48,9 milyon sepsis vakası olduğu, bunlardan 11 milyon sepsisle ilişkili ölüm olduğu, gelecekte de artış yaşanacağı tahmin edilmektedir (26). Fleischmann-Struzek ve ark. tarafından yapılan metaanalizde, bu hasta popülasyonu arasında tahmini %26,7'lik bir ölüm oranı bildirdi ve 2008'den sonra insidans oranında %46'lık bir artış oldu (27). Olası

artan sepsis insidansı nedenleri arasında ilerleyen yaş, kronik hastalıklar, immünosupresyon, çoklu ilaca dirençli enfeksiyonlar ve artan invazif girişimler yer alır (28).

Sepsisin dünya çapında 100.000 kişide 677,5 vakalık yaşa göre standardize edilmiş bir insidans oranı vardır ve en yüksek oranlara Sahra Altı Afrika, Okyanusya ve Güney Asya sahiptir. Avrupa'daki insidans oranının 100.000 kişide 400 ila 800 vaka arasında olduğu tahmin edilmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelere bakacak olursak sepsis insidansı daha yaygındır ve bazı Asya ve Afrika ülkelerinde oranlar 100.000 kişide 1500 vakayı aşmaktadır. Yıllar geçtikçe bu insidans artışı neredeyse dünya çapında her yerde görüldü (26,28,29). Sepsis ölüm oranları yüksek gelirli ülkelerde %15 ila %25 arasında değişirken, septik şok ölüm oranı %30 ila %40'a ulaşabilir. Öte yandan, düşük ve orta gelirli ülkelerde ölüm oranları önemli ölçüde daha yüksektir ve sıklıkla sepsis'te %40'ı ve septik şokta %50'yi geçmektedir (27).

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 yükseldiği raporlanmıştır (29)

2017'de dünya çapında yapılan çalışmada, küresel ölümlerin yaklaşık %20'sini oluşturan 11 milyon civarında sepsis ilişkili ölüm bildirilmiştir. Sepsisin insidansı ve mortalitesi bölgeler arasında farklılık gösterse de erken tanı ve uygun tedavilerle total mortalite 1990'dan 2017'ye kadar neredeyse %53 oranında azalmıştır (26).

Sepsise bağlı ölümlerde geçmiş zamanlara göre azalma görülse de gelişen teknoloji, sepsis farkındalığında artış, yoğun bakım standartlarının geliştirilmesi, sepsis sağkalım kampanyası gibi demet tedavi yöntemleri uygulandığı halde, halen sepsis ve septik şokun mortalitesi %30-50 civarında seyretmektedir (30).

2.2. Etiyoloji

Sepsisin birçok etkeni olmakla birlikte, en çok bakteri, virüs, mantar ve parazit gibi mikroorganizmalar tarafından gelişmektedir. Bunlar içerisinde bakteriler en sık saptanan mikroorganizmalardır (31).

Sepsis hastane kaynaklı (nozokomiyal) ya da toplum kaynaklı gelişebilir. Toplum kaynaklı sepsiste, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* en sık rastlanan etkenlerdir. Hastane kaynaklı sepsiste ise, son çalışmalar, geçmiş yıllara göre

Gram pozitif mikroorganizmaların (%46,8) insidansında artış olduğunu desteklese de en son Avrupa Yoğun Bakımları Enfeksiyon Prevalansı (EPIC II) çalışmasında, Gram negatif organizmaların (%62,2) daha sık izole edildiği bildirilmektedir. Ayrıca son yıllarda mantar enfeksiyonlarının da (%20) görülme sıklığı artmıştır (32) .

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 (33).

Her ne kadar non-enfeksiyöz sepsis hastalarının neredeyse yarısında etken izole edilemese bile bu hastaların büyük kısmı antibiyoterapiye yanıt verir. Böylelikle enfeksiyon kaynaklı sepsis ile karşı karşıya olduğumuzu anlamış oluruz.

2.3. Patofizyoloji

Enfeksiyon etkeni vücuda girdikten sonra normalde hasarlı dokunun onarımı başlatılıp istilacı patojenleri lokalize ve kontrol etmeye çalışan dolaşımdaki ve dokudaki fagositik hücrelerin aktivasyonundan sonra proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörlerinde salındığı komplike bir sistem aktive olur.

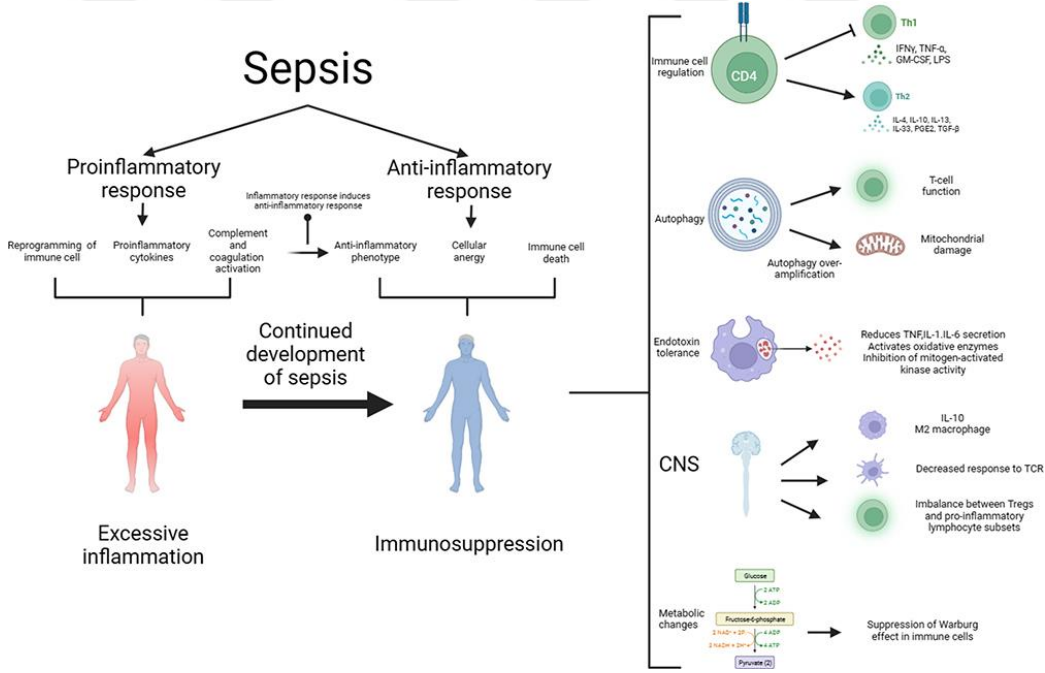
Mikrobiyal ajanların hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit ve lipoteikoik asit gibi antijenlere karşı bağışıklık hücrelerinin membranında bulunan Toll-like reseptörleri (TLR) başta olmak üzere patern tanıma reseptörlerine bağlanır ve hücre içine sinyal gönderir. Hücre içindeki sinyalizasyonda görevli nükleer faktör kappa B'nin uyarılması ve sonuç olarak proinflamatuvar sitokinlerin ve antiinflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olur (34,35) .

Polimorfonükleer lökositlerin inflamasyonla aktivasyonunu migrasyon, ekstrasvazasyon ve degranülasyon gibi aşamalar takip eder. Ortaya çıkan toksik oksijen radikalleri, lizozomal enzimler, kompleman aktivasyonu ve proinflamatuvar mediyatörler; damar endotel hasarına ve permeabilite artışına sebep olur (35).

Makrofajların salgıladığı proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörler tarafından inflamatuvar süreç düzenlenir (36,37). Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörlerin vücutta dengelenmesi sonucu başlangıçtaki enfeksiyöz saldırının üstesinden gelinirse; homeostaz tekrar sağlanır ve doku iyileşmesi gerçekleşir (38).

Sepsisin patogenezi multifaktöriyel olduğu bilindiğinden, kompleman sistem aktivasyonu, araşidonik asit metabolitleri ve genetik duyarlılıkta önemli bir yere sahiptir (39-41).

Enfeksiyonun oluşturduğu immün yanıt jeneralize hale geldiğinde, yaygın hücresel hasar meydana gelebilir ve böylelikle gelişen bu durum organ disfonksiyonunun habercisidir. Hücresel 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 hücresel hasar, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörlerin birlikte salınımlarıyla, sıklıkla organ disfonksiyonuna ilerler (Şekil 2.1). Sepsis hemen hemen tüm organ sistemlerini etkiler, en sık etkilenen organ da böbreklerdir.



Şekil 2.1. Sepsisin Patogenezi

Kaynak: https://www.researchgate.net/figure/The-pathogenesis-of-sepsis-is-characterized-by-both-proinflammatory-and-anti-inflammatory_fig1_375462739

2.4. Tanı, Değerlendirme ve Yönetim

Sepsis vakalarından ilk yapılacak işlemler güvenli bir hava yolundan sonra hipokseminin düzeltilmesi, sıvı ve antibiyoterapinin erken uygulanması için venöz erişimin sağlanması ve aynı zaman içerisinde ilk incelemelerin (ilk kısa öykü ve hızlı muayenenin yanı sıra laboratuvar tetkikleri, mikrobiyolojik kültürler ve görüntüleme

alışmaları) yapılmasını içerir (16). Maalesefki standart bir sepsis tanı yöntemi halen bulunmamaktadır. Sepsiste diagnostik, prognostik ve tedavi monitörizasyonu ile ilgili birçok biyo-belirteç üzerine çalışılmasına rağmen bu belirteçlerden hiçbiri sepsis tanısında tek başına kullanım için yeterli duyarlılık ve özgülüğe sahip değildir (42).

Sepsis mortal seyredebilen medikal bir acil olduğu için bir saatlik bundle uygulanmalıdır. İlk saatte kültürler alınmalı, laktat ölçülmeli, antibiyoterapi verilmeli ve hipoperfüzyonu olan hastalarda başlangıç resüsitasyonu olarak 30 ml/kg sıvı verilmelidir. İleri sıvı tedavisi için dinamik testler yapılmalıdır. şimdiye kadar önerilen testlerin tümü sıvı yanıtlılığını gösteren testlerdir. Ancak yeni uygulamaya giren VEXUS ile sıvı konjesyonunun değerlendirilmesi de önerilir

2.5. Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı (ABH), glomerüler filtrasyon hızında düşüş, serum kan üre nitrojeni ve kreatinin vücutta birikmesi, hücre dışı hacim ve elektrolitlerin düzensizliği ile seyreden, anüri veya oligüri ile de başlayıp devam edebilen, ani böbrek fonksiyonu kaybı olarak tanımlanır (43). ABH'li birçok hastada sepsis, iskemi ve nefrotoksisitenin sıklıkla birlikte bulunduğu ve tanı ve tedaviyi zorlaştıran birçok etiyoloji vardır.

Akut böbrek hasarı kavramı artık yaygın olarak akut böbrek yetmezliğinin yerini almıştır ve böbrek fonksiyonunda belirgin olarak organ yetmezliği ile sonuçlanmayan kayıpların klinik önemi ve artan morbidite ve mortalite ile ilişkisi vurgulanmıştır.

Genellikle prerenal, renal (intrinsik) veya postrenal (obstrüktif) olarak sınıflandırılır.

Prerenal ABH en sık görülen ABH tipidir ve vakaların %55-60'ını oluştırur. Prerenal ABH'ye bağlı böbrek fonksiyonunda azalma; renal hipoperfüzyon ve iskemiyle sonuçlanan seçici renal iskemi varlığında veya doku perfüzyonunda genel azalmanın bir parçası olarak gelişir (44).

Sistemik hipoperfüzyon kardiyak ve arteriyel reseptörlerin uyarılmasına, vazoaaktif ajanlar (norepinefrin ve anjiyotensin II) ve vazopressinin salınmasına ve sonuç olarak renal, splanknik ve kas-iskelet sistemlerinde arteriolar vazokonstriksiyona neden olur. Böylece intravasküler hacim ve kan basıncı normalleşir, beyin ve kalbin perfüzyonu korunur. Burada oluşan renal arteriyel vazokonstrüksiyon ile böbrek perfüzyonu ve GFR azalır ve sonuç olarak ABH meydana gelir (45).

GFR'yi sürdürmeye çalışan birkaç renal kompensatuar mekanizma, böbrek perfüzyonu azalmış hastalarda aktif hale gelir. 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.

İntrinsik ABH, renal parankimin hasarlanmasıyla oluşan ABH tipidir. Etkilenen böbreğin anatomisine bağlı olarak glomerüller, tübüler, interstisyel ve vasküler olmak üzere kategorize edilir. İntrinsik ABH'nın en sık görülen şekli tübüler tutulum olup (%80-90), en yaygın sebebi ise uzamış renal hipoperfüzyona bağlı gelişen iskemik akut tübüler nekrozdur (ATN). Servis ve yoğun bakımlarda yatan hastalarda, iskemi ve toksinler nedeni ile meydana gelen ATN, en sık görülen ABH tipidir. Ayrıca yoğun bakım ünitelerinde, intrinsik ABH, böbrek hasarının şiddetini artırabilen iskemik, nefrotoksik ve septik hastalıkların etkisi gibi birçok nedenle meydana gelebilir (46).

Postrenal ABH, üriner sistemin herhangi bir yerinin 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 (46).

Mesane boyununun fonksiyonel veya yapısal obstrüksiyonu postrenal ABH'de en sık görülen etyolojidir. Böbrek fonksiyonunun hızla düzeltilmesi için postrenal ABH'nin erken teşhis ve tedavisi kritik öneme sahiptir. Eğer tanıda gecikme yaşanırsa, idrar yolu enfeksiyonu, sepsis ve son dönem böbrek hastalığı gibi riskleri barındırır (47).

2.6. Sepsis ilişkili ABH

Yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen kritik hastalarda meydana gelen ABH'nin ana nedenlerinden biride sepsistir. Genel olarak Sİ-ABH, hastaların sepsis için; sepsis-3, ABH için; KDIGO konsensüs kriterlerini karşılaması ile tanı bulur (48,49). Ayrıca sepsis başlangıcından sonraki 7 gün içinde ABH'nin ortaya çıkması olarak tanımlanır (50).

ABH vakalarının >%50'si sepsis ile ilişkili olabilir ve sepsis vakalarının >%60'ı ABH yaşayabilir (48,49,51). Hipovolemi veya nefrotoksik olaylar gibi sepsis ve ABH'nin bağımsız risk faktörleri veya klinik sonuçları, bu kavramlar arasındaki ilişkiyi karmaşıklarlaştırır (52,53). YBÜ'nde yatan hastalarda ABH görülme oranı yaklaşık %35-65 olup Sİ-ABH insidansı ise sepsisin ciddiyetine ve kullanılan ABH kriterlerine bağlı

olarak %13-78 arasında değişmektedir (1,51,54). Günümüzdeki tüm gelişmelere rağmen Sİ-ABH’de daha belirgin olmak üzere ABH morbidite, mortalite ve taburculuk sonrası uzun dönem sağkalım gibi olumsuz etkileri devam etmektedir. Sİ-ABH’nin mortalitesi altta yatan organ hasarının ciddiyetine göre %20,9 ile %56,8 arasında değişmektedir (1).

Yüksek mortalite oranlarından dolayı, Sİ-ABH’nin erken teşhis edilmesi ve uygun tedavinin hızla başlanması gerekir. Ancak Sİ-ABH hakkında net fikirbirliği sağlanamamış olması, tanı konulmasını ve tedavinin başlamasını geciktirerek mortalite artışına sebep olur (51-53,55).

ABH’nin diğer etiyolojilerinden farklı ve multifaktöriyeldir. Patofizyolojinin temelinde başlangıçta mikrosirkülasyon değişiklikleri olup devamında endotel disfonksiyonu, inflamasyon, pıhtılaşma bozukluğu ve yaralanmaya karşı adaptif hücre yanıtlarını içerir

Bazı gözlemsel çalışmalarda, ABH’nin sadece sepsisin seyrini kötüleştirmekle kalmayıp aynı zamanda hastaları sepsis riskine daha yatkın hale getirebildiği için, sepsis ve ABH arasında iki yönlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (56).

Bazı 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 (57–59). Bunun sonucu olarak 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 sadece enfeksiyona karşı savaşmayıp, aynı zamanda organ hasarına katkıda bulunabilir (60–62). 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 (63–65).

Sİ-ABH Mikrovasküler disfonksiyon

Sİ-ABH gelişiminde öne sürülen yaygın fikir; sepsis başta olmak üzere ABH ile ilişkili en sık etyolojilerin hepsinin şok/hemodinamik değişikliklerle ilişkili olarak,

sonucunun iskemi ile sonuçlanmasıdır (49). Yaratıcı düşüncelerden biri; Sİ-ABH'nin, global veya bölgesel hipoperfüzyon belirtilerinin yokluğunda bile ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (59,62,66).

Sepsis, vücutta sadece makrovasküler sirkülasyonda değişikliklerle kalmayıp aynı zamanda mikrovasküler sirkülasyonda da belirgin bir değişikliğe neden olur ve azalmış sistemik vasküler direnç, doku kan akışının kötü dağılımı ve mikro dolaşım düzensizliği ile karakterizedir (67,68). Nihayetinde bölgesel kan akımı dağılımında heterojenite, RKA'da azalma ve renal vasküler dirençte artma gerçekleşir (69).

Nitrik oksit (NO), Sİ-ABH'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar (70). Sepsis sırasında, global NO üretimi artmasına rağmen indüklenabilir NO sentaz enzimi (iNOS), farklı bölgesel NO konsantrasyonları ile sonuçlanan heterojen bir ekspresyona neden olur (71). Böylelikle şant, hipoksi ve lokal reaktif nitrojen türlerine bağlı tübüler hasar meydana gelir (72).

Sinyalin amplifikasyonu: yavaş akış ve tübüler oksidatif stres arasındaki ilişki

Sepsis kaynaklı mikrovasküler disfonksiyon, inflamatuvar sinyalin amplifikasyonunda yavaş peritübüler akış alanları üretir. Bunun sonucunda peritübüler kılcal damarlarda uzun süreli lökosit geçişi olup, bu lökositlerden de sitokinlerin salınmasına bağlı olarak daha fazla maruziyet yaşanmasına ve daha fazla inflamasyon ile böbrek dendritik ve tübül epitel hücrelerinde oksidatif stres, vakuolizasyon ve mikrovasküler disfonksiyona neden olur. Böylelikle meydana gelen hipoksi, tübüler hasara, adaptif bir yanıtla inflamasyon ve oksidatif strese katkıda bulunur (64,73).

Mitokondride hücre döngüsünün durmasını sağlayan tübüler hücrelerin adaptif yanıtı, hipoksi ve inflamasyona maruz kalan hücrelerin apoptoz veya nekroz ile sonuçlanabilecek sürecini sınırlandırır (74–76). Mitokondri metabolik adaptif yanıtta üç anahtar süreç olan enerji tüketiminin yeniden önceliklendirilmesi, mitofaji ve hücre döngüsünün durmasını yöneterek önemli rol oynar.

Sİ-ABH GFR Kontrolü

Sepsis sırasında RKA korunduğu sırada GFR'de azalmayı tanımlayan ana mekanizma, efferent arteriyolde vazodilatasyon, afferent arteriyolde vazokonstriksiyon ve tübüloglomerüler geri beslemedir (77,78). GFR'de azalmayı açıklayan bu mekanizmalar tübüler hücre fonksiyonundaki adaptif değişikliklerle tamamiyle uyum içerisindedir.

2.7. ABH'da Tanı ve Evreleme

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan ABH tanımı, sırayla geliştirilmiş belirli kriterlere dayanmaktadır. 2012 yılında yapılan KDIGO tanımı ve evreleme sistemi en fazla tercih edilen tanımdır (79). KDIGO, 2004 yılında yayınlanan RIFLE kriterleri (Risk, Hasar, Yetmezlik, Böbrek fonksiyon kaybı ve Son dönem böbrek hastalığı)(80) ve 2007 yılında yayınlanan; Acute Kidney Injury Network (AKIN) kriterlerinde yapılan bir takım düzenlemelerle geliştirilmiştir (Tablo 2.3).

KDIGO kriterlerinde ABH tanısı için sadece serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkışındaki değişikliklere bakılır. Tanı konulduktan sonra kan üre nitrojeni, fraksiyonel sodyum atılımı ve idrar biyokimyası, idrar mikroskopisi gibi diğer laboratuvar testleri ve bir takım görüntüleme yöntemleri (renal manyetik rezonans, renal ultrasonografi (USG), renal bilgisayarlı tomografi, üriner sistem direk grafisi vb) ABH'nin kapsamını, tipini ve altta yatan nedenini belirlemede kullanılır. Tedavi sürecindeki başarısızlığın önemli nedenlerinden biri, ABH'nin ileri dönemlerine kadar hastalar asemptomatik olup, bundan dolayı tanının konulmasında ve tedaviye başlamada gecikme yaşanmasıdır (81).

Diyaliz gerektiren ABH'li hastaların prognozu son 50 yılda sabit kalıp, ekstrakorporeal renal replasman tekniklerindeki gelişmelere rağmen kısa ve uzun dönem mortalite oranları halen %40 ile %80 arasında değişmektedir. ABH ciddi zararlı sonuçları olmasına rağmen, hastanede yatan hastalarda %43'e varan oranlarda ABH'nin tanısı gecikmektedir (82). ABH'nin erken tespitini sağlayacak gelişmeler, prognozu potansiyel olarak etkileyebilecek önlemlerin zamanında alınması için çok önemlidir.

Her ne kadar popüler olsada KDIGO kriterlerinde de bir takım sınırlamalar vardır (83,84). Bu sınırlamalar, yalnızca kreatinin veya idrar çıkışındaki değişikliklere dayanan RIFLE ve AKIN için de geçerlidir.

□ ABH'nin etyolojisi çok sayıda olduğu ve KDIGO da hangi etyolojinin neden olduğunu bulunamadığı için önemli bir kısıtlılığa sahiptir. Eğer ABH'nı tek bir hastalık gibi tedavi etmeye çalışırsak, örneğin prerenal ABH ve ATN'yi birlikte gruplandırmak yanlış olacaktır. Bu nedenle tanı konulduktan sonra ilk yapılacak işlem ABH'nin nedenini belirlemek olacaktır. Bunun için hızlı bir değerlendirme şarttır (84). Geri döndürülebilir nedenler bulunması, hastanın bakımı için kritik bir öneme sahiptir. ABH kriterlerini kullanan çalışmalarda her zaman ele alınmayan farklı uzun vadeli sonuçlar ve prognoz

ABH'nin farklı nedenleri ile ilişkilidir. Ayrıca, uygun tedavi müdahalelerin yapılabilmesi için bu kriterlere etiyolojik veya anatomik tanıların eklenmesi gerekmektedir (83).

□ KDIGO kriterleri, ABH'yi tanımlamak veya evrelemek için serum kreatinin veya idrar çıkışındaki değişimi kullanmak sorunlardan başka biridir. Çünkü ABH'yi tanımlamak veya evrelemek için idrar çıkışının kullanılması sağlam kanıtlara dayanmamaktadır. YBÜ mortalitesinde, serum kreatinin ve idrar çıkışı kriterlerini karşılaştıran RIFLE sınıflandırmasında, serum kreatinin kriterleri mortalitenin güçlü belirleyicileriye, idrar çıkışı kriterleri mortaliteyi bağımsız olarak tahmin edememektedir (85). Kısa zamanda yaşanan oligüri, sadece o andaki yetersiz hacim resüsitasyonuna işaret edebilir (86). Bununla birlikte başka çalışmalar, idrar çıkışı için aksini söyleyip mortaliteyi öngördüğünü ileri sürmüştür (87). Bu çalışmalardan bir tanesinde idrar çıkışının ABH için serum kreatinininden daha duyarlı bir belirteç olabileceğini öne sürmektedir (87,88). Başka bir çalışma da ise, serum kreatinin ve idrar çıkışının birlikte kullanılmasının, mortalite veya böbrek replasman tedavisi risklerini saptama oranının en yüksek olduğunu ileri sürmektedir (89). Her ne kadar tanı kriterleri, hem kreatinin hem de idrar çıkışını içerse de, pratikte idrar çıkışında yaşanan; veri toplanmasıyla alakalı zorluklar, diüretiklerin 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 (84). Bu problemlere mantıklı bir çözüm getirilene kadar, Akut Diyaliz Kalite Girişimi (ADQI) grubunda önerildiği ve KDIGO tarafından onaylandığı gibi, bizim için en faydalı kriterlerin kullanılması mantıklıdır (79,80).

□ ABH'nin tanı kriteri 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 değişikliklerle birlikte, ABH için bazal kreatinin belirlenmesindeki zorluklar önemli kısıtlamalardan bazılarıdır (90,91). ABH olduğu düşünülen ancak serum kreatinin başlangıç düzeyi ölçümü olmayan hastada serum kreatinin değişikliğini hesaplamak mümkün değildir. RIFLE kriterleri başlangıçta bunun için bir çözüm getirerek, 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 (80). Ancak, bu şekildeki bir

hesaplamada önemli ölçüde yanlış sınıflandırmaya yol açtığı gösterilmiştir ve kullanılması uygun görülmemiştir (84) .

Avrupa Böbrek En İyi Uygulaması (ERBP) grubu, geçmiş değerler ya da hesaplamadaki sorunlardan dolayı, ilk belgelenmiş en düşük serum kreatinininin düzeyinin kullanılmasını tavsiye etti (84). Bununla birlikte, ABH'nin başlangıcı hastaneye yatıştan önce meydana geldiyse, başlangıçtaki hastane kreatinin değeri, hastanın olağan başlangıç değerinin üzerine zaten yükselmiş olmakla birlikte akut hastalık durumunda kreatinin üretimi de azalabildiği için, bu da kabul edilen serum kreatinininde yapay bir düşüşe yol açabilir (92). Aşırı hacim yüklenmesinin sonucu olarak kreatinin dağılım hacmindeki değişiklikler de başlangıç kreatinin değerlerini düşürebilir ve ABH sırasında kreatinin konsantrasyonundaki artışı maskeleyebilir. Bazı uzmanlar, kişinin hastaneye yatıştan 7 ile 365 gün öncesine kadar ölçülen ortalama kreatinin değerlerinin gerçek temel kreatinin değerine en yakın olduğunu öne sürmüşlerdir (93). Bazal bir kreatinin değeri mevcut olsa 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 (94). Daha önemlisi ise, kreatinin gerçek zamanlı bir biyobelirteç olmayıp, seviyeleri böbrek fonksiyonu önemli ölçüde tehlikeye girene kadar yükselmediğinden, hastaya tanı koymada ve terapötik pencerenin kaçırılmasına neden olabilir.

Üstünde durulması gereken daha önemli bir mesele ise, Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI) çalışma grubu tarafından dile getirilen, sadece 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 sağlamayıp, aşırı bir iş yükü artışına neden olabileceğidir (86). Bu yüzden KDOQI çalışma grubu tarafından ABH tanısının klinik önemini belirlemek için sağduyu gerektiği belirtilir (95).

Tablo 2.3. RIFLE, AKIN ve KDIGO Yönergeleri ABH Tanı ve Evreleme Kriterleri

Tanı Kriterleri	RIFLE	AKIN	KDIGO
<i>Evreleme Kriterleri</i>			
<i>Evre</i>			
<i>Risk (RIFLE)</i> <i>veya</i> <i>1.Aşama (AKIN/KDIGO)</i>	Serum kreatinininde başlangıca göre 1.5 katına kadar artış VEYA 6 ila 12 saat boyunca idrar çıkışı VEYA %25-50 azalması	Serum kreatinininde ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$) artış VEYA 1.5-2 kat bazal artış VEYA 6-12 saat idrar çıkışı VEYA 6-12 saat idrar çıkışı	Serum kreatinininde ≥ 0.3 mg/dL (26.5 $\mu\text{mol/L}$) artış VEYA 1.5 ila 2 kat bazal artış VEYA <6 saat idrar çıkışı
<i>Yaralanma (RIFLE)</i> <i>veya</i> <i>2.Aşama (AKIN/KDIGO)</i>	Serum kreatinininde başlangıca göre 2 katına kadar artış VEYA 12 ila 24 saat boyunca idrar çıkışı VEYA %50-75 azalması	Serum kreatinininde ≥ 0.3 mg/dL (26.5 $\mu\text{mol/L}$) artış VEYA 1.5-2 kat bazal artış VEYA 6-12 saat idrar çıkışı	Serum kreatinininde başlangıca göre 2.0 ila 2.9 kat artış VEYA ≥ 12 saat <0.5 mL/kg/saat idrar çıkışı

Hasar (RIFLE)
veya
3.Aşama (AKIN/KDIGO)

Serum kreatinininde başlangıca göre 3 katına kadar artış VEYA Serum kreatinininde >0.5 mg/dL artış (eğer bazal >4 mg/dL) VEYA <0.3 mL/kg/saat idrar çıkışı >24 saat VEYA anüri >12 saat VEYA böbrek tedavisinin başlatılması VEYA >%75 GFR azalması	Serum kreatinin değeri >4.0 mg/dL ($\geq 354 \mu\text{mol/L}$) VEYA >3 kat artış VEYA >24 saat VEYA <0.3 mL/kg/saat idrar çıkışı VEYA >12 saat VEYA anüri >12 saat VEYA böbrek tedavisinin başlatılması	Serum kreatinin değeri $\geq 4.0 \text{ mg/dL}$ ($\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$) VEYA Böbrek replasman tedavisinin başlatılması VEYA <0.3 mL/kg/saat >24 saat VEYA Anüri >12 saat VEYA eGFR <35 mL/dk/1.73m ² ye düşüş
>4 hafta boyunca böbrek replasman tedavisi ihtiyacı		

Kayıp (RIFLE)

2.8. Yeni Biyobelirteçler

ABH olan hastalara uygun zamanda tanı koyup tedavi etmek için, erken tanıyı kolaylaştıran, etkili profilaktik ve terapötik önlemleri hızlandıran biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu nedenden dolayı, Amerikan Nefroloji Derneği, ABH ilişkili yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasını ve standardizasyonunu birinci öncelik olarak belirlemiştir. Günümüzde bu biyobelirteçlerle ilgili yapılan birçok deneysel ve klinik çalışma mevcut olup bazıları kanda, bazıları idrarda, bazıları her ikisinde de çalışılmıştır. Bu biyobelirteçler arasında; anatomik köken, fizyolojik fonksiyonları, salınım zamanları, kinetik ve dağılımları gibi birtakım farklılıklar gösterirler. Biyobelirteçlerden bazıları ABH'yi daha erken teşhis etmekle kalmayıp böbrek hasarının sebebi, süresi, ciddiyeti ve tedaviye yanıtı, akut hasarın başlangıcından, iyileşmeye kadar ABH'nin patofizyolojik sürecinin farklı evreleri hakkında bilgi verebilir (96–99) (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. ABH Tanısında Biyobelirteçler

Biyobelirteç	Etki Alanı
Serum sistatin-C (Cys-C)	Glomerüler filtrasyonu
Albuminüri ve proteinüri	Glomerüler filtrasyonu
İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-7 (IGFBP-7), Doku inhibitörü metaloproteinaz2 (TIMP2)	Tübüler stresi
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 hasar
İnterlökin-18	Böbrekte iskemi ve inflamasyonu

Bu yeni biyobelirteçlerin önemli avantajı, böbrek fonksiyonunda meydana gelen minimal hasarların, hasta daha asemptomatik iken ve serum kreatinin düzeyleri yükselmeden önce yani subklinik ABH'nin tespit edilmesine imkan sağlamaktadır. Klinik bulgular ortaya çıkmadan önce ABH'yi öngörebilme yeteneğine sahip olduğunda uygun profilaktik tedbirlerin alınmasını kolaylaştırabilir aynı zamanda hedef tedaviye kılavuzluk etme ve hastalığın prognozunu takibi açısından da fayda sağlayabilir (99,100).

2.9. NGAL

NGAL veya lipokalin-2 olarak bilinen protein, ilk olarak insan nötrofil granüllerinde keşfedilmiş, proteazlara dirençli, 25 kDa moleküler ağırlığa sahip bir polipeptittir ve lipokalin süper ailesine aittir (101). İnsan böbrek tübülleri, soluk borusu, akciğerler, mide, meme, prostat ve kalın bağırsak gibi çeşitli doku epitellerinden düşük miktarlarda salgılanır (102). Bu proteinin; iskemi, toksik etkiler, oksidatif stres ve malignite gelişimi gibi stres durumlarında, organellerden salınımı artar. Mevcut katalitik demirin azaltılması bakteri üremesini engeller ve organ hasarı sırasında oksidatif stresi azaltır (103). Hayvanlarda yapılan genom çalışmalarında, NGAL'in böbrekte meydana gelen iskemik ve toksik hasar sonrası, renal tübüler hücrelerden eksprese edildiği ve maksimal olarak indüklenen genlerden biri olduğu bildirilmiştir. Deneysel hayvan modeli çalışmalarının çoğunda, ABH gelişiminden kısa bir süre sonra serum ve idrarda tespit edilebildiği ispatlandığı için, bunun ABH için erken bir biyobelirteç olarak kullanılması önerilmiştir (3,104).

ROC eğrisi, tanı testlerinin performansının değerlendirilmesi ve bunların kıyaslanması için en yaygın kullanılan yöntemdir. Bulunan bir biyobelirtecin performansını, genellikle eğri altında kalan alan (AUC) ROC değeri ile açıklanır. Biyobelirteçler için AUC-ROC değeri 0.75'ten büyük ise iyi bir ayırmacı ve AUC-ROC değeri 0.90'dan büyük olduğundaysa da ideal bir ayırmacı özelliği var demektir (105). ABH biyobelirteci olarak idrar ve serum NGAL tayininin tanısallık ve prognostik önemi olmasının yanında NGAL böbrek hasarının şiddeti ve süresi ile orantılı olarak yükselme özelliği vardır (2-5,106). Bunu böbrek hasarından 1-3 saat sonra ve kreatinin artışından 36-72 saat önce, idrar veya plazmada ortaya çıkıp hızlı bir şekilde analiz edilmesiyle sağlar. İki bin beş yüzden fazla hastanın verilerinin derlendiği kapsamlı bir meta-analizde, serum ve idrar NGAL düzeylerinin, ABH için sadece bir erken tanı aracı olmasının yanında, aynı zamanda renal replasman tedavi ihtiyacı, ABH'nin prognozunu etkileyecek klinik sonuçları ve mortaliteyi öngördüğü vurgulanmıştır (107).

2.10. Doppler Usg İle VEXUS Ölçümü

Sıvı yüklenmesi uç organlarda hasarlara, ayrıca mortalite, ABH insidansı ve mekanik ventilasyonda kalma süresinde artışa neden olur (11,108). Sıvı yüklenmesi venöz konjesyonla sonuçlanır (109). Daha sonrasında venöz konjesyon splanknik organlarda konjesyon oluşturarak hasar oluşmasına sebep olur. Basit, hızlı, noninvazif ve

tekrarlanabilir bir teknik olan Doppler tabanlı ultrasonografi ile ABH'nin potansiyel nedeni olan venöz konjesyon tespit edilebilir (8,10,14–16). 1931'den beri, hayvan modellerinde artan renal venöz basınç ile azalmış renal kan akışı arasında ilişki gösterilmiştir (13). Santral venöz basıncı, her ne kadar sıvı yüklenmesi için bakılan bir ölçüm olsa da, hastaların pozisyonu, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda değişen intratorasik basıncın etkisi konusunda net bir fikir birliği olmadığı ve ön yükü doğrudan yansıtmadığı için, ölçümlere şüpheyle bakmak gerekir. Yine de teorik olarak santral venöz basıncın (CVP) artması retrograd akım olarak doğrudan böbrek ve karaciğer damarlarına iletilir. Böbrek kapsüllü bir organ olduğu için renal interstisyel basıncı artar. Başlangıçta renal lenfatik akışta da bir artış meydana gelir. CVP değerinin sürekli artması en sonunda kompartman sendromuna benzer şekilde arteriyel akış ve glomerüler filtrasyon hızında bir azalma meydana getirir. Böylelikle karın organlarında anormal Doppler akım düzenleri konjestif organ hasarı ile ilişkilendirilmiştir ve bu durum splanknik venöz konjesyonun değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Hepatik, portal ve intrarenal venlerin venöz Doppler'ine ek olarak vena kava inferior (VCİ) çapının değerlendirilmesini de içeren venöz aşırı ultrason (VEXUS) skorunun ABH erken tespiti için kullanılabileceği düşünülmüştür.

VEXUS görüntülemesinde ilk başta VCİ ölçümü yapılır. Kısaca, 2 cm'den küçük bir VCİ çapı, konjesyonun olmadığını gösteren 0. dereceye karşılık gelir. VCİ dairesel ve pletorik görünüyorsa ve yükselmiş CVP'yi düşündürüyorsa, VEXUS muayenesinin geri kalanına devam edilebilir. VCİ çapı 2 cm'yi aştığında, hepatik, portal ve intrarenal venöz Doppler'de gözlenen anormalliklerin ciddiyetine göre üç konjesyon derecesi tanımlanır. Hepatik ven Doppler'de, hafif anormal bir desen, diyastolik (D) dalgasından daha küçük ancak yine de bazal çizginin altında olan bir sistolik (S) dalgası ile karakterize edilir. S dalgası tersine döndüğünde ciddi şekilde anormal kabul edilir. Portal ven Doppler, %30 ila %50 arasında değişen bir pulsatilite ile hafif anormal, %50 veya daha fazla olduğunda ise ciddi anormal olarak kabul edilir. İntrarenal venlerin Dopplerinde, belirgin S ve D bileşenleri ile pulsatilite olduğunda hafif anormal, yalnızca D deseni ile monofazik olduğunda ise ciddi anormaldir. Ciddi anormal dalga formlarının yokluğu ancak bir veya daha fazla hafif anormal dalga formunun varlığı, 1'lik bir VEXUS derecesine karşılık gelirken tek bir ciddi dalga formu, 2. derece ile uyumludur. Son olarak, iki veya daha fazla ciddi dalga formu, 3'lük VEXUS derecesini veya ciddi venöz konjesyonu gösterir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Grubu

Bu araştırma, Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.09.2023 tarih ve 2023/61 sayılı karar alındıktan sonra başlatılmıştır. İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimi tarafından 2023/3366 proje numarası ile desteklenmiştir. Bu prospektif kesitsel çalışmaya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Reanimasyon yoğun bakım ünitesinde yatan, yaşları 18-80 arasında değişen, her iki cinsiyetten, sepsis ve septik şok tanısını sepsis-3 rehberi kriterlerine göre tanı alan hastalar 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, renal arter stenozu varlığı, karaciğer ve böbrek nakli olmuş hastalar, karaciğer ve böbrek tümör varlığı, diyaliz tedavisi alan hastalar, tek böbrek ve diğer böbrek anomalileri, sağ kalp yetmezliği, akut mezenter iskemisi varlığı, (GFR) < 30 ml/dk/1.73m² olarak tanımlanan şiddetli akut veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların tamamı standart olarak monitörize edildi (kalp atım hızı, OAB, solunum hızı, periferik oksijen saturasyonu, sıcaklık, idrar çıkışı vb). Tüm hastaların Surviving sepsis 2021 rehberine uygun olarak; kültürleri gönderildi ve antibiyotik, sıvı ve gerekli durumlarda vazopressör tedavileri uygulandı.

Ulusal sağlık bilgi sisteminde ya da hastanemizde bilgi sisteminde bazal kreatin değerleri bilinen septik hastalar çalışmaya dahil edildi. KDIGO kılavuzuna göre 3 gün boyunca günlük olarak hem serum kreatinin düzeyi hem de idrar çıkışı takip edildi. Hastalar yoğun bakıma kabul sırasında ABH olup olmamasına göre iki ana gruba ayrıldı.

Grup ABH (n= 47): YBÜ'ye kabul sırasında ABH olan septik hastalar

Grup Kontrol (n=51): YBÜ'ye kabul sırasında ABH olmayan septik hastalar

Tüm hastaların böbrek fonksiyonları 3 günlük takip sürecinde KDIGO kriterlerine göre günlük olarak değerlendirildi ve 3 günlük süreçte ABH olup olmadıkları tekrar değerlendirildi. Buna göre alt gruplar oluşturuldu.

Grup Kontrol hastaları da 72 saatlik takip sürecinde ABH gelişenler ve gelişmeyenler olarak iki alt gruba ayrıldı. Böylece yoğun bakıma kabulde bakılan serum NGAL düzeyi, VEXUS skoru ve diğer sıvı yanıtılığını gösteren parametrelerin ABH'ı göstermedeki yeri de araştırıldı.

Grup Kontrol-kontrol (n=38): YBÜ'ye kabul sırasında ABH olmayan ve 3 (üç) günlük süreçte ABH gelişmeyen septik hastalar

Grup Kontrol-ABH (n=9): YBÜ'ye kabul sırasında ABH olmayan ve 3 (üç) günlük süreçte ABH gelişen septik hastalar

Grup ABH'daki hastalar 3 günlük takip sürecinde KDİGO kriterlerine göre ABH'sı devam eden ve iyileşenler olmak üzere iki alt gruba ayrıldı.

Grup ABH-kontrol (n=16): YBÜ'ye kabul sırasında ABH olan ancak 3. günde ABH olmayan septik hastalar

Grup ABH-ABH (n=35): YBÜ'ye kabul sırasında ABH olan ve 3 (üç) günlük süreçte ABH'sı devam eden septik hastalar

Sepsis ve septik şok tanısı sonrası bir saatlik bundle tedavisi uygulanıp, hemodinamik stabilizasyonu sağlanan hastaların ilk 24 saat içinde ve 72. saatte rutin laboratuvar tetkikleri çalışıldı, Doppler tabanlı VEXUS ölçümleri yapıldı ve serum NGAL düzeyi için kan örnekleri alındı.

VEXUS skoru ölçümü bu konuda deneyimli bir uygulayıcı tarafından, transparietal 2-5 MHz curvi-linear prop (Ch5-2 ultrason dönüştürücü, Siemens Healthineers ACUSON NX3) ile yapıldı ve ilk başta vena cava inferior (VCI) ölçümü yapıldı, 2 cm'nin üzerinde olan hastalarda ölçüm değerine göre hepatik ven, portal ven ve intrarenal ven ölçümleri yapıldı (Şekil 3.1). Daha sonra VEXUS'u oluşturan dalgalar ve parametreler yorumlandı (Şekil 3.2).



**VENA CAVA
INFERIOR**



**HEPATIC
VEN**

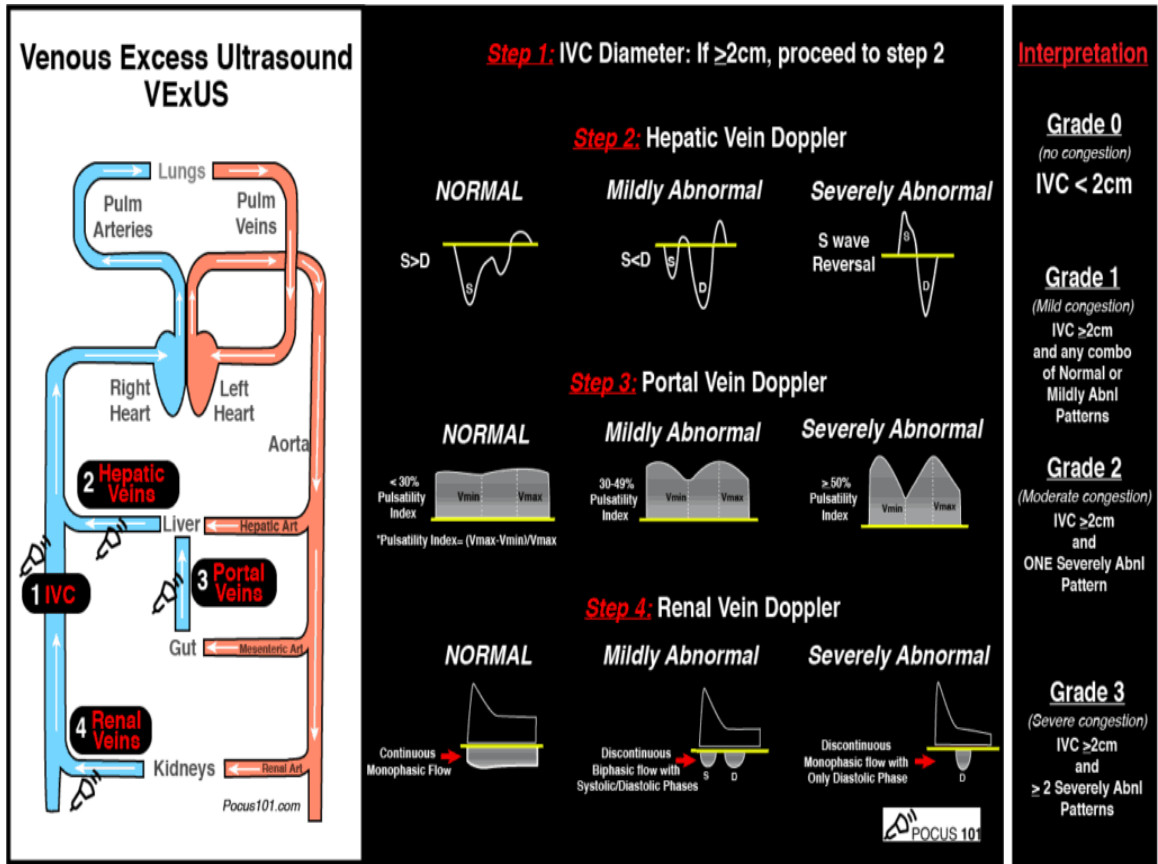


**HEPATIC
VENA
PORTA**



**INTRA
RENAL
VEN**

Şekil 3.1. VEXUS ölçümünde probun pozisyonu ve elde edilen kesitsel ultrasonografik görüntü



Şekil 3.2. VEXUS'u oluşturan parametrelerin ve dalgalarının yorumlanması

Kaynak : <https://www.pocus101.com/vexus-ultrasound-score-fluid-overload-and-venous-congestion-assessment/>

Serum NGAL düzeyi için periferik venden 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 antikor kaplı mikrolplaka 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 mikroparka 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.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri; cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), ek hastalıkları (örn. hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, malignite), enfeksiyon kaynağı, mekanik ventilasyon tedavi ihtiyacı, destek tedavisi ihtiyacı, SOFA skoru, APACHE II (Acute Physiology, Assessment and Chronic Health Evaluation 2) skoru ve 28 günlük mortalite kayıt altına alındı. Ayrıca c-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, arteriyel kan gazı, troponin, pro-brain natriüretik peptid (pro-BNP), üre, kreatinin, ürik asit ve elektrolitler (Na, K, Mg, Ca, P) kaydedildi.

Ayrıca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, TAPSE, plevral effüzyon miktarı, akciğer B-line sayısı, vena cava inferior çapı, spontan soluyanlarda kollapsibilite indeksi ile, mekanik ventilasyon tedavisi altındakilerde distensibilite indeksi ile sıvı yanıtıllığı değerlendirildi. Spontan soluyan hastalar ve entübe hastalar arasında farklı sıvı yanıtıllığı hesaplamaları (kollapsibilite ve distensibilite indeksleri) kullanıldığından bu hastaların karşılaştırılabilirliklerini sağlamak için kollapsibilite indeksi %50'nin üzerinde olanlar ve distensibilite indeksi %18'in üzerinde olanlar sıvı yanıtı, altındaki değerler sıvı yanıtsız olarak değerlendirildi. Plevral effüzyon için her iki hemitorakstaki effüzyon miktarı Balık Formülü ($EV = A \times 20$) ile hesaplandı. Plevral effüzyon yok, <500 ml ve >500 ml olarak sınıflandırıldı. Her iki akciğerin ultrasonunda B-line sayısı toplanarak ortalaması alındı ve ortalama değerin <3 ve ≥ 3 olarak sınıflandırıldı. Vena cava inferior çapının en yüksek değeri kaydedildi, ayrıca <2cm ve 2cm olarak sınıflandırıldı. IVC çapı 2 cm'yi aştığında, hepatik, portal ve intrarenal venöz Doppler'de gözlenen anormalliklerin ciddiyetine göre üç konjesyon derecesi tanımlanır. Hepatik ven Doppler'de, hafif anormal bir desen, diyastolik (D) dalgasından daha küçük ancak yine de bazal çizginin altında olan bir sistolik (S) dalgası ile karakterize edilir. S dalgası tersine döndüğünde ciddi şekilde

anormal kabul edilir. Portal ven Doppler, %30 ila %50 arasında değişen bir pulsatilite ile hafif anormal, %50 veya daha fazla olduğunda ise ciddi anormal olarak kabul edilir. İntrarenal venlerin Dopplerinde, belirgin S ve D bileşenleri ile pulsatilite olduğunda hafif anormal, yalnızca D deseni ile monofazik olduğunda ise ciddi anormaldir. Ciddi anormal dalga formlarının yokluğu ancak bir veya daha fazla hafif anormal dalga formunun varlığı, 1'lik bir VEXUS derecesine karşılık gelirken tek bir ciddi dalga formu, 2. derece ile uyumludur. Son olarak, iki veya daha fazla ciddi dalga formu, 3'lük VEXUS derecesini veya ciddi venöz konjesyonu gösterir.

Ayrıca VCI maksimum değerlerinin zamanla değişimini gruplar arasında karşılaştırmak için ikinci ölçümden birinci ölçüm değeri çıkarılarak delta-VCI maks (VCI maks2-VCI maks1) ve bu değer ilk ölçüme bölünerek delta-VCI maks oran hesaplandı [(VCI maks2-VCI maks1)/VCI maks1]. Aynı şekilde delta-VEXUS ikinci ölçümden ilk ölçüm çıkarılarak (VEXUS2-VEXUS1) hesaplandı.

Power analiz: Wu ve arkadaşlarının çalışması referans olarak alındığında, 25 ng/ml ortalama fark ve 25ng/ml standart deviasyon ile 0.05 alfa değeri ile, %95 power için her grup için 27 hasta olmak üzere toplam 54 hastanın yeterli olacağı gözlemlendi. Bir yıllık süreç içerisinde mevcut rakamların sağlanabileceği düşünüldü.

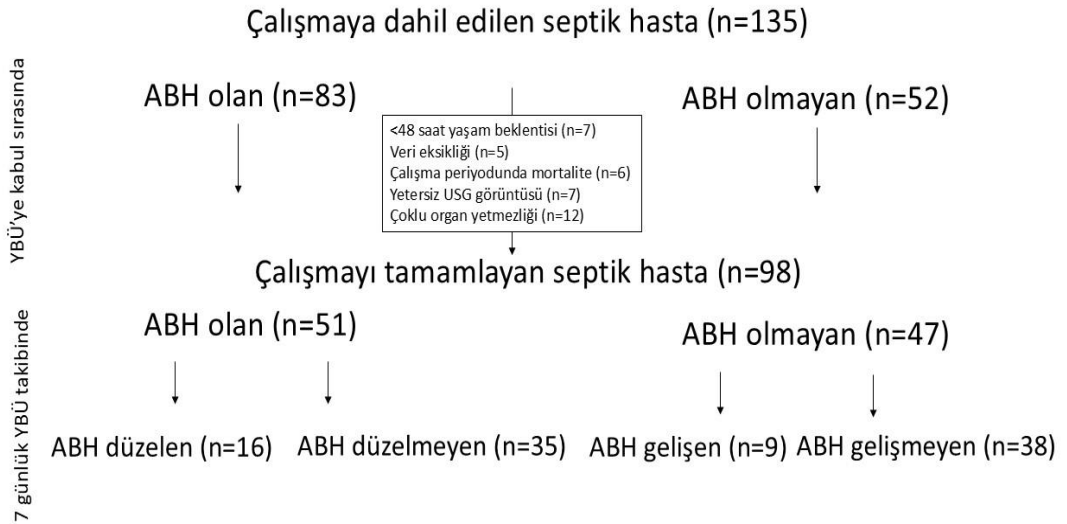
3.2. Biyoistatistiksel Veri Analizleri

Çalışmada yer alan değişkenlerden nitel veriler sayı (yüzde) ile özetlendi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Nicel veriler ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama± standart sapma ile özetlendi. İki bağımlı nicel değişkenler için yapılan analizlerde ise Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. İstatistik analizlerde kategorik değişkenler Pearson ki-kare testi, Yates düzeltmeli ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Nicel değişkenler için ise iki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi kullanıldı. Odds oranı kestirimleri için tek değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Uygulanan istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm analizler IBM SPSS Statistics 26.0 for Windows (New York; ABD) kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Akut Böbrek Hasarı

Çalışma süresince yoğun bakımımıza çalışmanın dahil edilme koşullarını sağlayan 135 septik hasta kabul edildi (Şekil 4.1). Yoğun bakıma kabul sırasında hastaların 83 (%61)'ünde ABH olduğu, 52 (%39)'sinde ABH olmadığı tespit edildi. Ancak hastaların 98'i sırasıyla 51 ve 47'si çalışmayı tamamlayabildi. Yaş ABH olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). ABH olan grupta hipertansiyon, ABH olmayan grupta ise travma hastası daha fazlaydı ($p<0.05$). Vazopressör ihtiyacı olan hasta sayısı ABH olan hastalarda daha fazlaydı ($p<0.05$). Ancak vazopressör gereken hastalarda, vazopressör dozları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). 24 saatlik total idrar miktarı ve vücut ağırlığına göre düzeltilmiş idrar miktarı ABH olmayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Mortalite açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.1). Diğer demografik veriler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi (Tablo 4.2).



Şekil 4.1. Çalışmanın akış şeması

Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri ile ABH'nın ilişkisi

Değişkenler	Grup		p*	
	ABH Olmayanlar	ABH Olanlar		
	(n=47)	(n=51)		
Yaş	62(18-95)	79(38-96)	<0.001	
Cinsiyet	(K/E)	20/27	26/25	0.527**
VKİ	24.22(14.57-49.38)	25.71(18.42-42.97)	0.077	
APACHE	22(7-36)	23(6-44)	0.741	
SOFA	5(1-12)	6(1-13)	0.968	
Komorbidite	(yok/var)	5/42	5/46	0.576***
Hipertansiyon	(yok/var)	34/13	23/28	0.006***
Diabetes mellitus	36/11	34/17	0.194	
Konjestif kalp yetmezliği	40/7	40/11	0.278	
Koroner arter hastalığı	36/11	32/19	0.102	
KOAH	39/8	43/8	0.537	
Serebrovasküler hastalık	39/8	39/12	0.293	
Travma	(yok/var)	39/8	51/0	0.002***
Malignensi	43/4	46/5	0.552	
Enfeksiyon kaynağı	Pnömoni	27 (57.4)	26 (51.0)	0.842*
	Kan enfeksiyonu	9 (19.1)	9 (17.6)	
	İYE	8 (17.0)	11 (21.6)	
	Diğer	3 (6.4)	5 (9.8)	
Geldiği servis	Acil	42 (89.4)	44 (86.3)	0.544*
	Servis	3 (6.4)	6 (11.8)	
	Diğer YBÜ	2 (64.3)	1 (2.0)	
Vazopressör ihtiyacı	Var	9	22	0.009
	Yok	38	29	
Vazopressör miktarı	(mcg/kg)	11.63(0.98-25.8)	8.17(1.88-26)	0.848
Oksijen tedavisi	Nazal/yüz maskesi	20	27	0.234
	HFNC/NIV	2	0	
	İnvazif MV	25	24	

Hemodinami	KAH (atım/dk)	91(66-140)	92(50-150)	0.644
	SAB (mmHg)	110(77-162)	110(78-150)	0.176
	OAB (mmHg)	70(60-105)	70(50-110)	0.917
Sıvı miktarı	Toplam	3574(1375-7760)	2950(960-6600)	0.182
(24 saatlik)	(ml/kg)	47.45(16.09-119.38)	41.25(12.22-87.27)	0.060
İdrar miktarı	Toplam	2400(300-7800)	2050(70-4500)	0.031
(24 saatlik)	(ml/kg)	35(12.05-120)	29.03(0.97-64.44)	0.005
Balans (24 saat)	(ml)	1000(-458-5320)	1300(-2500-4113)	0.368
KDIGO-yatış	Evre 1	0 (0.00)	24 (48.00)	
	Evre 2	0 (0.00)	18 (36.00)	
	Evre 3	0 (0.00)	8 (16.00)	
KDIGO-3.gün	Evre 1	7 (77.78)	20 (58.82)	0.550*
	Evre 2	1 (11.11)	9 (26.47)	
	Evre 3	1 (11.11)	5 (14.71)	
Mortalite	Yok/var	32(68.1)/15(31.9)	37(72.5)/14(27.5)	0.396***

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir.: Mann Whitney U testi*

4.1.1. Serum NGAL düzeyleri

Yoğun bakım yatışının ilk günü bakılan serum NGAL düzeyleri ABH olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

ABH olmayanların 3. gün bakılan serum NGAL düzeylerinin ABH olanlara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.001$) (Tablo 4.3).

Yoğun bakıma kabul edildiğinde ABH olan ve olmayan hastaların ilk gün ve üçüncü gün NGAL düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldı. Girişte ABH olmayanların zamanla serum NGAL düzeylerinde artma olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar verileri ile ABH'nın ilişkisi-yoğun bakımın ilk günü

Değişkenler	Grup			p [*]
		ABH Olmayanlar (n=47)	ABH Olanlar (n=51)	
NGAL	ng/ml	71.77(0-671)	66.11(0-180.1)	0.714
Prokalsitonin	ng/ml	1.6(0-100)	5(0-100)	0.026
CRP	mg/dl	11(0-28)	16(0-36)	0.045
Troponin	pg/ml	17(2-12778)	40(3-15007)	0.026
Pro-BNP	ng/ml	1042(2-35000)	7329(128-35000)	0.001
Üre	mg/dl	20(4-72)	50(16-168)	<0.001
Kreatinin	mg/dl	0.8(0.2-1.2)	1.8(0.9-5.6)	<0.001
Ürik asit	mg/dl	3(1-10)	8(2-93)	<0.001
Hematokrit	%	30(22-77)	33(19-51)	0.474
Sodyum	mmol/l	142(127-156)	136(36-161)	0.007
Potasyum	mmol/l	3.6(1.91-32)	4(2.5-5.9)	0.146
Magnezyum	mg/dl	1.6(0.4-3)	1.8(0.7-5.6)	0.009
Kalsiyum	mg/dl	8.4(4.5-10.4)	8(6.2-11)	0.292
Fosfor	mg/dl	3(0.5-6.5)	3.7(0.9-8.6)	0.026
İdrar sodyumu	mmol/l	99(8-180)	121(12-247)	0.007
İdrarmikroprotein i	mg/dl	47(3-252)	55(2-254)	0.292
İdrar kreatini	mg/dl	45(3-194)	62(14-250)	0.007
pH		7.4(7.14-7.72)	7.33(7.2-7.48)	0.046
PaO2	mmHg	95(50-178)	94(60-142)	0.848
PaCO2	mmHg	42(17-113)	40(20-89)	0.361
Bikarbonat	mmol/l	24(12-57)	20(14-40)	0.005
Baz açığı	mmol/l	0(-16-32)	-4(-12-18)	0.002
Laktat	mmol/l	1.5(0-11)	1.5(0.1-12)	0.904

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.*: Mann Whitney U testi, Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı (PaCO2): Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı (PaO2), Power of Hydrogen (pH)Pro-BNP(Pro-Brain Natriuretic Peptide): C-reaktif protein(CRP)Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin(NGAL)

Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar verileri ile ABH'nın ilişkisi -yoğun bakımın üçüncü günü

Değişkenler	Grup			p*
		ABH Olmayanlar (n=47)	ABH Olanlar (n=51)	
NGAL	ng/ml	83.94(0-671)	58(0-204.59)	0.001
Prokalsitonin	ng/ml	1.1(0-43)	2.7(0-73)	0.067
CRP	mg/dl	10(0-31)	12(1-31)	0.488
Troponin	pg/ml	10(1-10128)	30(1-26779)	0.014
Pro-BNP	ng/ml	1391(0-35000)	6111(99-35000)	0.005
Üre	mg/dl	22(2-90)	44(13-101)	<0.001
Kreatinin	mg/dl	0.8(0.3-2.4)	1.6(0.6-5.1)	<0.001
Ürik asit	mg/dl	4(0-15)	7(1-16)	<0.001
Hematokrit	%	29(21-48)	31(24-51)	0.039
Sodyum	mmol/l	144(130-161)	142(132-156)	0.336
Potasyum	mmol/l	3.3(1.9-6.3)	3.5(2.2-6.5)	0.335
Magnezyum	mg/dl	1.6(1-2.4)	1.7(1-3.2)	0.332
Kalsiyum	mg/dl	8.2(6.6-10)	8.2(5.5-11.8)	0.887
Fosfor	mg/dl	3.1(0.8-6.2)	3.2(0.1-12)	0.259
İdrar sodyumu	mmol/l	95(8-170)	124(20-205)	0.005
İdrar mikroproteini	mg/dl	33(9-142)	52(10-198)	0.090
İdrar kreatini	mg/dl	45(7-174)	55(7-189)	0.027
pH		7.42(6.85-7.56)	7.41(6.8-7.59)	0.184
PaO2	mmHg	96(58-160)	102(55-150)	0.288
PaCO2	mmHg	40(24-108)	41(23-73)	0.522
Bikarbonat	mmol/l	26(8-48)	23(6-49)	0.007
Baz açığı	mmol/l	2(-22-27)	0(-22-27)	0.010
Laktat	mmol/l	1.3(0.2-15)	1.3(0-7.3)	0.784

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir.*: Mann Whitney U testi, Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı (PaCO2): Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı (PaO2), Power of Hydrogen (pH)Pro-BNP(Pro-Brain Natriuretic Peptide): C-reaktif protein(CRP)Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin(NGAL)

Tablo 4.4. ABH olan ve olmayan hastaların YBÜ yatışının ilk ve 3. gün değerlerinin grup içi karşılaştırılması

Değişkenler	Grup			
	Akı Olmayanlar	p*	Akı Olanlar	p*
NGAL	71.77(0-671) / 83.94(0-671)	0.019	66.11(0-180.1) / 58(0-204.59)	0.153
Prokalsitonin	1.6(0-100) / 1.1(0-43)	0.019	5(0-100) / 2.7(0-73)	0.01
CRP	11(0-28) / 10(0-31)	0.921	16(0-36) / 12(1-31)	0.025
Troponin	17(2-12778) / 10(1-10128)	<0.001	40(3-15007) / 30(1-26779)	0.001
Pro-BNP	1042(2-35000) / 1391(0-35000)	0.600	7329(128-35000) / 6111(99-35000)	0.032
Üre	20(4-72) / 22(2-90)	0.077	50(16-168) / 44(13-101)	0.213
Kreatinin	0.8(0.2-1.2) / 0.8(0.3-2.4)	0.170	1.8(0.9-5.6) / 1.6(0.6-5.1)	0.001
Ürik asit	3(1-10) / 4(0-15)	0.098	8(2-93) / 7(1-16)	0.004
Hematokrit	30(22-77) / 29(21-48)	0.001	33(19-51) / 31(24-51)	0.525
Sodyum	142(127-156) / 144(130-161)	0.011	136(36-161) / 142(132-156)	<0.001
Potasyum	3.6(1.91-32) / 3.3(1.9-6.3)	0.107	4(2.5-5.9) / 3.5(2.2-6.5)	0.001
Magnezyum	1.6(0.4-3) / 1.6(1-2.4)	0.215	1.8(0.7-5.6) / 1.7(1-3.2)	0.068
Kalsiyum	8.4(4.5-10.4) / 8.2(6.6-10)	0.096	8(6.2-11) / 8.2(5.5-11.8)	0.984
Fosfor	3(0.5-6.5) / 3.1(0.8-6.2)	0.181	3.7(0.9-8.6) / 3.2(0.1-12)	0.102
İdrar sodyumu	99(8-180) / 95(8-170)	0.571	121(12-247) / 124(20-205)	0.236
İdrar mikropoteini	47(3-252) / 33(9-142)	0.046	55(2-254) / 52(10-198)	0.080
İdrar kreatini	45(3-194) / 45(7-174)	1.000	62(14-250) / 55(7-189)	0.293
pH	7.4(7.14-7.72) / 7.42(6.85-7.56)	0.054	7.33(7.2-7.48) / 7.41(6.8-7.59)	0.015
PaO2	95(50-178) / 96(58-160)	0.836	94(60-142) / 102(55-150)	0.040
PaCO2	42(17-113) / 40(24-108)	0.847	40(20-89) / 41(23-73)	0.690
Bikarbonat	24(12-57) / 26(8-48)	0.240	20(14-40) / 23(6-49)	0.002
Baz açığı	0(-16-32) / 2(-22-27)	0.310	-4(-12-18) / 0(-22-27)	<0.001
Laktat	1.5(0-11) / 1.3(0.2-15)	0.165	1.5(0.1-12) / 1.3(0-7.3)	0.179
VCI				
çapı(mm)				
Spontan maks	16.9(8-30) / 14.85(8.3-26)	0.179	16.5(8-25.3) / 15.3(10-24.2)	1.000
Spontan min	12.1(2-22) / 9.55(2-21)	0.603	10.2(2-23.7) / 10(4-17.6)	0.140
Entübe maks	18.7(10-26) / 18(10.9-26.2)	0.932	17.9(10-28.2) / 18.5(9-28)	0.315
Entübe min	15(4-23) / 14.7(3.7-25.3)	0.391	13.8(6.5-25) / 13(4-24.2)	0.338
Tüm hastalar	17.9(8-30) / 17.2(8.3-26.2)	0.407	16.7(8-28.2) / 16.9(9-28)	0.358

Kollabsibilite indeksi	34.31(8.7-81.82) / 29.67(4.15-76.74)	0.877	44.55(6.32-83.33) / 32.14(9.7-60)	0.030
Distansibilite indeksi	26.67(3.68-224.49) / 22.45(3.56-243.24)	0.253	29.01(5.59-156.92) / 37.4(5.62-175)	0.362
EF (%)	55(15-60) / 50(20-60)	0.294	45(20-60) / 45(20-60)	0.617
Ortalama B-line sayısı	2(0-7)/3(0-6)	0.832	3(0-8)/3(0-8)	0.572
Total plevral effüzyon	0(0-3000) / 0(0-2750)	0.513	0(0-2200) / 0(0-1700)	0.958
TAPSE	19.4(8-25.3) / 18.8(7.8-25.9)	0.498	19.2(10.7-28) / 18.7(9-31.2)	0.739
Verilen sıvı miktarı	3574(1375-7760) / 3390(1520-5410)	0.488	2950(960-6600) / 3100(950-6550)	0.265
MI/kg	47.45(16.09-119.38)	0.428	41.25(12.22-87.27)	0.337
İdrar miktarı (ml/kg)	2400(300-7800) / 2600(150-4800)	0.870	2050(70-4500) / 2200(0-5100)	0.044
Balans	1000(-458-5320) / 710(-2000-3200)	0.163	1300(-2500-4113) / 740(-2660-5190)	0.423
PaO2/FiO2	233.33(62.5-445) / 237.5(76.25-480)	0.325	230(89-650) / 255(65-475)	0.019
Noradrenalin	11.63(0.98-25.81)/8.17(1.88-26.09)	0.173	8(2.35-28.24)/3.84(1.07-38.71)	0.211
RRI	0.71(0.43-0.96)/0.74(0.56-0.90)	0.560	0.74(0.53-0.89)/0.74(0.58-0.91)	0.337
Pulsatilité indeksi	1.35(0.52-2.74) / 1.5(0.51-2.29)	0.446	1.46(0.88-3.22) / 1.65(0.59-2.85)	0.082

*:Wilcoxon testi Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı (PaCO2): Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı (PaO2), Power of Hydrogen (pH)Pro-BNP(Pro-Brain Natriuretic Peptide): C-reaktif protein(CRP)Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin(NGAL)

4.1.2. VEXUS, sıvı yanıtılılığı ve diğer ultrasonografik ölçümler

Yoğun bakıma yatış sırasında ABH olan ve olmayan septik hastaların VCI, VCI üzerinden ölçülen sıvı yanıtılılığı (Tablo 4.5) ve VEXUS skorlamalarında (Tablo 4.6) anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). YBÜ'ye kabul sırasında ABH olan hastaların sol ventrikül EF değerleri ABH olmayanlara göre daha düşük olarak tespit edildi ($p<0.05$).

Tablo 4.5. Hastaların ultrasonografik ölçümleri-YBÜ'ye kabul edildikleri gün

Değişkenler	Grup		p [*]	
	ABH Olmayanlar (n=47)	ABH Olanlar (n=51)		
VCI çapı (mm)				
Spontan	Maksimum	16.9(8-30)	16.5(8-25.3)	0.944
	Minimum	12.1(2-22)	10.2(2-23.7)	0.228
MV altında	Maksimum	18.7(10-26)	17.9(10-28.2)	0.841
	Minimum	15(4-23)	13.8(6.5-25)	0.689
Tüm hastalar	Maksimum	17.9(8-30)	16.7(8-28.2)	0.980
Kollabsibilite indeksi		34.31(8.7-81.82)	44.55(6.32-83.33)	0.084
Distansibilite indeksi		26.67(3.68-224.49)	29.01(5.59-156.92)	0.873
EF (%)		55(15-60)	45(20-60)	0.005
Ortalama B-line sayısı		2 (0-7)	3 (0-6)	0.367
Total plevral effüzyon miktarı (ml)		0(0-3000)	0(0-2200)	0.278
TAPSE		19.4(8-25.3)	19.2(10.7-28)	0.949
RRI		0.71(0.43-0.96)	0.74(0.56-0.9)	0.806
Pulsatilité indeksi		1.35(0.52-2.74)	1.46(0.88-3.22)	0.202

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. *: Mann Whitney U testi EF: ejeksiyon fraksiyonu, MV: mekanik ventilasyon, VCI: Vena cava inferior çapı

Tablo 4.6. VEXUS ve sıvı yanıtlılık testlerinin ABH ile ilişkisi -YBÜ'nün ilk günü

Değişkenler		Grup		P
		ABH Olmayanlar	ABH Olanlar	
Sıvı yanıtlılığı- kollabsibilite	Yok	16 (72.73)	15 (55.56)	0.346**
	Var	6 (27.27)	12 (44.44)	
Sıvı yanıtlılığı- distensibilite	Yok	8 (32.00)	8 (33.33)	1.0**
	Var	17 (68.00)	16 (66.67)	
Sıvı yanıtlılığı- tüm hastalar	Yok	24 (51.06)	23 (45.10)	0.698**
	Var	23 (48.94)	28 (54.90)	
B-line sayısı	<3	25 (53.19)	19 (37.25)	0.167**
	>3	22 (46.81)	32 (62.75)	
Plevral effüzyon varlığı	Yok	36 (76.60)	34 (66.67)	0.541*
	<500ml	6 (12.77)	10 (19.61)	
	>500ml	5 (10.64)	7 (13.73)	
VCI çapı	<2cm	32 (68.09)	34 (66.67)	1.0**
	>2cm	15 (31.91)	17 (33.33)	
VEXUS skoru	Hafif	8 (53.33)	6 (35.29)	0.274*
	Orta	3 (20.00)	8 (47.06)	
	Ciddi	4 (26.67)	3 (17.65)	
Portal ven skoru	Normal	1 (6.67)	4 (23.53)	0.353*
	Hafif	7 (46.67)	8 (47.06)	
	Ciddi	7 (46.67)	5 (29.41)	
Hepatik ven skoru	Normal	3 (20.00)	3 (17.65)	0.472*
	Hafif	8 (53.33)	6 (35.29)	
	Ciddi	4 (26.67)	8 (47.06)	
İntrarenal ven skoru	Normal	12 (80.00)	10 (58.82)	0.356*
	Hafif	3 (20.00)	6 (35.29)	
	Ciddi	0 (0.00)	1 (5.88)	

Değişkenler, dağılımın normalliliğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir. *: Mann Whitney U testi

ABH olan ve olmayan septik hastaların yoğun bakıma yatışının 3. gününde bakılan VCI, VCI üzerinden ölçülen sıvı yanıtlılığı (Tablo 10) ve VEXUS (Tablo 4.7) ölçümlerinde anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$). YBÜ takibinin 3. gününde yapılan ultrasonografik değerlendirmede ise ABH olanlarda EF değeri daha düşük ve renal arter pulsatilite indeksi daha yüksek olarak bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.6). İkinci ölçümden birinci ölçüm çıkarılarak hesaplanan Delta-VCI_{maks}, Delta-VCI_{mak} oran ve Delta-VEXUS değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. Hastaların ultrasonografik ölçümleri-YBÜ'nün 3. günü

Değişkenler	Grup		p*	
	ABH Olmayanlar (n=47)	ABH Olanlar (n=51)		
VCI çapı (mm)				
Spontan	Maksimum	14.85(8.3-26)	15.3(10-24.2)	0.838
	Minimum	9.55(2-21)	10(4-17.6)	0.870
MV altında	Maksimum	18(10.9-26.2)	18.5(9-28)	0.969
	Minimum	14.7(3.7-25.3)	13(4-24.2)	0.581
Tüm hastalar	Maksimum	17.2(8.3-26.2)	16.9(9-28)	0.977
Kollabsibilite indeksi		29.67(4.15-76.74)	32.14(9.7-60)	0.924
Distansibilite indeksi		22.45(3.56-243.24)	37.4(5.62-175)	0.250
EF		50(20-60)	45(20-60)	0.033
Ortalama B-line sayısı		3(0-8)	3(0-8)	0.843
Total plevral effüzyon miktarı (ml)		0(0-2750)	0(0-1700)	0.197
Tapse		18.8(7.8-25.9)	18.7(9-31.2)	0.918
RRI		0.74(0.53-0.89)	0.74(0.58-0.91)	0.806
Pulsatilité indeksi		1.5(0.51-2.29)	1.65(0.59-2.85)	0.045
Delta VCI maksimum		0.4(-10.6-9.3)	0.1(-9.2-9.8)	0.986
Delta VCI oran		0.02(-0.91-0.42)	0.01(-0.88-0.48)	0.823
Delta VEXUS		0(-3-2)	0(-3-1)	0.474

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir. *: Mann Whitney U testi

Tablo 4.8. YBÜ'nün 3. gününde VEXUS ve sıvı yanıtlılık testleri ile ABH ilişkisi

Değişkenler		Grup		P
		ABH Olmayanlar	ABH Olanlar	
Sıvı yanıtlılığı-kollabsibilite	Yok	13 (72.22)	18 (81.82)	0.705***
	Var	5 (27.78)	4 (18.18)	
Sıvı yanıtlılığı-distensibilite	Yok	9 (31.0)	8(27.6)	0.5***
	Var	20(69.0)	21(72.4)	
Sıvı yanıtlılığı-tüm hastalar	Yok	22 (46.81)	26 (50.98)	0.833**
	Var	25 (53.19)	25 (49.02)	
B-line sayısı	<3	20 (42.55)	23 (45.10)	0.960**
	>3	27 (57.45)	28 (54.90)	
Plevral effüzyon varlığı	Yok	34 (72.34)	30 (58.82)	0.328*
	<500ml	5 (10.64)	10 (19.61)	
	>500ml	8 (17.02)	11 (21.57)	
VCİ çapı	<2cm	35 (74.47)	41 (80.39)	0.646**
	>2cm	12 (25.53)	10 (19.61)	
VEXUS skoru	Hafif	8 (66.67)	6 (60.00)	0.533*
	Orta	4 (33.33)	3 (30.00)	
	Ciddi	0 (0.00)	1 (10.00)	
Portal ven skoru	Normal	4 (33.33)	1 (10.0)	0.646***
	Hafif	6 (50.0)	6 (60.0)	
	Ciddi	2 (16.7)	3 (30.0)	
Hepatik ven skoru	Normal	3 (18.75)	2 (20.0)	0.646***
	Hafif	7 (43.75)	6 (60.0)	
	Ciddi	2 (12.50)	2 (20.0)	
İntrarenal ven skoru	Normal	8 (66.67)	9 (90.00)	0.323***
	Hafif	4 (33.33)	1 (10.00)	
	Ciddi	1 (11.11)	5 (14.71)	

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir. *: Mann Whitney U testi

Bir ve üçüncü ölçümler karşılaştırıldığında, her iki grupta kollabsibilite indeksinde zamanla azalma olduğu ancak ABH olanlarda kollabsibilite indeksindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.4). Her iki grupta ilk ve üçüncü gün karşılaştırıldığında, ultrasonografik ölçümler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi.

VEXUS ve sıvı yanıtlılığı ile ilgili ölçümler arasında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.8). Her iki grupta da ilk ölçüme

göre üçüncü ölçümde VCI çapı 2'nin altında olan hasta sayısının arttığı ve 2'nin üzerinde olan hasta sayısının azaldığı ancak istatistiksel olarak anlamlı azalmanın sadece ABH olan grupta olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.9. ABH olan ve olmayan septik hastaların ilk ve 3. gün sıvı yanıtıllığı ölçümlerinin grup içi karşılaştırılması

Değişkenler		Grup		p
		ABH Olmayanlar	ABH Olanlar	
Sıvı yanıtıllığı-kollabsibilite	Yok	16 (72.73)/ 13 (72.22)	15 (55.56)/ 18 (81.82)	0.096
	Var	6 (27.27)/ 5 (27.78)	12 (44.44)/ 4 (18.18)	
Sıvı yanıtıllığı-distensibilite	Yok	8 (32.00)/ 9 (31.0)	8 (33.33)/ 8 (27.6)	0.564
	Var	17 (68.00)/ 20 (69.0)	16 (66.67)/ 21 (72.4)	
Sıvı yanıtıllığı-tüm hastalar	Yok	24 (51.06)/ 22 (46.81)	23 (45.10)/ 26 (50.98)	0.532
	Var	23 (48.94)/ 25 (53.19)	28 (54.90)/ 25 (49.02)	
B-line sayısı	<3	25 (53.19)/ 20 (42.55)	19 (37.25)/ 23 (45.10)	0.467
	>3	22 (46.81)/ 27 (57.45)	32 (62.75)/ 28 (54.90)	
Plevral effüzyon varlığı	Yok	36 (76.60)/ 34 (72.34)	34 (66.67)/ 30 (58.82)	0.059
	<500ml	6 (12.77)/ 5 (10.64)	10 (19.61)/ 10 (19.61)	
	>500ml	5 (10.64)/ 8 (17.02)	7 (13.73)/ 11 (21.57)	
VCI çapı	<2cm	32 (68.09)/ 35 (74.47)	34 (66.67)/ 41 (80.39)	0.405
	>2cm	15 (31.91)/ 12 (25.53)	17 (33.33)/ 10 (19.61)	
VEXUS skoru	Hafif	8 (53.33)/ 8 (66.67)	6 (35.29)/ 6 (60.00)	0.380
	Orta	3 (20.00)/ 4 (33.33)	8 (47.06)/ 3 (30.00)	
	Ciddi	4 (26.67)/ 0 (0.00)	3 (17.65)/ 1 (10.00)	
Portal ven skoru	Normal	1 (6.67)/ 4 (33.33)	4 (23.53)/ 1 (10.0)	0.931
	Hafif	7 (46.67)/ 6 (50.0)	8 (47.06)/ 6 (60.0)	
	Ciddi	7 (46.67)/ 2 (16.7)	5 (29.41)/ 3 (30.0)	
Hepatik ven skoru	Normal	3 (20.00)/ 3 (18.75)	3 (17.65)/ 2 (20.0)	0.157
	Hafif	8 (53.33)/ 7 (43.75)	6 (35.29)/ 6 (60.0)	
	Ciddi	4 (26.67)/ 2 (12.50)	8 (47.06)/ 2 (20.0)	
İntrarenal ven skoru	Normal	12 (80.00)/ 8 (66.67)	10 (58.82)/ 9 (90.00)	0.059
	Hafif	3 (20.00)/ 4 (33.33)	6 (35.29)/ 1 (10.00)	
	Ciddi	0 (0.00)/ 1 (11.11)	1 (5.88)/ 5 (14.71)	

*:Wilcoxon testi

4.1.3. Enflamatuvar ve diğer laboratuvar parametreleri

Yoğun bakım ünitesine kabul sırasında ABH olanlarda, olmayanlara göre serum prokalsitonin, CRP, troponin, pro-BNP, üre, kreatinin, ürik asit, magnezyum, fosfor, idrar

sodyumu ve idrar kreatinin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. Serum sodyumu, pH, bikarbonat ve baz açığı düzeylerinin ise ABH olanlarda daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Üçüncü gün yapılan ölçümlerden serum troponin, pro-BNP, üre, kreatinin, ürik asit, hematokrit, idrar sodyumu, idrar kreatini ABH olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olarak bulundu ($p<0.05$). ABH olanlarda bikarbonat daha düşük ve baz açığı daha fazlaydı (Tablo 4.3).

Yoğun bakıma kabul edildiğinde ABH olan ve olmayan hastaların ilk gün ve üçüncü gün değerleri birbiri ile karşılaştırıldı. Yoğun bakıma kabul sırasında ABH olmayanların zamanla serum sodyum düzeylerinde artma, prokalsitonin, troponin, hematokrit ve idrar mikroprotein düzeyinde azalma olduğu gözlemlendi. ABH olan grupta ise zamanla serum sodyum düzeyleri, pH değeri, PaO₂, PaO₂/FiO₂ oranı ve bikarbonat düzeyinde artma, prokalsitonin, CRP, pro-BNP, troponin, kreatinin, ürik asit, potasyum düzeylerinde ve baz açığında zamanla azalma olduğu gözlemlendi (Tablo 4.4.).

Ayrıca ABH olan hastalarda 3. gün ilk güne göre idrar miktarında artış olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.4.).

4.2. Mortaliteye göre septik hastaların değerlendirilmesi

Çalışmayı tamamlayan septik hastaların genel mortalite oranı yaklaşık olarak %30 olarak hesaplandı. Yoğun bakıma kabulde ABH olan ve olmayan hastalar arasında 28 günlük mortalite oranları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmayı tamamlayan hastalardan 28 gün içerisinde mortal seyreden ve hayatta kalanlar arasında da tüm parametreler karşılaştırıldı.

Mortal seyreden hastalarda ilk ve 3. gün hem daha fazla hastanın vazopressöre ihtiyaç duyduğu ve hem de daha yüksek dozlarda vazopressör gereksinimi olduğu gözlemlendi. Mortal seyredenlerde 24 saatlik idrar miktarı anlamlı olarak az olmasına rağmen vücut ağırlığına göre düzeltilmiş idrar miktarında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. 24 saatlik sıvı balansında anlamlı değişiklik yokken, 72 saatlik balans mortal seyredenlerde anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.10.5 Mortalite ile demografik verilerin ilişkisi

Değişkenler	Mortalite			P*
		Yok (n=69)	Var (n=29)	
Yaş		71(18-96)	75(24-90)	0.629
Cinsiyet	Kadın	34 (49.28)	12 (41.38)	0.622**
	Erkek	35 (50.72)	17 (58.62)	
VKİ		25.1(18.42-49.38)	24.13(14.57-39.79)	0.319
APACHE		22(6-42)	24(7-44)	0.179
SOFA		5(1-13)	6(2-13)	0.853
Komorbidite	Yok	8 (11.59)	2 (6.90)	0.719***
	Var	61 (88.41)	27 (93.10)	
AKI	(yok/var)	37 (53.62)	14 (48.28)	0.793**
Enfeksiyon kaynağı	Pnömoni	36 (52.2)	17 (58.6)	0.540*
	Kan enfeksiyonu	15 (21.7)	3 (10.3)	
	İYE	12 (17.4)	7 (24.1)	
	Diğer	6 (8.7)	2 (6.9)	
Geldiği servis	Acil	62 (89.9)	24 (82.8)	0.117*
	Servis	4 (5.8)	5 (17.2)	
	Diğer YBÜ	3 (4.3)	0 (0.0)	
Vazopressör ihtiyacı- ilk gün	Yok	48(69.6)	19(65.5)	0.434***
	Var	21(30.4)	10(34.5)	
Vazopressör ihtiyacı- 3. gün	Yok	49(71.0)	14(48.3)	0.029***
	Var	20(29.0)	15(51.7)	
Vazopressör miktarı-ilk gün	(mcg/kg/saat)	5.81(0.98-25.81)	12.44(2.96-26.09)	0.013
Vazopressör miktarı-3. gün	(mcg/kg/saat)	3.84(1.07-19.35)	10.18(2.32-38.71)	0.043
Oksijen tedavisi	Nazal/yüz maskesi	35(50.7)	12(41.4)	0.402*
	HFNC/NIV	2(2.0)	0(0)	
	İnvazif MV	32(46.4)	17(58.6)	
Hemodinami	KAH (atım/dk)	91(50-150)	92(69-140)	0.375
	SAB (mmHg)	110(78-162)	110(77-160)	0.235
	OAB (mmHg)	70(50-110)	70(60-105)	0.724
Sıvı miktarı (24 saatlik)	Toplam	3515(960-7760)	3000(1375-6600)	0.453
	ml/kg	46.56(12.22-119.39)	44.70(16.09-110)	0.963
İdrar miktarı (24 saatlik)	Toplam	2350(300-7800)	1950(70-4700)	0.006
	ml/kg	32.37(8.24-120)	29.28(0.97-72.31)	0.162
Balans (24 saat)		1000(-2500-5320)	1450(-458-2990)	0.130
Balans (72 saat)		600(-1400-3060)	1680(-2660-5190)	0.020

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir. *: Mann Whitney U testi

4.2.1. Serum NGAL düzeyleri

Mortal seyreden ve sağ kalan hastalar arasında yoğun bakım tedavisinin ilk ve üçüncü gününde ölçülen serum NGAL düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.6), (Tablo 4.11). Yoğun bakımın ilk ve üçüncü gününde ölçülen serum NGAL düzeyleri grup içi karşılaştırıldığında, mortalite olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.11. Hastaların laboratuvar verileri ile mortalitenin ilişkisi-ilk gün

Değişkenler		Mortalite		p*
		Yok (n=69)	Var (n=29)	
NGAL	ng/ml	66.49(0-671)	72.65(0-180.1)	0.447
Prokalsitonin	ng/ml	2.2(0-100)	2.4(0.1-100)	0.580
CRP	mg/dl	12(0-35)	13(1-36)	0.387
Troponin	pg/ml	32(3-15007)	17(2-12778)	0.160
Pro-BNP	ng/ml	2476(2-35000)	7329(162-35000)	0.028
Üre	mg/dl	31(4-168)	39(4-112)	0.156
Kreatinin	mg/dl	1.2(0.2-5.6)	1.1(0.3-3.5)	0.803
Ürik asit	mg/dl	6(1-93)	7(1-17)	0.633
Hematokrit	%	35(22-77)	29(19-55)	0.026
Sodyum	mmol/l	140(36-161)	139(127-158)	0.932
Potasyum	mmol/l	3.8(2.5-32)	4(1.91-6.2)	0.596
Magnezyum	mg/dl	1.7(0.4-2.8)	1.8(0.9-5.6)	0.168
Kalsiyum	mg/dl	8.4(6.2-11)	7.9(4.5-10.4)	0.058
Fosfor	mg/dl	3.4(0.9-6.5)	3.1(0.5-8.6)	0.358
İdrar sodyum	mmol/l	110(9-245)	115(8-247)	0.834
İdrar mikroproteini	mg/dl	47(2-149)	68(18-254)	0.011
İdrar kreatini	mg/dl	52(3-250)	60(12-185)	0.207
pH		7.37(7.14-7.72)	7.36(7.14-7.56)	0.233
PaO2	mmHg	95(50-159)	93(60-178)	0.846
PaCO2	mmHg	39(20-113)	41(17-104)	0.218
Bikarbonat	mmol/l	22(12-57)	22(13-41)	0.858
Baz açığı	mmol/l	-1(-16-32)	-2(-14-18)	0.953
Laktat (0.5-1.6)	mmol/l	1.5(0-12)	1.7(0.2-9)	0.827

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir.*: Mann Whitney U testi, Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı (PaCO2): Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı (PaO2), Power of Hydrogen (pH)Pro-BNP(Pro-Brain Natriuretic Peptide): C-reaktif protein(CRP)Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin(NGAL)

Tablo 4.12. Hastaların laboratuvar verileri ile mortalitenin ilişkisi-3. gün

Değişkenler		Mortalite		p [*]
		Yok (n=69)	Var (n=29)	
NGAL	ng/ml	79.6(0-671)	65.5(0-274.98)	0.393
Prokalsitonin	ng/ml	1.2(0-64)	4(0.1-73)	0.027
CRP	mg/dl	11(0-31)	14(1-31)	0.317
Troponin	pg/ml	18(1-26779)	9.7(1-20440)	0.216
Pro-BNP	ng/ml	1780(0-35000)	6111(170-35000)	0.018
Üre	mg/dl	29(2-101)	41(10-90)	0.088
Kreatinin	mg/dl	1(0.3-5.1)	1.4(0.4-4.4)	0.335
Ürik asit	mg/dl	5(1-11)	7(0-16)	0.101
Hematokrit	mg/dl	31(21-51)	30(22-48)	0.081
Sodyum	mmol/l	142(130-158)	144(132-161)	0.322
Potasyum	mmol/l	3.4(2.3-6.3)	3.6(1.9-6.5)	0.700
Magnezyum	mg/dl	1.7(1-2.6)	1.7(1.1-3.2)	0.439
Kalsiyum	mg/dl	8.3(6.2-10)	7.8(5.5-11.8)	0.007
Fosfor	mg/dl	3(0.1-8.4)	3.5(1.6-12)	0.017
İdrar sodyum	mmol/l	110(8-205)	120(9-178)	0.605
İdrar mikropoteini	mg/dl	39(9-125)	59(9-198)	0.017
İdrar kreatini	mg/dl	49(7-189)	52(7-174)	0.429
pH		7.43(7.21-7.59)	7.38(6.8-7.57)	0.003
PaO2	mmHg	98(58-160)	99(55-149)	0.938
PaCO2	mmHg	38(23-84)	44(26-108)	0.030
Bikarbonat	mmol/l	25(12-49)	23(6-38)	0.054
Baz açığı	mmol/l	1(-11-27)	0(-22-16)	0.109
Laktat (0.5-1.6)	mmol/l	1.3(0.1-7.2)	1.3(0-15)	0.556

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir.*: Mann Whitney U testi, Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı (PaCO2): Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı (PaO2), Power of Hydrogen (pH)Pro-BNP(Pro-Brain Natriuretic Peptide): C-reaktif protein(CRP)Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin(NGAL)

Tablo 4.13. Mortalite olan ve olmayan hastaların YBÜ yatışının ilk ve 3. gün değerlerinin grup içi karşılaştırılması

Değişkenler	Mortalite			
	Yok	p*	Var	p*
NGAL	66.49(0-671) / 79.6(0-671)	0.248	72.65(0-180.1) / 65.5(0-274.98)	0.633
Prokalsitonin	2.2(0-100) / 1.2(0-64)	<0.001	2.4(0.1-100) / 4(0.1-73)	0.361
CRP	12(0-35) / 11(0-31)	0.061	13(1-36) / 14(1-31)	0.540
Troponin	32(3-15007) / 18(1-26779)	<0.001	17(2-12778) / 9.7(1-20440)	0.008
Pro-BNP	2476(2-35000) / 1780(0-35000)	0.018	7329(162-35000) / 6111(170-35000)	0.581
Üre	31(4-168) / 29(2-101)	0.662	39(4-112) / 41(10-90)	0.713
Kreatinin	1.2(0.2-5.6) / 1(0.3-5.1)	0.001	1.1(0.3-3.5) / 1.4(0.4-4.4)	0.427
Ürik asit	6(1-93) / 5(1-11)	0.034	7(1-17) / 7(0-16)	0.713
Hematokrit	35(22-77) / 31(21-51)	0.007	29(19-55) / 30(22-48)	0.365
Sodyum	140(36-161) / 142(130-158)	0.001	139(127-158) / 144(132-161)	0.006
Potasyum	3.8(2.5-32) / 3.4(2.3-6.3)	0.001	4(1.91-6.2) / 3.6(1.9-6.5)	0.173
Magnezyum	1.7(0.4-2.8) / 1.7(1-2.6)	0.963	1.8(0.9-5.6) / 1.7(1.1-3.2)	0.271
Kalsiyum	8.4(6.2-11) / 8.3(6.2-10)	0.563	7.9(4.5-10.4) / 7.8(5.5-11.8)	0.312
Fosfor	3.4(0.9-6.5) / 3(0.1-8.4)	0.011	3.1(0.5-8.6) / 3.5(1.6-12)	0.982
İdrar sodyum	110(9-245) / 110(8-205)	0.070	115(8-247) / 120(9-178)	0.770
İdrar mikropoteini	47(2-149) / 39(9-125)	0.026	68(18-254) / 59(9-198)	0.133
İdrar kreatini	52(3-250) / 49(7-189)	0.588	60(12-185) / 52(7-174)	0.642
pH	7.37(7.14-7.72) / 7.43(7.21-7.59)	<0.001	7.36(7.14-7.56) / 7.38(6.8-7.57)	0.350
PaO2	95(50-159) / 98(58-160)	0.078	93(60-178) / 99(55-149)	0.729
PaCO2	39(20-113) / 38(23-84)	0.415	41(17-104) / 44(26-108)	0.475
Bikarbonat	22(12-57) / 25(12-49)	<0.001	22(13-41) / 23(6-38)	0.491
Baz açığı	-1(-16-32) / 1(-11-27)	<0.001	-2(-14-18) / 0(-22-16)	0.576
Laktat	1.5(0-12) / 1.3(0.1-7.2)	0.059	1.7(0.2-9) / 1.3(0-15)	0.707

*: Wilcoxon testi Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı (PaCO2): Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı (PaO2), Power of Hydrogen (pH) Pro-BNP(Pro-Brain Natriuretic Peptide): C-reaktif protein(CRP) Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin(NGAL)

4.2.2. VEXUS, sıvı yanıtıllığı ve diğer ultrasonografik ölçümlerin mortalite ile ilişkisi

Mortal seyreden ya da seyretmeyen septik hastaların yoğun bakımın ilk gününde ölçülen VCI, VCI üzerinden ölçülen sıvı yanıtıllığı ve VEXUS skorlamalarında (Tablo 4.13) anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Yoğun bakımın ilk günü ultrasonografi eşliğinde ölçülen total plevral effüzyon miktarı, mortal seyredenlerde anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05). İlk gün ölçülen renal arter pulsatilite indeksi mortal seyredenlerde mortal seyretmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05) (Tablo 4.14).

Mortal seyreden ya da seyretmeyen septik hastaların yoğun bakımın üçüncü gününde ölçülen VCI, VCI üzerinden ölçülen sıvı yanıtıllığı ve VEXUS skorlamalarında (Tablo 4.15) anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Yoğun bakım takibini 3. günündeki sıvı yanıtıllığının varlığı ile mortalite arasında anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.15). Diğer ultrasonografik parametreler mortal seyreden ve seyretmeyenler arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 4.16).

Mortal seyreden ve seyretmeyen hastaların ultrasonografik ölçümlerinin zaman içerisindeki değişimi incelendiğinde, mortal seyredenlerde kollapsibilite indeksinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan artma ($p>0.05$), mortal seyretmeyenlerde kollapsibilite indeksinde azalma olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 4.17). Mortalite olmayan hastalarda balans, PaO₂/FiO₂ oranı ve pulsatilite indeksinde anlamlı artma ve noradrenalin ihtiyacında azalma olduğu tespit edildi (Tablo 4.17).

Mortalite olmayan hastalarda zamanla kollapsibilite indeksine göre sıvı yanıtıllığının azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.18). Yine bu grupta plevral sıvı miktarının zamanla arttığı gözlemlendi ($p<0.05$).

Tablo 4.14. YBÜ kabul gününde VEXUS ve sıvı yanıtlılık testlerinin mortalite ile ilişkisi

Değişkenler		Mortalite		p
		Yok	Var	
Sıvı yanıtlılığı- kollabsibilite	Yok	24 (64.86)	7 (58.33)	0.738***
	Var	13 (35.14)	5 (41.67)	
Sıvı yanıtlılığı- distensibilite	Yok	10 (31.25)	6 (35.29)	1.0**
	Var	22 (68.75)	11 (64.71)	
Sıvı yanıtlılığı- tüm hastalar	Yok	34 (49.28)	13 (44.83)	0.857**
	Var	35 (50.72)	16 (55.17)	
B-line sayısı	<3	34 (49.28)	10 (34.48)	0.262**
	>3	35 (50.72)	19 (65.52)	
Plevral effüzyon varlığı	Yok	54 (78.26)	16 (55.17)	0.034*
	<500ml	10 (14.49)	6 (20.69)	
	>500ml	5 (7.25)	7 (24.14)	
VCI çapı	<2cm	47 (68.12)	19 (65.52)	0.988**
	>2cm	22 (31.88)	10 (34.48)	
VEXUS skoru	Hafif	11 (50.00)	3 (30.00)	0.548*
	Orta	7 (31.82)	4 (40.00)	
	Ciddi	4 (18.18)	3 (30.00)	
Portal ven skoru	Normal	3 (13.64)	2 (20.00)	0.434*
	Hafif	12 (54.55)	3 (30.00)	
	Ciddi	7 (31.82)	5 (50.00)	
Hepatik ven skoru	Normal	4 (18.18)	2 (20.00)	0.536*
	Hafif	11 (50.00)	3 (30.00)	
	Ciddi	7 (31.82)	5 (50.00)	
İntrarenal ven skoru	Normal	16 (72.73)	6 (60.00)	0.510*
	Hafif	5 (22.73)	4 (40.00)	
	Ciddi	1 (4.55)	0 (0.00)	

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir. *: Mann Whitney U testi

Tablo 4.15. Mortaliteye göre hastaların ultrasonografik ölçümleri-YBÜ'ye kabul edildikleri gün

Değişkenler	Mortalite		p*	
	Yok (n=69)	Var (n=29)		
YBÜ'ye kabul edilen gün				
VCI çapı (mm)				
Spontan	Maksimum	16.6(8-25.3)	17.7(8-30)	0.917
	Minimum	10.2(2-23.7)	9.45(2-22)	0.745
MV altında	Maksimum	18.95(10-28)	16.7(11-28.2)	0.629
	Minimum	15(4-25)	12(4.9-23.8)	0.323
Tüm hastalar	Maksimum	17.4(8-28)	16.7(8-30)	0.957
Kollabsibilite indeksi		41.38(6.32-83.33)	35.59(12-77.78)	0.684
Distansibilite indeksi		26.67(3.68-165.38)	54.55(5.88-224.49)	0.469
EF (%)		50(20-60)	45(15-60)	0.163
Ortalama B-line sayısı		2(0-7)	3(0-6)	0.145
Total plevral effüzyon miktarı (ml)		0(0-1600)	0(0-3000)	0.005
TAPSE		19.2(10.6-27.3)	18.8(8-28)	0.809
RRI		0.71(0.43-0.96)	0.75(0.57-0.9)	0.060
Pulsatilité indeksi		1.38(0.52-2.74)	1.57(1.03-3.22)	0.028

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir. *: Mann Whitney U testi

Tablo 4.16. YBÜ'nün 3. gününde VEXUS ve sıvı yanıtılık testleri ile mortalitenin ilişkisi

Değişkenler		Mortalite		p
		Yok	Var	
Sıvı yanıtılığı-kollabsibilite	Yok	27 (84.38)	4 (50.00)	0.059***
	Var	5 (15.63)	4 (50.00)	
Sıvı yanıtılığı-distensibilite	Yok	12(32.4)	5(23.8)	0.351***
	Var	25(61)	16(76.2)	
Sıvı yanıtılığı-tüm hastalar	Yok	39 (56.52)	9 (31.03)	0.037**
	Var	30 (43.48)	20 (68.97)	
B-line sayısı	<3	34 (49.28)	9 (31.03)	0.150**
	>3	35 (50.72)	20 (68.97)	
Plevral effüzyon varlığı	Yok	48 (69.57)	16 (55.17)	0.166*
	<500ml	11 (15.94)	4 (13.79)	
	>500ml	10 (14.49)	9 (31.03)	
VCİ çapı	<2cm	52 (75.36)	24 (82.76)	0.302***
	>2cm	17 (24.64)	5 (17.24)	
VEXUS skoru	Hafif	10 (58.82)	4 (80.00)	0.654*
	Orta	6 (35.29)	1 (20.00)	
	Ciddi	1 (5.88)	0 (0.00)	
Portal ven skoru	Normal	4(23.5)	1(20.0)	0.766*
	Hafif	9(52.9)	3(60.0)	
	Ciddi	4(23.5)	1(20.0)	
Hepatik ven skoru	Normal	4(23.5)	1(20.0)	0.466*
	Hafif	9(52.9)	4(80.0)	
	Ciddi	4(23.5)	0(0.0)	
İntrarenal ven skoru	Normal	13(76.47)	4 (80.00)	0.687***
	Hafif	4(23.53)	1 (20.00)	
	Ciddi	5(14.71)	1 (11.11)	

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir. *: Mann Whitney U testi

Tablo 4.17. Mortaliteye göre hastaların ultrasonografik ölçümleri-3. gün

Değişkenler	Grup		p [*]	
	ABH Olmayanlar (n=47)	ABH Olanlar (n=51)		
YBÜ yatışının 3. günü				
VCİ çapı (mm)				
Spontan	Maksimum	14.95(10-26)	15.25(8.3-26)	0.748
	Minimum	10(4-21)	8.15(2-18)	0.230
MV altında	Maksimum	18.7(10.9-28)	17.3(9-27)	0.219
	Minimum	15(6.8-25.3)	13(3.7-24.2)	0.154
Tüm hastalar	Maksimum	17(10-28)	16.9(8.3-27)	0.557
Kollabsibilite indeksi		28.42(4.15-60)	44.22(20-76.74)	0.079
Distansibilite indeksi		26.67(3.56-175)	24.55(5.99-243.24)	0.185
EF		50(20-60)	45(20-60)	0.404
Ortalama B-line sayısı		3(0-8)	3(0-7)	0.097
Total plevral effüzyon miktarı (ml)		0(0-2750)	0(0-1700)	0.102
Tapse		18.8(7.8-25.9)	18(9-31.2)	0.272
RRI		0.74((0.53-0.91)	0.74(0.59-0.89)	0.364
Pulsatilite indeksi		1.52(0.51-2.8)	1.65(0.98-2.85)	0.191
Delta VCİ maksimum		0.1(-10.6-8.3)	1.2(-7.8-9.8)	0.618
Delta VCİ oran		0.01(-0.91-0.37)	0.06(-0.75-0.48)	0.586
Delta VEXUS		0(-3-2)	0(-3-1)	0.141

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir. *: Mann Whitney U testi

Tablo 4.18. Mortalite olan ve olmayan hastaların YBÜ yatışının ilk ve 3. gün USG değerlerinin grup içi karşılaştırılması

Değişkenler	Mortalite			
	Yok	p*	Var	p*
VCI çapı (mm)				
<i>Spontan maks</i>	16.6(8-25.3) / 14.95(10-26)	0.65 1	17.7(8-30) / 15.25(8.3-26)	0.27 1
<i>Spontan min</i>	10.2(2-23.7) / 10(4-21)	0.16 5	9.45(2-22) / 8.15(2-18)	0.26 3
<i>Entübe maks</i>	18.95(10-28) / 18.7(10.9-28)	0.67 3	16.7(11-28.2) / 17.3(9-27)	0.77 6
<i>Entübe min</i>	15(4-25) / 15(6.8-25.3)	0.81 3	12(4.9-23.8) / 13(3.7-24.2)	0.88 7
<i>Tüm hastalar</i>	17.4(8-28) / 17(10-28)	0.44 5	16.7(8-30) / 16.9(8.3-27)	0.38 7
Kollabsibilite indeksi	41.38(6.32-83.33) / 28.42(4.15-60)	0.01 1	35.59(12-77.78) / 44.22(20-76.74)	0.48 4
Distansibilite indeksi	26.67(3.68-165.38) / 26.67(3.56-175)	0.82 9	54.55(5.88-224.49) / 24.55(5.99-243.24)	0.94 3
EF (%)	50(20-60) / 50(20-60)	0.24 0	45(15-60) / 45(20-60)	0.90 4
Ortalama B-line sayısı	2(0-7)/3(0-8)	0.78 7	3(0-6)/3(0-7)	0.87 6
Total plevral effüzyon	0(0-1600) / 0(0-2750)	0.24 1	0(0-3000) / 0(0-1700)	0.46 3
TAPSE	19.2(10.6-27.3) / 18.8(7.8-25.9)	0.68 2	18.8(8-28) / 18(9-31.2)	0.41 1
Verilen sıvı miktarı	3515(960-7760) / 3300(950-5700)	0.86 1	3000(1375-6600) / 3000(1240-6550)	0.59 6
Kg/ml	46.56(12.22-119.38)/45.73(11.18-88.53)	0.81 7	44.70(16.09-110)/48.38(17.22-94.93)	0.77 0
İdrar miktarı	2350(300-7800) / 2550(850-5100)	0.07 6	1950(70-4700) / 2000(0-4350)	0.83 8
Kg/ml	32.37(8.24-120)/36.58(12.14-74.19)	0.09 2	29.28(0.97-72.31)/29.87(0-111.71)	0.83 8
Balans	1000(-2500-5320) / 600(-1400-3060)	0.04 1	1450(-458-2990) / 1680(-2660-5190)	0.69 7
PaO2/FiO2	230(62.5-650) / 252.5(76.25-480)	0.01 6	232.5(89-445) / 245(65-355)	0.46 9
Noradrenalin	5.81(0.98-25.81)/3.84(1.07-19.35)	0.03 9	12.44(2.96-26.09)/10.18(2.32-38.71)	0.67 4
RRI	0.71(0.43-0.96)/ 074((0.53-0.91)	0.23 2	0.75(0.57-0.9)/ 0.74(0.59-0.89)	0.90 5
Pulsatilité indeksi	1.38(0.52-2.74) / 1.52(0.51-2.8)	0.04 9	1.57(1.03-3.22) / 1.65(0.98-2.85)	0.93 1

*:Wilcoxon testi

Tablo 4.19. Mortalite ile sıvı yanıtılığının zamanla değişiminin ilişkisi

Değişkenler		Mortalite		p
		Yok	Var	
Sıvı yanıtılığ-kollabsibilite	Yok	24 (64.86)/ 27 (84.38)	7 (58.33)/ 4 (50.00)	0.655
	Var	13 (35.14)/ 5(15.63)	5 (41.67)/ 4 (50.00)	
Sıvı yanıtılığ-distensibilite	Yok	10 (31.25)/ 12(32.4)	6 (35.29)/ 5(23.8)	0.414
	Var	22 (68.75)/ 25(61)	11 (64.71)/ 16(76.2)	
Sıvı yanıtılığ-tüm hastalar	Yok	34 (49.28)/ 39 (56.52)	13 (44.83)/ 9 (31.03)	0.248
	Var	35 (50.72)/ 30 (43.48)	16 (55.17)/ 20 (68.97)	
B-line sayısı	<3	34 (49.28)/ 34 (49.28)	10 (34.48)/ 9 (31.03)	0.739
	>3	35 (50.72)/ 35 (50.72)	19 (65.52)/ 20 (68.97)	
Plevral effüzyon varlığı	Yok	54 (78.26)/ 48 (69.57)	16 (55.17)/ 16 (55.17)	0.527
	<500ml	10 (14.49)/ 11 (15.94)	6 (20.69)/ 4 (13.79)	
	>500ml	5 (7.25)/ 10 (14.49)	7 (24.14)/ 9 (31.03)	
VCI çapı	<2cm	47 (68.12)/ 52 (75.36)	19 (65.52)/ 24 (82.76)	0.059
	>2cm	22 (31.88)/ 17 (24.64)	10 (34.48)/ 5 (17.24)	
VEXUS skoru	Hafif	11 (50.00)/ 10 (58.82)	3 (30.00)/ 4 (80.00)	0.194
	Orta	7 (31.82)/ 6 (35.29)	4 (40.00)/ 1 (20.00)	
	Ciddi	4 (18.18)/ 1 (5.88)	3 (30.00)/ 0 (0.00)	
Portal ven skoru	Normal	3 (13.64)/ 4(23.5)	2 (20.00)/ 1(20.0)	1
	Hafif	12 (54.55)/ 9(52.9)	3 (30.00)/ 3(60.0)	
	Ciddi	7 (31.82)/ 4(23.5)	5 (50.00)/ 1(20.0)	
Hepatik ven skoru	Normal	4 (18.18)/ 4(23.5)	2 (20.00)/ 1(20.0)	0.317
	Hafif	11 (50.00)/ 9(52.9)	3 (30.00)/ 4(80.0)	
	Ciddi	7 (31.82)/ 4(23.5)	5 (50.00)/ 0(0.0)	
İntrarenal ven skoru	Normal	16 (72.73)/ 13(76.47)	6 (60.00)/ 4 (80.00)	0.317
	Hafif	5 (22.73)/ 4(23.53)	4 (40.00)/ 1 (20.00)	
	Ciddi	1 (4.55) /5(14.71)	0 (0.00)/ 1 (11.11)	

*:Pearson ki-kare testi; **: Yates düzeltmeli ki-kare testi; ***: Fisher'in kesin ki-kare testi

4.2.3. Enflamatuvar ve diğer laboratuvar parametrelerinin mortalite ile ilişkisi

Mortal seyreden hastalarda yoğun bakım ilk günü ölçülen pro-BNP, idrar mikroproteini hayatta kalanlara göre daha yüksek, ürik asit daha düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 14). Üçüncü gün prokalsitonin, pro-BNP, fosfor düzeyi, PCO₂ düzeyi ve idrar mikroprotein düzeyi mortal seyredenlerde anlamlı olarak yüksek iken serum kalsiyum ve arteriel pH değeri anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 4.10).

Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda, laboratuvar verilerinin zamanla değişimi incelendiğinde, mortal seyretmeyen grupta prokalsitonin, troponin, pro-BNP, kreatinin, ürik asit, hematokrit, potasyum, fosfor ve baz açığında anlamlı azalma saptanırken, sodyum, pH ve bikarbonat düzeylerinde anlamlı artma tespit edildi (Tablo 4.11).

Mortalite gelişen hastalarda ise zamanla troponin düzeyinde azalma ve sodyum düzeyinde artma gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.11).

4.2.4. Lojistik regresyon analizi

Yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, total effüzyon miktarının 500'den fazla olması mortalite riskini 4.73 kat artırmaktadır ($p=0.017$). Sıvı yanıtılılığının varlığı mortalite riskini 2.89 kat ($p=0.024$), pulsatilite indeksindeki bir birim artış riski 2.96 kat ($p=0.029$) ve delta akıdaki bir birim artış riski 2.95 kat ($p=0.031$) yükseltmektedir. İdrar mikroprotein seviyelerindeki her bir birim artış mortalite riskini %1.6 (1. ölçüm, $p=0.005$) ve %1.9 (2. ölçüm, $p=0.006$) artırmaktadır. total plevral effüzyondaki her bir birim artış riski %0.1 ($p=0.013$) yükseltmektedir. Kalp atım hızındaki her bir birim artış mortalite riskini %3 ($p=0.021$), fosfor seviyesindeki her bir birim artış riski %35.1 ($p=0.025$), PCO₂'deki her bir birim artış riski %3.4 ($p=0.036$), inspiratuvar basınçtaki her bir birim artış riski %14 ($p=0.032$) ve 24 saatlik balans değerindeki her bir birim artış riski %0.1 ($p=0.033$) artırmaktadır. Buna karşın, hematokrit değerindeki her bir birim artış mortalite riskini %6.1 ($p=0.048$), ortalama arter basıncındaki her bir birim artış riski %5.4 ($p=0.011$) ve kalsiyum seviyesindeki her bir birim artış riski %45 ($p=0.041$) azaltmaktadır. İdrar miktarındaki her bir birim artış mortalite riskini her iki ölçümde de %0.1 ($p=0.019$ ve $p=0.013$) azaltırken, pH değerindeki her bir birim artış mortalite riskini %99.98 ($p=0.001$) azaltmaktadır (Tablo 4.19).

Tablo 4.20. Mortalite için lojistik regresyon analizi

Mortaliteyi etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi sonuçları		OR (95% C.I.)	p
Plevral effüzyon varlığı (ilk gün)	Yok	1	
	<500	2.025 (0.638-6.432)	0.231
	>500	4.725 (1.319-16.927)	0.017
Sıvı yanıtı (3. gün)	Sıvı Yanıtı Yok	1	
	Sıvı Yanıtı Var	2.889 (1.152-7.245)	0.024
Hematokrit (ilk gün)		0.939 (0.883-0.999)	0.048
İdrar mikroproteini		1.016 (1.005-1.028)	0.005
Total plevral effüzyon miktarı		1.001 (1.001-1.002)	0.013
İdrar miktarı		0.999 (0.998-0.999)	0.019
Pulsatilite indeksi		2.956 (1.115-7.837)	0.029
Kalsiyum		0.550 (0.309-0.977)	0.041
Fosfor		1.351 (1.038-1.758)	0.025
İdrar mikroproteini (72. Saat)		1.019 (1.006-1.033)	0.006
pH		0.0002 (0-0.033)	0.001
PCO2		1.034 (1.002-1.066)	0.036
İdrar miktarı (72. saat)		0.999 (0.998-0.999)	0.013
Balans (72. saat)		1.0 (1.01-1.02)	0.033

4.3. Alt grup analizleri- Yoğun bakıma kabul edildiğinde (ilk gün) ABH olmayanlar

Yoğun bakıma alındığında ABH'ı olmayan hastalar, ABH gelişimi açısından 3 gün takip edildi. 47 hastadan sadece 9 (%19)'unda ABH gelişti.

Yoğun bakıma ilk alındıklarında yapılan biyokimyasal ya da ultrasonografik tüm test ve ölçümlerin ABH'ı öngörmedeki yeri de incelendi. Demografik veriler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.21). Verilen sıvı miktarı ve idrar çıkışı arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$) olsa da vücut ağırlığına göre hesaplandığında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$) (Tablo 4.22).

YBÜ'ye alındığında ABH olmayıp 3 günlük takip sürecinde ABH gelişen hastalarda ilk gün bakılan serum NGAL düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık gösterilemedi ($p>0.05$) (Tablo 4.21). YBÜ'ye alındığında ABH olmayıp 3 günlük takip sürecinde ABH gelişen hastalarda serum kreatin, ürik asit, magnezyum düzeylerinin ABH gelişmeyenlerden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı.

Ultrason ile yapılan ölçümlerden sadece VEXUS skorunun ABH gelişen hastalarda daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.22). Diğer ultrason parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.23).

Yoğun bakım takibi sırasında ABH gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre kalp atım hızının daha fazla olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.21). Yoğun bakım takibi sırasında ABH gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre mortalite oranının daha fazla olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.21).

Yoğun bakıma kabülde ABH olmayan hastalarda ABH gelişimi açısından risk faktörlerini belirleyebilmek için yapılan lojistik regresyon analizinde kalp atım hızı, normal sınırlarda dahi olsa kreatinin düzeyi, ürik asit ve magnezyum düzeyinin prediktif değeri olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.21. Yoğun bakıma kabul sırasında ABH olmayan septik hastaların 3 gün içerisinde ABH gelişimi-demografik ve YBÜ ilk gün laboratuvar verileri

Değişkenler	Grup		p*
	Akı Gelişmeyen (n=38)	Akı Gelişen (n=9)	
Yaş	61(18-95)	67(30-76)	0.735
Cinsiyet (K/E)	17(44.74)/21(55.26)	3(33.3)/6(66.67)	0.713
VKİ	24.9(14.57-49.38)	22.89(19.26-39.79)	0.099
Kalp atım hızı (atım/dk)	90(66-125)	105(80-140)	0.026
Sistolik arter basıncı (mmHg)	110(92-162)	110(77-160)	0.606
Ortalama arter basıncı (mmHg)	67.5(60-105)	75(60-105)	0.460
Ko-morbidite (yok/var)	4(10.53)/34(89.47)	1(11.11)/8(88.89)	1
Mortalite (yok/var)	29(76.32)/9(23.68)	3(33.3)/6(66.67)	0.021
APACHE	22(7-35)	27(7-36)	0.626
SOFA	5(1-11)	6(3-12)	0.375
Verilen sıvı miktarı Kg/ml	3775(2000-7760) 48.71(16.09-83.64)	2500(1375-5500) 47.25(25-119.38)	0.028 0.480
İdrar miktarı Kg/ml	2400(300-7800) 40.90(15.22-54.29)	2250(1250-3800) 34.00(12.05-120)	0.008 0.585
Balans (24 saat)	1030(-200-5320)	200(-458-1750)	0.598
Noradrenalin	7.53(2.22-13.09)	12.30(0.98-25.81)	0.730
NGAL	68(0-671)	85.21(53.9-130.14)	0.167
Prokalsitonin	1.8(0-100)	1.1(0.1-3.5)	0.261
CRP	12(0-27)	9(1.2-28)	0.267
Troponin	16(2-10392)	19(2-12778)	0.957
Pro-BNP	908.5(2-35000)	11855(162-35000)	0.084
Üre	19(4-67)	31(4-72)	0.051
Kreatinin	0.75(0.2-1.2)	1(0.5-1.1)	0.007
Ürik asit	3(1-8)	6(2-10)	0.013
Hematokrit	30(22-77)	29(25-55)	0.515
Sodyum	142(127-153)	141(135-156)	0.694
Potasyum	3.6(1.91-32)	4(2.5-6.2)	0.357
Magnezyum	1.55(0.4-2.2)	1.8(1.3-3)	0.007
Kalsiyum	8.4(6.8-10)	8.3(4.5-10.4)	0.914
Fosfor	2.95(1.6-6.5)	3.5(0.5-6.5)	0.386
İdrar sodyum	107(9-180)	56(8-165)	0.140
İdrar mikroproteini	48.5(3-252)	39(18-195)	0.957
İdrar kreatini	41(3-194)	60(12-141)	0.473
pH	7.4(7.14-7.72)	7.41(7.14-7.55)	0.839
PaO2	95(50-159)	91(60-178)	0.787
PaCO2	42(22-113)	42(17-104)	0.705
Bikarbonat	24(12-57)	26(13-41)	0.892

Baz açığı	0(-16-32)	5(-14-18)	0.871
Laktat	1.45(0-11)	1.7(0.8-4.5)	0.357
PaO2/FiO2	235.42(62.5-353.33)	227.5(100-445)	0.262

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir.: Mann Whitney U testi, Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı (PaCO2): Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı (PaO2), Power of Hydrogen (pH)Pro-BNP(Pro-Brain Natriuretic Peptide): C-reaktif protein(CRP)Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin(NGAL)*

Tablo 4.22. Yoğun bakıma kabul sırasında VEXUS ve sıvı yanıtlılığı testleri ile ABH olmayan septik hastalarda 3 gün içerisinde ABH gelişiminin ilişkisi

Değişkenler		Grup		p
		Akı Gelişmeyen	Akı Gelişen	
Kollabsibilite sıvı yanıtlılığı	Yok	13 (68.42)	3 (100.00)	0.532***
	Var	6 (31.58)	0 (0.00)	
Sıvı yanıtlılığı tüm hastalar	Sıvı Yanıtı Yok	19 (50.00)	5 (55.56)	1.0***
	Sıvı Yanıtı Var	19 (50.00)	4 (44.44)	
Distensibilite sıvı yanıtlılığı	Yok	6 (31.58)	2 (33.33)	1.0***
	Var	13 (68.42)	4 (66.67)	
B-line sayısı	<3	22 (57.89)	3 (33.33)	0.270***
	>3	16 (42.11)	6 (66.67)	
Plevral effüzyon varlığı	Yok	30 (78.95)	6 (66.67)	0.630*
	<500	4 (10.53)	2 (22.22)	
	>500	4 (10.53)	1 (11.11)	
VCİ çapı	<2cm	26 (68.42)	6 (66.67)	1.0***
	>2cm	12 (31.58)	3 (33.33)	
VEXUS skoru	Hafif	8 (66.67)	0 (0.00)	0.046*
	Orta	1 (8.33)	2 (66.67)	
	Ciddi	3 (25.00)	1 (33.33)	
Portal ven konjesyon skoru	Hafif	7 (58.33)	0 (0.00)	0.117*
	Ciddi	4 (33.33)	3 (100.00)	
	Normal	3 (25.00)	0 (0.00)	
Hepatik ven konjesyon skoru	Hafif	6 (50.00)	2 (66.67)	0.626*
	Ciddi	3 (25.00)	1 (33.33)	
	Normal	9 (75.00)	3 (100.00)	
İntrarenal konjesyon skoru	Normal	9 (75.00)	3 (100.00)	1.0***
	Hafif	3 (25.00)	0 (0.00)	

*:Pearson ki-kare testi; **: Yates düzeltilmeli ki-kare testi; ***: Fisher'in kesin ki-kare testi

Tablo 4.23. Yoğun bakıma kabul sırasında VCI ve ilişkili testler ile ABH olmayan septik hastalarda 3 gün içerisinde ABH gelişiminin ilişkisi

Değişkenler	Grup		p*
	Akı Gelişmeyen (n=38)	Akı Gelişen (n=9)	
VCI çapı (mm)			
<i>Spontan maks</i>	16.8(8-25)	18.9(10.8-30)	0.599
<i>Spontan min</i>	11(2-22)	15.2(8.3-19)	0.338
<i>Entübe maks</i>	17(10-26)	19.35(18.4-24)	0.161
<i>Entübe min</i>	15(4-23)	15.35(9-19)	0.483
<i>Tüm hastalar</i>	16.9(8-26)	19(10.8-30)	0.144
Kollabsibilite indeksi	36.05(8.7-81.82)	23.15(19.58-33)	0.232
Distansibilite indeksi	26.67(6.25-224.49)	23.52(3.68-166.67)	0.775
EF (%)	55(30-60)	30(15-60)	0.144
Ortalama B-line sayısı	3(1-7)	3(0-8)	0.371
Total pleural effüzyon	0(0-1650)	0(0-3000)	0.768
TAPSE	19.75(10.6-25.3)	15.1(8-21.6)	0.317
RRI	0.71(0.49-0.96)	0.77(0.43-0.85)	0.539
Pulsatilité indeksi	1.31(0.52-2.74)	1.57(0.64-2.28)	0.350
Deltavcimax	-0.2(-10.6-8.5)	2.5(-1.2-9.3)	0.077
Deltavcimaxoran	-0.02(-0.91-0.37)	0.13(-0.06-0.42)	0.058
Deltavexus	0(-3-1)	0(-2-2)	0.392

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir. *: Mann Whitney U testi

Tablo 4.24. Yoğun bakıma kabul sırasında ABH olmayan septik hastalarda 3 gün içerisinde ABH gelişimi için lojistik regresyon analizi

AKİ'yi etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi sonuçları	OR (95% C.I.)	p
Kalp atım hızı	1.057 (1.009-1.107)	0.019
Kreatinin	176.980 (1.362-222996.023)	
Ürik asit	1.639 (1.114-2.412)	0.020
Magnezyum	45.414 (2.170-950.353)	0.014

4.3. Alt grup analizleri- Yoğun bakıma kabul edildiğinde (ilk gün) ABH olanlar

Yoğun bakıma kabul sırasında ABH olan hastalar 3 günlük takip sürecinde ABH iyileşen ve devam edenler olmak üzere ikiye ayrıldı. Gruplar arasında demografik veriler, NGAL, sıvı yanıtıllığı ve VEXUS skorları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.25, Tablo 4.26, Tablo 4.27).

ABH'ı iyileşen hastalarda ABH'ı düzelmeyenlere göre, yoğun bakıma kabul sırasındaki kreatin değerinin daha düşük olduğu gözlemlendi (p<0.05).

Tablo 4.25. Yoğun bakıma kabul sırasında ABH olan septik hastaların 3 gün içerisinde ABH'den iyileşme -demografik ve YBÜ ilk gün laboratuvar verileri

YBÜ kabülde ABH olanlar			
3 günlük süreçte	ABH devam eden (n=35)	ABH iyileşen (n=16)	p
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	
Yaş	78(38-96)	80(38-91)	0.619
Cinsiyet (K/E)	15(43)/20(57)	11(69)/5(31)	0.078***
VKİ	25,71(18,42-42,96)	26,42(20,76-33,20)	0.839
Kalp atım hızı (atım/dk)	89(65-124)	97(50-150)	0.144
Sistolik arter basıncı (mmHg)	110(78-150)	107(90-150)	0.783
Ortalama arter basıncı (mmHg)	72(50-100)	65(60-110)	0.714
Mortalite yok/var	24(69)/11(31)	13(81)/3(19)	0.278
APACHE	23(6-42)	22(6-44)	0.579
SOFA	6(1-13)	5(1-13)	0.812
Verilen sıvı miktarı	2950(960-6600)	3070(1100-5460)	0.598
Kg/ml	40.50(12.22-84.00)	47.68(12.22-84)	0.562
İdrar miktarı	1950(70-3900)	2175(890-4500)	0.350
Kg/ml	28.26(0.97-64.44)	37.27(10.85-62.50)	0.699
Balans (24 saat)	1200(-1700-4113)	1480(-2500-2700)	0.919
Noradrenalin	8.88(1.88-16.67)	7.46(2.29-26.09)	0.744
NGAL	66.11(42.13-144.49)	75.82(31.77-160.57)	0.460
Prokalsitonin	5,6(0,1-100)	3,8(0-100)	0.839
CRP	14(0-35)	16,5(1-36)	0.626
Troponin	40(3-15007)	60,5(3-4765)	0.715
Pro-BNP	7725(128-35000)	4112,5(286-35000)	0.536
Üre	54(16-112)	44,5(17-168)	0.231
Kreatinin	2,1(1,2-5,6)	1,55(0,9-3,1)	0.016
Ürik asit	8(2-93)	8(2-13)	0.287
Hematokrit	33(22-50)	33,5(19-51)	0.903
Sodyum	136(36-161)	139(122-151)	0.137
Potasyum	4(2,8-5,9)	3,9(2,5-5,8)	0.569
Magnezyum	1,9(0,7-5,6)	1,7(1,4-2,6)	0.919
Kalsiyum	8(6,2-10)	8,15(6,6-11)	0.590
Fosfor	4,3(1-8,6)	3,1(0,9-6,7)	0.130
İdrar sodyum	132(24-245)	100,5(12-247)	0.177
İdrar mikroproteini	55(14-254)	54,5(2-107)	0.633
İdrar kreatini	61(14-250)	62,5(14-110)	0.670
pH	7,32(7,2-7,48)	7,37(7,23-7,47)	0.108
PaO2	93(60-142)	95,5(65-130)	0.707
PaCO2	41(20-89)	35,5(24-80)	0.149
Bikarbonat	19(14-34)	22(15-40)	0.625
Baz açığı	-4(-12-12)	-2,5(-12-18)	0.959
Laktat	1,5(0,3-12)	1,5(0,1-6,6)	0.633
PaO2FiO2	235(89-355)	219,16(89-650)	0.831

Değişkenler, dağılımın normallğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir.*: Mann Whitney U testi, Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı (PaCO2): Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı (PaO2), Power of Hydrogen (pH)Pro-BNP(Pro-Brain Natriuretic Peptide): C-reaktif protein(CRP)Nötrofıl Jelatinaz İlişkili Lipokalin(NGAL)

Tablo 4.26. Yoğun bakıma kabul sırasında VEXUS ve sıvı yanıtılığı testleri ile ABH olan septik hastalarda 3 gün içerisinde ABH iyileşmesinin ilişkisi

Değişkenler		Grup		p
		ABH devam eden	ABH iyileşen	
Kollapsibilite sıvı yanıtılığı	Yok	11(69)	4(36)	0.102***
	Var	5(31)	7(64)	
Sıvı yanıtılığı tüm hastalar	Yok	18(51)	5(31)	0.149***
	Var	17(49)	11(69)	
Distensibilite sıvı yanıtılığı	Yok	7(37)	1(20)	0.087***
	Var	12(63)	4(80)	
B-line sayısı	<3	13(37)	7(44)	0.445***
	>3	22(63)	9(56)	
Plevral effüzyon varlığı	Yok	22(63)	12(75)	0.549*
	<500	7(20)	3(19)	
	>500	6(17)	1(6)	
VCİ çapı	<2cm	21(60)	13(81)	0.203***
	>2cm	14(40)	3(19)	
VEXUS skoru	Hafif	6(43)	0(0)	0.129*
	Orta	5(36)	3(100)	
	Ciddi	3(21)	0(0)	
	Normal	4(29)	0(0)	
Portal ven konjesyon skoru	Hafif	6(43)	2(67)	0.556*
	Ciddi	4(29)	1(33)	
	Normal	3(21)	0(0)	
Hepatik ven konjesyon skoru	Hafif	5(36)	1(33)	0.624*
	Ciddi	6(43)	2(67)	
	Normal	8(57)	2(67)	
İntrarenal konjesyon skoru	Hafif	5(36)	1(33)	0.880*
	Ciddi	1(7)	0(0)	
	Normal	8(57)	2(67)	

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir. *: Mann Whitney U testi

Tablo 4.27. Yoğun bakıma kabul sırasında VCI ve ilişkili testler ile ABH olan septik hastalarda 3 gün içerisinde ABH'den iyileşmenin ilişkisi

Değişkenler	Grup		p*
	ABH devam eden	ABH iyileşen	
VCI çapı (mm)			
<i>Spontan maks</i>	18,2(8-25)	14,5(8,5-25,3)	0.272
<i>Spontan min</i>	10,35(2-19)	5,5(2-23,7)	0.121
<i>Entübe maks</i>	18,9(10-28,2)	16,7(12-28)	0.731
<i>Entübe min</i>	15(7-23,8)	7,6(6,5-25)	0.160
<i>Tüm hastalar</i>	18.9(8-28.2)	15.3(8.5-28.0)	0.180
Kollabsibilite indeksi	39.78(17.26-77.78)	62.06(6.32-83.33)	0.134
Distansibilite indeksi	26,66(5,58-88)	71,42(12-156,92)	0.075
EF (%)	45(20-60)	45(25-60)	0.620
Ortalama B-line sayısı	3.0(0.00-6.00)	3.00(0.00-6.00)	0.528
Total plevral effüzyon	0(0-2200)	0(0-1150)	0.374
TAPSE	19,2(10,7-28)	18,8(11,7-28)	0.951
RRI	0,73(0,56-0,9)	0,745(0,57-0,82)	0.597
Pulsatilite indeksi	1,46(0,88-2,39)	1,565(1-3,22)	0.792
Deltavcimax	1.7(-9.20-9.80)	-0.95(-7.5-8)	0.776
Deltavcimaxoran	0.07(-0.75-0.48)	-0.05(-0.88-0.36)	0.700
Deltavexus	0(-3-1)	0(-2-1)	0.422

Değişkenler, dağılımın normalliğine göre medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir. *: Mann Whitney U testi

5.TARTIŞMA

Sepsis yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla takip edilen hastalıklardan biridir ve böbrek fonksiyonlarında ani veya hızlı bozulma gelişmesi ile akut böbrek hasarı meydana gelmektedir. ABH tanısını koymak için genellikle KDİGO kriterleri kullanılmakla birlikte, onun iyi bilinen mevcut sınırlılıkları renal replasman ihtiyacında artma, morbidite ve mortalite gibi kötü klinik sonuçlara neden olur. Sİ-ABH'nin hem diğer ABH etyolojilerinden farklı patofizyolojiye sahip olması, hem de sepsis ve ABH ayrı ayrı değerlendirildiğinde kötü prognoz ve mortaliteyle ilişkili olması nedeniyle Sİ-ABH için özel bir yaklaşım gerekir. Tıp alanındaki gelişmelere rağmen halen ABH ve Sİ-ABH tanısında gecikme ve dolayısıyla prognozda olumsuzluklar yaşanmaktadır.

ABH hastalarının erken tanınması ve prognozunu iyileştirmek için yeni yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunlardan NGAL serum ve idrarda uzun zamandır kullanılan bir biyobelirteç olmasına rağmen batın içi organlarda konjesyonu belirleyen VEXUS görüntülemesi son yıllarda gündeme gelen yatakbaşı uygulanan, tekrarlanabilen ve noninvazif olan bir ultrasonografik ölçümdür. Çalışmamızda bu iki yöntemin ABH gelişmiş ve gelişecek hastalardaki değerleri ölçüldü ve karşılaştırıldı.

Yoğun bakıma kabul edilen 6 (altı) hastadan 1 (biri)'inde ABH mevcut iken sepsisli hastalarda bu oran %50 civarındadır (110). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak yoğun bakıma kabul sırasında hastaların %61'inde ABH'nin var olduğunu; yoğun bakıma kabülde ABH olmayan hastaların %19'unda yaklaşık 3 gün içerisinde ABH geliştiğini, yoğun bakıma kabülde Sİ-ABH olan hastaların %31'inin 3 günlük gözlem süresi içerisinde ABH'nin gerilediği ve hastanın bazal kreatinin değerlerine döndüğü gözlemlendi

Sepsis ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar ya da meta-analizlerde ortalama yaş 60 yaşın üzerindedir (111–113). Ayrıca yaşın Sİ-ABH için bağımsız bir risk faktörü olduğu da literatür bilgisidir (1,48). Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama yaşı 68 ve median yaşı ise 73'tü. Yoğun bakıma kabülde ABH olan hastaların yaş ortalaması ABH olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksekti. Bazı çalışmalarda cinsiyet risk faktörü olarak gösterilirken diğerlerinde belirgin farklılık olmadığı bildirilmiştir (114). Çalışmamızda yoğun bakıma kabul sırasında ABH'ı olan ve olmayan hastaların cinsiyet dağılımında anlamlı bir farklılık mevcut değildi.

Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, KOAH gibi ko-morbiditelerin Sİ-ABH olan hastalarda daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(50,115). Bizim çalışmamızda ise ABH olan grupta sadece hipertansiyon anlamlı olarak yüksek, travma ise düşük bulundu. White ve ark'nın (115) çalışmasında komorbidite olmayan hasta oranı sırasıyla SI-ABH olan ve olmayan hastalarda %69 ve %83 iken bizim çalışmamızda sırasıyla %12 ve %11'di. Çalışmamızda ABH olan grupta daha fazla komorbidite saptanmaması çalışmamıza dahil edilen hastaların komorbidite oranının çok daha yüksek olması ile açıklanabilir. Yine ABH olan hastalarda ABH olmayanlara göre mortalitede artış beklenir (50). Çalışmamızda yoğun bakıma kabul sırasında ABH olan ve olmayan hastalar arasında 28 günlük mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak yoğun bakıma kabul sırasında ABH olmayan ancak 3 günlük takip sırasında ABH gelişen hastalarda, ABH gelişmeyen hastalara göre mortalitenin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.

Literatürde ABH gelişen kritik hastalarda gelişmeyenlere göre daha yüksek APACHE ve SOFA skorları olduğu vurgulanır (115,116). Sİ-ABH'li hastaların, non-septik ABH'li hastalara kıyasla daha yüksek hastalık skorlarına ve daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir (51,117). Çalışmamızda YBÜ'ye kabul sırasında ABH olan veya olmayan septik hastalarda APACHE ve SOFA skorlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Septik hastalarda her ne kadar ABH gelişimi açısından yüksek APACHE II ve SOFA skorları önemli olsa da yoğun bakıma kabul sırasında var olan ABH'nin nedeninin sepsisle ilişkili olup olmadığı da önemlidir. Ancak bu ayrımı yapmak klinik ve laboratuvar olarak mümkün değildir. Ancak YBÜ'ye kabul edildiğinde ABH olmayan ancak 3 günlük takip sürecinde ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda median APACHE skoru sırasıyla 27 ve 22, SOFA skoru 6 ve 5 idi. Alt grup analizinde farklılık çıkmaması özellikle yatış sırasında olmayan ancak 3 günlük içerisinde ABH gelişen hasta popülasyonunun azlığı ile ilişkili olabilir.

Literatürde ABH olan septik hastalarda olmayanlara göre daha fazla vazopressör ihtiyacı olduğu belirtilmiştir (48,116). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak vazopressör ihtiyacı yoğun bakıma kabulde ABH olanlarda olmayan septik hastalara göre daha yüksekti.

Yoğun bakıma kabul sırasında ABH olan septik hastalarda hem toplam 24 saatlik idrar miktarı hem de kilogram başına düzeltilmiş idrar miktarı ABH olmayan septik

hastalardan anlamlı olarak daha düşüktü. Bu durum idrar çıkışının, ABH tanısında halen temel kriterlerden biri olması nedeniyle beklenen bir durumdur (118). Ayrıca güncel kullanılan başka bir yöntem olmadığından tanının doğruluğunun da bir kanıtıdır. Ancak subklinik ABH gibi durumlarda değişkenliklere açık olması nedeniyle tek başına yetersiz olduğu unutulmamalıdır (118).

Yoğun bakıma kabul sırasında ABH olan septik hastalarda hem başlangıçta hem de üçüncü günde üre, kreatinin, ürik asit, idrar sodyumu, idrar kreatinini ve baz açığı ABH olmayanlardan daha yüksek, bikarbonat değeri ve idrar miktarı daha düşük bulundu. Yine aynı durum alt grup analizleri içinde geçerlidir. Bunların bir kısmı ABH tanı ve etiyolojisinde kullanılan testler olduğundan farklı olması klinik ve literatür ile uyumlu sonuçlardır (86).

NGAL, ABH'yi öngörmeye üzerinde en çok çalışılan biyobelirteçlerden biridir. Haase ve ark.'ı 2538 hastayı içeren meta-analizde NGAL'in, klasik parametrelere kıyasla daha erken ve daha duyarlı bir belirteç olduğunu açıklamışlardır (119). Benzer şekilde, Magnusson ve ark.'ı tarafından akut koroner sendrom nedeniyle primer perkütan koroner girişim uygulanan 133 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, serum NGAL'in prognostik değeri araştırılmıştır (120). Perkutan koroner girişim öncesi ölçülen serum NGAL düzeylerinin, sonraki günlerde gelişecek ABH'yi öngörmeye anlamlı olduğu saptanmıştır. NGAL düzeyi 125 ng/mL üzerinde olan hastaların ABH gelişme riski anlamlı şekilde artmış ve ROC analizinde AUC değeri 0.83 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma, NGAL'in klasik parametrelerden önce yükseldiğini ve olası böbrek hasarını daha erken öngördüğünü göstermektedir. Bu durum, NGAL'in yalnızca hasarın varlığına değil, aynı zamanda erken seyir değişikliklerine de duyarlı bir belirteç olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda serum NGAL düzeyleri ABH olan ve olmayan septik hastaların yoğun bakıma kabul edildikleri gün anlamlı farklılık göstermedi. Yoğun bakıma kabul sırasında ABH olmayan hastaların yatışlarının 72. saatinde ölçülen serum NGAL düzeylerinin yoğun bakıma kabul sırasında ABH olan septik hastalardan yüksek olduğu görüldü. Her ne kadar bu durum literatürlerle uyumsuz olarak görülse de, bunun altında yatan nedenlerden biri çoğu hastada sepsis ve ABH'nin başlangıcı zamanının bilinmemesidir. İkinci olarak NGAL'in yalnızca mevcut hasarı değil, aynı zamanda böbrek fonksiyonundaki erken iyileşme veya bozulmaları da klasik biyokimyasal

parametrelerden önce yansıtabilen dinamik bir belirteç olduğunu düşündüğümüzde; yoğun bakıma kabulde KDİGO kriterlerine göre ABH olan hastaların bir kısmının tedavi ile iyileşmeye başlaması (16 hasta) veya yine KDİGO kriterine göre ABH olmayan gruptaki bazı hastalarda (9 hasta) zamanla ABH gelişmesi ile açıklanabilir. Yoğun bakıma kabul sırasında ABH olan hastaların serum kreatinin, ürik asit ve baz açığında azalma ve pH ve bikarbonat düzeylerinde artış ta bu teoriyi destekleyen diğer laboratuvar bulgularıdır. Bu nedenle, NGAL düzeylerinin farklı zaman noktalarında değişkenlik göstermesi, sabit bir ölçüm yerine seri ölçümlerle takip edilmesi gerçeğini ortaya koymaktadır. NGAL'in tanısız performansına ilişkin literatürdeki çelişkili bulguların bir kısmı da bu durumu açıklamaktadır. Zira NGAL erken evre renal hasarı yansıttığı için, ölçüm zamanlaması ile hasarın gerçek gelişim zamanı arasında uyumsuzluk olması, bazı çalışmalarda belirtecin duyarlılığını olduğundan düşük gösterebilmektedir. Bu klinik yaklaşıma ışık tutan önemli çalışmalardan biri, Törnblom ve arkadaşları tarafından yürütülen prospektif FINNAKI çalışmasıdır (121). Sepsis tanısı alan 484 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada, idrar NGAL'in akut böbrek hasarı, ciddi ABH (KDIGO evre 2-3), renal replasman tedavisi gereksinimi ve 90 günlük mortaliteyi öngörmedeki eğiri altında kalan alan değerleri sırasıyla 0.690, 0.728, 0.769 ve 0.600 olarak bildirilmiştir. Ancak NGAL'in klinik tahmin modellerine katkısı oldukça sınırlı olmuş, net fayda %1.4-2.5 arasında kalmıştır. Ayrıca her bir doğru pozitif tanı için 40-74 hastada test yapılması gerektiği hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, NGAL'in klinik karar süreçlerinde tek başına yeterli bir belirteç olmadığını ancak doğru zamanlama ile potansiyel sağlayabileceğini göstermektedir.

Yoğun bakıma kabulde ABH olmayan septik hastaların alt grup analizinde 72 saatlik süreç içerisinde ABH gelişenlerin ilk ve 3. gün serum NGAL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen zamanla ABH gelişen hastalarda ilk gün ölçülen NGAL düzeyinin yüksek olduğu gözlemlendi. Bu durum ilk ve son gün ölçülen NGAL düzeylerinin grup içi karşılaştırılmalarında ABH gelişmeyenlerde anlamlı yükselme olarak yansıdı. Literatür aslında sepsis ilişkili ABH'ı erken (ilk 48 saat) ve geç (48 saat-1 hafta) olmak üzere ikiye ayırarak inceler. 72 saatlik takipte SI-ABH gelişenler erken grubu temsil ederken, yoğun bakıma kabul sırasında ABH olanları bu şekilde gruplandırmak zor hatta imkansızdır. Benzer şekilde YBÜ kabulünde ABH olmayan ancak 48 saatten sonra ABH gelişen geç SI-ABH'lı grubu oluşturur. Ancak çalışmamızda hastaları 3 gün takip ettiğimiz için YBÜ kabulünde ABH olmayan 72 saatlik takipte

KDIGO kriterlerine göre ABH saptanmayan ancak geç dönem SI-ABH gelişecek olan hastaların olmaması kaçınılmazdır. O nedenle YBÜ kabulünde ABH olmayan 72 saatte KDIGO'ya göre ABH saptanmayan hastalardaki 72. saatteki NGAL yüksekliği geç SI-ABH'nın göstericisi olabilir. Ancak çalışmada hastaları sadece 72 saat takip ettiğimizden bu fikir yorum olarak kalmaya mahkumdur.

Yoğun bakıma kabulde ABH olan septik hastaların alt grup analizinde 72 saatlik süreç içerisinde ABH gelişenlerin ilk ve 3. gün serum NGAL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Başlangıçta ABH olan ama süreç içerisinde iyileşen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da zamanla (ilk güne göre 3.gün) NGAL düzeyinde azalma olduğu gözlemlendi.

Özetle literatür ışığında çalışmamızın NGAL sonuçları ile ilgili bölümünü yorumlayacak olursak (119,120); hastaların farklı hastalık periyodundan olabileceği, NGAL'in dinamik seyri yansıtmaya kapasitesi ve ileri dönem klinik değişimleri öngörebilme potansiyeli gözlemlenmiş ve tek bir ölçüm yerine seri ölçümlerle ABH'ın progresyon ya da regresyonuna karar vermenin özellikle karmaşık yoğun bakım hastalarında daha doğru olacağı sonucuna varılmıştır.

Yoğun bakım ve septik hastalarda ABH gelişimi için birçok etiyoloji vardır. Bunlardan biri de uygun sıvı resüsitasyonudur. Yatak başı ultrasonografi sepsisli hastalarda böbrek fonksiyonları ve statik ve dinamik sıvı yanıtılık durumunu noninvazif olarak değerlendirilme imkanı tanır. Çünkü volüm azlığı hem de volüm fazlalığı ABH gelişimine katkıda bulunabilir. Bu nedenle çalışmamızda yoğun bakım ünitesine kabul edilen septik hastalarda VEXUS ve sıvı yanıtılık parametreleri ile ABH gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildi. Yoğun bakıma kabul sırasında ve 3. günde ABH olan ve olmayan hastalar arasında maksimum ve minimum VCI çapı, VEXUS, VEXUS'u oluşturan hepatik, portal ve intrarenal konjesyon skorları, yine yüklenme lehine olan akciğer B-line sayısı ve plevral effüzyon miktarında anlamlı değişiklik yoktu. Ancak alt grup analizinde yoğun bakıma kabulde ABH olmayan hastalar gözlemlendiğinde, zamanla ABH gelişenlerde VEXUS skorunun ABH gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.

VCI çapı statik bir ölçüm olduğundan ve sepsis rehberi sıvı resüsitasyonu için dinamik testler önerdiğinden çalışmamızda VCI çapının yanısıra spontan soluyan hastalarda kollapsibilite, MV ile solutulan hastalarda distensibilite indeksi

değerlendirildi. Yoğun bakıma kabul sırasında ABH olanlarda kollabsibilite indeksinde ilk güne göre 3. günde azalma ve VCI çapı 2'nin üzerinde olan hasta sayısında anlamlı azalma ve VCI 2'nin altında olan hasta sayısında anlamlı artma gözlemlendi. Median kollabsibilite indeksi yoğun bakıma kabul sırasında ABH olanlarda yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Median kollabsibilite indeksi ABH olan ve olmayanlarda sırasıyla %44 ve %34 yani cut-off olarak kabul edilen %50'nin altındaydı. Bu cut-off değere göre sıvı yanıtıllığı olan hasta oranının ABH olan grupta %44'ten %18'e azaldığı gözlemlendi. Distensibilite indeksi ise her iki grupta cut-off olan %18'in üzerindeydi. Yine istatistik olarak anlamsız olsa da yüklenme için de cut-off olarak değerlendirilen 3'ün üzerinde B-line sayısı yoğun bakıma kabul sırasında ABH olan hastalarda %63 iken ABH olmayanlarda %47 idi.

Son yıllarda venöz konjesyonu değerlendirmek için VEXUS kullanımı önerilir. Kardiyak cerrahi uygulanan popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda, VEXUS skorunun venöz konjesyona bağlı ABH'ı öngörmeye başarılı olduğu, ancak nonkardiyak cerrahi ve genel yoğun bakımda aynı başarıyı göstermediği yönünde görüşler mevcuttur (122–125). Bu durum aslında NGAL çalışmalarında olduğu gibi bazal bilinen, ABH'a neden olan uyarı ve zamanı bilinen hastalarda çalışıldığında VEXUS daha fazla öngörücü olabilir. Ancak sepsiste ABH sadece venöz konjesyon ile ilişkili değildir aksine diğer tüm faktörlerin yanısıra sıvı yetersizliği/açığı da bu tabloya katkıda bulunabilir. Nitekim sepsisli hastalarda hemodinamik durum değişkendir. Bu nedenle, VEXUS'un prediktif gücü, sepsis gibi kompleks klinik tabloların belirli bir alt grubu için sınırlı kalabilir. Çalışmamızda yoğun bakıma kabul sırasında ABH olan ve olmayan hastalar arasında VEXUS skorları arasında anlamlı farklılık gösterilemezken ABH olan hastalarda 3. gün hem kollabsibilite indeksinde azalma hem de $VCI > 2$ olan hasta sayısında azalma ki, aslında bu durum VEXUS-hafif dereceye tekabül eder, ABH olan hastalarda altta yatan volüm probleminin 72 saatlik periyotta düzeltilmeye çalışıldığının bir göstergesidir. Yoğun bakıma kabul sırasında ABH olan hastalar incelendiğinde kollabsibilite ve distensibilite oranlarının iyileşen grupta daha yüksek ve VEXUS'un daha düşük olduğu gözlemlenebilir. Yine başlangıçta ABH olmayan hastalardan ilerleyen süreçte ABH gelişenlerde VEXUS skorunun yüksek olması aslında fayda sağlayacağı alt grubu işaret ediyor olabilir.

Ayrıca istatistik olarak anlamsız ama klinik olarak anlamlı olan bu sonuçların hasta sayısının kısıtlılığından kaynaklanmış olabileceği de unutulmamalıdır.

Renal hemodinamiyi değerlendirmek için RRI ve pulsatilite indeksi de değerlendirildi. RRI açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Gornik ve ark.'ı, septik hastalarda 0.72'nin üzerinde başlangıç RRI değerinin akut böbrek hasarı gelişimini öngördüğü belirtmişlerdir (126). RRI için cut-off değer 0.72 olduğu düşünüldüğünde, çalışmamızda ABH olanlarda olmayanlara göre, mortalite olanlarda olmayanlara göre ve ileride ABH gelişenlerde gelişmeyenlere göre RRI değerlerinin yüksek olduğu görüldü. Pulsatilite indeksinin ise normal aralıkları 1.36-1.56'dır ve 1.6'nın üzerindeki değerlerin postoperatif ABH gelişimi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (127). Çalışmamızda renal pulsatilite indeksinin ABH olan hastaların 3. gününde ABH olmayanlara göre ve mortal seyredenlerde mortal seyretmeyenlere göre ilk gün anlamlı olarak yüksekti. ABH olanların ilk gününde ise istatistiksel farklılık olmasa da median değer 1.65 olduğu gözlemlendi. Literatürde pulsatilite indeksini septik hastalarda mortalite ve ABH varlığı ile ilişkilendiren veya inceleyen bir çalışma olmaması çalışmamızın değerini arttırmaktadır.

Kardiyak yüklenme, sıvı yüklenmesi ve venöz konjesyon ABH patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceğinden yüklenmeyi gösteren VEXUS başta olmak üzere bazı ultrasonografik ölçümlerin yanısıra pro-BNP'yi dahil ettiğimiz çalışmamızda; başlangıçta ABH olan hastalarda hem ilk gün hem de 3. gün anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Ayrıca alt grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlılık gösterilememekle birlikte ABH gelişenlerde daha yüksek, ABH'dan iyileşenlerde ise daha düşük olduğu gözlemlendi. Zhao ve ark.'ı kardiyak olmayan cerrahi geçiren bir hasta grubunda ameliyat öncesi NT-proBNP konsantrasyonlarının ABH için öngörücü olduğunu gösteren retrospektif çalışmaları, çalışmamızı desteklemektedir (128).

Troponin değerleri de hem ilk hem de üçüncü günde yoğun bakıma kabul sırasında ABH olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ve her iki grupta da üçüncü günde ilk güne göre anlamlı azalma gösterdi. Xu ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada yüksek troponin seviyelerinin kardiyojenik şok ve kalp yetmezliği oluşumuyla yakından ilişkili olabileceği, böylelikle kalp debisi ve ardından böbrek perfüzyonunda azalma, böbrek iskemisi ve ABH ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir (129). Bu durum sepsisle ilişkili kardiyak hasarın böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilediğini ve muhtemelen kardiyorenal etkileşimlerin ABH gelişiminde rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca hem YBÜ'ye kabul sırasında hem de 3. gün ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu başlangıçta ABH olan hastalarda daha düşüktü. Ayrıca başlangıçta ABH olmayan zaman

içerisinde ABH gelişen hastalarda EF %30, ABH gelişmeyenlerde %50 idi, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmasa da EF için %45'in cut-off değeri olduğu düşünüldüğünde klinik olarak anlamlı bir farklılıktı. Bu durum sepsis ilişkili olan ya da olmayan kardiyak disfonksiyonun ABH patogenezinin katkıda bulunabileceğinin bir göstergesidir (130).

Prokalsitonin ve CRP düzeyleri, ABH grubunda ilk günde anlamlı düzeyde yüksekti. Bu da CRP'nin inflamatuvar aktiviteyi yansıttığını fakat ABH'ye özgül bir belirteç olmadığını düşündürmektedir.

Mortalite

Literatürde NGAL ile mortalite ilişkisini inceleyen çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Mortalite ilişkisini öne süren yayınların (131) yanısıra tutarsız (132) hatta ilişkisiz olduğunu belirten yayınlar mevcuttur. Çalışmamızda NGAL ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Sepsisli hastalarda volüm yüklenmesi ve venöz dönüş konjesyonu, organ fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek mortalite riskini artırabileceğinden yola çıkarak VEXUS, VCI ve sıvı yanıtıllığı testlerinin mortalite ile ilişkisini araştırdık. Hem VEXUS hem de VCI çapı mortalite ile direkt ilişkili bulunmadı. Literatürde akut kalp yetmezliği olan hastalarda VEXUS skoru ile mortalite arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcut iken ABH'li hastalarda VEXUS ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (133–135).

Ancak mortal seyreden hastalarda 3. günde sıvı yanıtıllığı olan hasta sayısının arttığı ve mortal seyretmeyen hastalarda 3. günde ilk güne göre kollapsibilite indeksinde azalma olduğu gözlemlendi. Sıvı yanıtıllığı ve mortalite ilişkisini araştıran çalışmalarda genellikle sıvı yanıtıllığına göre yapılan sıvı resüsitasyonunun mortalite üzerine etkisi çalışılmış ve olumlu yönde bir sonuç alınamamıştır (136). Çalışmamızın bu yönüyle de literatüre katkı sağlayacağı kanısındayız. Çünkü bu durum sepsisin ilerleyen safhalarında hemodinamik profilin hayatta kalanlar ve ölenler arasında farklılaştığını göstermektedir. Spekülatif olarak, 3. günde halen sıvı yanıtıllı olan hastalar ile yanıtı olmayanlar arasında prognoz farkı ortaya çıkabilir. Örneğin, 3. günde sıvı yanıtıllığını koruyan bir hasta belki halen intravasküler volüm eksiklikleri olan veya kalp debisini artırma rezervi bulunan bir hastayı temsil ederken; yanıtı olmayan bir hasta ya tamamen optimize edilmiş (veya aşırı yüklenmiş) bir dolaşıma ya da miyokard depresyonu gibi nedenlerle artık debisini artırma

kapasitesini yitirmiş bir duruma işaret edebilir. Literatürde geç dönem (48-72. saat) hemodinamik durumun prognostik önemi üzerine veriler sınırlıdır, ancak çalışmamız bu konuda ipucu sunmaktadır. Sağ kalan hastaların bir kısmı muhtemelen 3. günde “sıvı yanıtsız” hale gelmişti; çünkü yeterli resüsitasyon sağlanmış ve artık ek sıvı verilmesinin fayda etmeyeceği, hatta zararlı olabileceği bir durağan döneme geçilmiş olabilir. Buna karşın ölen hastaların kimilerinde 3. günde bile sıvı yanıtılık gözlenmesi, belki de bu hastaların halen çözölememiş intravasküler volüm defisitleri olduğuna veya devam eden kapiller kaçak yüzünden efektif dolaşım hacminin düşük kaldığına işaret edebilir. Alternatif olarak, bazı mortal vakalarda kalp artık ağır hasar gördüğü için sıvı yanıtılığı kaybolmuş da olabilir – bu da yine kötü bir işarettir. Bu karmaşık tablo, sıvı yanıtılığının tek bir zaman noktasından ziyade dinamik seyriyle değerlendirilmesi gerektiğini akla getirmektedir. Sonuç olarak, bizim çalışmamız 3. gündeki hemodinamik değerlendirmelerin prognostik sinyaller verebileceğini gösterse de bu bulgunun mekanizmasını açıklamak için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda mortal seyretmeyen hastalarda 3. günde ilk güne göre kollapsibilite indeksinde azalma olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda hemodinamik durumun değerlendirilmesinde kullanılan VCI kollapsibilite indeksi de zamanla değişim göstermiştir. Sağ kalan hastalarda VCI kollapsibilitesinin normal sınırlara doğru ilerlediği, mortal grupta ise ya çok yüksek (%100’e yakın kollapsibilite; hipovolemi göstergesi) ya da çok düşük (neredeyse hiç kollabe olmayan vena kava; venöz konjesyon göstergesi) şeklinde anormal kalmaya devam ettiği düşünülebilir. Yoğun bakım pratiğinde VCI kollapsibilite indeksi, hastanın volüm durumu hakkında ipucu verse de tek başına güvenilir değildir ve mekanik ventilasyon, intratorasik basınç değişimleri gibi birçok faktörden etkilenir. Bizim bulgularımız, yaşayan grupta kollapsibilite indeksinde “olumlu” sayılabilecek bir değişim olduğunu gösterdi – bu muhtemelen başlangıçta çok düşük olan hastalarda verilen sıvılar sonrasında VCI kollapsibilitesinin azalması (normale yaklaşması) ya da başlangıçta konjestif olan hastalarda uygun diürez sonrasında kollapsibilitenin artması biçiminde olabilir. Önemli olan, bu hastalarda hemodinamik parametrelerin dinamik olarak iyileşme göstermesidir. Nitekim volüm yönetimi ve vazopressör ayarları sayesinde perfüzyonun iyileştiğini, kalbin üzerindeki yükün azaldığını ve dolayısıyla VCI parametrelerinin daha fizyolojik değerlere geldiğini düşünmek mantıklıdır. Mortal hastalarda ise ya hipovoleminin giderilememesi ya da aşırı

volüm birikimi nedeniyle kollapsibilitede aşırı uç değerlerin devam etmiş olabileceği akla gelmektedir.

Sonuç olarak, hemodinamik stabilitenin sağlanma derecesi ve süresi, sepsis sonuçlarını belirleyen kilit faktörlerdendir. Sıvı yanıtıllığı testleri gibi araçlar akut dönemde faydalı olsa da çalışmalar göstermiştir ki bunların kullanımı tek başına mortaliteyi azaltmamaktadır (136). Yine de hemodinamik monitörizasyon ve parametrelerin trendi, hastanın gidişatına dair önemli bilgiler sunar. Çalışmamızda 72 saat içinde noradrenalin ihtiyacının azalması, kollapsibilitesinin normalleşmesi gibi iyileşme belirtileri gösteren hastalar hayatta kalırken, bu parametrelerde kötüleşme veya değişmeme görülen hastalar kaybedilmiştir. Bu da hekimlere, ilk birkaç gün içinde hastanın hemodinamik cevap verip vermediğini dikkatle değerlendirme gerekliliğini hatırlatır. Eğer hasta tüm çabalara rağmen stabilizasyon belirtileri göstermiyorsa, altta yatan sorunların yeniden değerlendirilmesi gerekebilir. Son yıllarda “erken uygun doz noradrenalin ve gerektiğinde vazopressin eklenmesi” gibi yaklaşımların septik şok yönetiminde fayda sağladığı gösterilmiştir; bizim bulgularımız da vazopressör tedavisinin optimizasyonunun ve zamanlamasının kritik olduğuna işaret etmektedir. Hemodinamik parametreler ve sıvı dengesi bir bütün halinde ele alınmalı; ne aşırı sıvı yüklemesi ne de yetersiz volüm bırakılmamalıdır. Özetle, doğru zamanda doğru müdahalelerle hemodinamik dengeyi sağlayabilen hastalar yaşama tutunurken, refrakter şok tablosuna giren hastalarda mortalite kaçınılmaz hale gelmektedir.

Artan pozitif sıvı dengesi dokular arası ödemi, doku perfüzyon bozukluğunu ve organ disfonksiyonunu tetikleyerek kötü prognoza katkı sağladığı bilindiğinden çalışmamızda sıvı konjesyonu klinik olarak sıvı balansı, diğer ultrasonografik parametreler (plevral effüzyon, B-line sayısı) ve laboratuvar parametreleri ile değerlendirildi. Klinik olarak 24 saatlik sıvı dengesinde anlamlı değişiklik yok iken 72 saatlik sıvı dengesinin mortal seyredenlerde daha yüksek olduğu ve mortal olmayanlarda 3. gündeki balansın ilk güne göre azaldığı gözlemlendi. Koonrangsomboon ve ark.’ı üç günlük pozitif dengenin 5 litrenin üzerinde olanlarda mortalitenin yüksek ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (137). Bu nedenle, erken agresif sıvı resüsitasyonu gerekliken, takip eden günlerde aşırı volüm yüklenmesinden kaçınılması ve “de-resüsitasyon” fazına geçilmesi kritik öneme sahiptir.

Rendón-Ramírez ve arkadaşlarının çalışmasında yoğun bakımdaki hastalarda plevral sıvı tespit edilmesi, sıklıkla ileri organ disfonksiyonu ve kötü prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (138). Bizim çalışmamızda da plevral efüzyon miktarının mortal grupta anlamlı yüksek oluşu, aşırı sıvı birikiminin ve kapiller permeabilite artışının ölüm riskiyle bağlantısını vurgulamaktadır.

Yüksek pro-BNP düzeylerinin septik hastalarda mortaliteyi öngördüğü bildirilmiştir (139). Bizim sonuçlarımızda bu doğrultuda olup, sepsiste dolaşım yükünün bir göstergesi olan pro-BNP'nin prognostik önemini desteklemektedir.

Çalışmamızda mortal hastalarda yüksek olan bir diğer laboratuvar parametresi idrar mikroproteinidir. Omar ve ark.'nın prospektif çalışmasında, septik hastalarda idrar mikroproteinürisinin 28 günlük mortaliteyi %90 duyarlılık ile öngördüğü rapor edilmiştir (140).

Çalışmamızda mortal seyreden ve seyretmeyen hastalar arasında serum kreatinin ve ürik asit düzeyleri arasında anlamlı farklılık yok iken sağ kalanlarda zamanla anlamlı düşüş gözlemlendi. Bu, yaşayan grupta böbrek fonksiyonlarının iyileştiği veya daha hafif seyrettiğini düşündürürken, mortal grupta ise ABH'ya doğru ilerlediğini göstermektedir. Bu bulgular, organ fonksiyonlarındaki iyileşmenin sağ kalımla paralel seyrettiğini desteklemektedir. Böbrek fonksiyonlarının korunması ya da hızla düzelmesi, sepsis tedavisinde olumlu bir prognostik işaretken; devam eden renal disfonksiyon (yüksek RRI, düşmeyen NGAL, kalıcı mikroalbuminüri ve yükselen kreatinin) kötü sonucun habercisi olabilir. Bu nedenle, sepsiste renal biyobelirteçlerin ve Doppler indekslerinin yakın takibi, hangi hastada kalıcı hasar ve risk olduğunu öngörmeye yardımcı olabilir. Özellikle RRI ve mikroalbuminüri gibi erken dönem göstergeler, klinisyene agresif tedbirler (ör. renal perfüzyonu iyileştirme, sıvı yükünü azaltma) alması için ipucu verebilir.

Sepsisin şiddeti ve yaygınlığı, inflamatuvar yanıtın düzeyiyle yakından ilişkilidir ve kontrol altına alınamayan inflamasyon ölüm riskini artırır. Jain ve ark.'ı prokalsitoninin CRP'ye kıyasla mortalite öngörüsünde daha başarılı olabildiğini ve yoğun bakıma kabulde prokalsitonin ≥ 7 ng/mL olmanın mortalite riskini yaklaşık 2.6 kat arttırdığını göstermişlerdir (141). Çalışmamızda mortal hastalarda 3. gün prokalsitonin seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Prokalsitoninin sadece mutlak değeri değil, seyri de önem taşımaktadır. Ağır sepsis ve septik şok hastalarında ilk 2-3 günde prokalsitonin düzeylerinde yeterli düşüş sağlanamaması, tedavi başarısızlığına ve

kötü sonuca işaret eder (142). Çalışmamızda yaşayan hastalarda 3. günde ilk güne göre prokalsitonin düzeylerinde anlamlı azalma olduğu gözlemlendi.

Sepsiste ortaya çıkan metabolik ve asit-baz değişiklikleri, hastalığın şiddetini yansıtarak hasta sonucunu olumsuz yönde etkiler (143,144). Çalışmamızda mortal seyreden hastalarda 3. gün pH'da düşme ve PCO_2 'de artmanın yanısıra 3. günde ilk güne göre yaşayanlarda pH, bikarbonat ve baz açığından iyileşmeler dikkati çekmektedir.

Elektrolit bozuklukları açısından da mortal hastalarda anlamlı farklılıklar vardı. Hipofosfatemi sepsiste sık görülüp kas güçsüzlüğü gibi sonuçlar doğurabilir. Al Harbi ve ark.'ı hipofosfatemiye kıyasla hiperfosfateminin daha güçlü bir kötü prognostik işaret olduğunu ortaya koymuştur (145). Çalışmamızda fosfor düzeyleri mortal hastalarda 3. gün yüksekti ve yaşayanlarda ilk güne göre 3. günde azalma olduğu tespit edildi. Sepsiste hipokalsemi sık rastlanan bir durumdur; sitokinler ve sepsise bağlı hormonal değişiklikler nedeniyle serum kalsiyumu düşebilir. Yan ve ark.'ı 3000'den fazla sepsis hastasının incelendiği yakın tarihli retrospektif çalışmada, serum kalsiyum düzeyleri ile 28 günlük mortalite arasında "U şeklinde" bir ilişki saptanmıştır (146). Çalışmamızda da ölen hastaların median kalsiyumlarının, sağ kalanlara kıyasla daha düşük olduğu görüldü.

Özetle, metabolik parametrelerdeki bozulmalar sepsiste kötüleşen fizyolojinin bir aynasıdır. Derin asidoz, hiperkapni, hiperfosfatemi ve hipokalsemi, bir arada "refrakter şok" ve çoklu organ yetmezliği sendromunun laboratuvar iz düşümleridir. Çalışmamızda sağ kalan hastalarda bu parametrelerin zaman içinde normale yönelmesi, etkin resüsitasyon ve organ destek tedavilerinin başarısını göstermektedir. Ölen hastalarda ise bu bozuklukların düzelmemesi veya ilerlemesi, uygulanan tedavilere rağmen patofizyolojik sürecin geri döndürülemediğini ve sepsisin kontrolden çıktığını göstermiştir. Bu bulgular, klinik olarak asit-baz durumunun ve kritik elektrolitlerin dikkatle izlenmesi gerektiğini ve belirgin anormalliklerde hedefe yönelik müdahalelerin (ör. devam eden doku hipoperfüzyonunda inotrop desteği artırılması, hemodiyaliz ile fosfat düzeyinin kontrolü, vb.) düşünülmesi gerektiğini vurgular.

Hemodinamik parametrelerdeki bir diğer kritik değişken, vazoaktif ajan ihtiyacıdır. Yüksek doz ve çoklu vazopressör ihtiyacı, septik şokun ciddiyeti ve mortalite ile ilişkilidir (147). Çalışmamızda sağ kalan hastalarımızda zaman içinde noradrenalin gereksiniminin azaldığını, yani vazopressör dozlarının kademeli olarak düşürülebildiğini gözlemledik.

Bulgularımız ışığında, VEXUS ve VKI çapı gibi araçlar her ne kadar volüm durumunu anlamaya yardımcı olsa da lojistik regresyon analizinde tek başına mortaliteyi öngörmeye yeterli olmadıkları gözlemlendi. Buna karşın ilk gün plevral efüzyon varlığı ve miktarı, 72 saatlik pozitif sıvı dengesi, 3. gün sıvı yanıtlılığının olması, ilk ve 3. gün idrar mikroprotein yüksekliği ve yüksek pulsatilite indeksinin mortalite için risk faktörü olduğu gözlemlendi.

Klinik Seyirde Dinamik Değişimler ve Sonuçların Yorumlanması

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların önemli bir yönü, zaman içerisindeki dinamik değişimlerin hasta sonuçlarıyla yakından ilişkili olmasıdır. Hem ABH gelişimi veya iyileşmesi açısından hem de mortalite ve sağkalım açısından ister klinik ister laboratuvar isterse görüntüleme metodu kullanılsın tek bir ölçüm ile karar verebilmek mümkün değildir. Sepsis dinamik bir süreçtir, bu nedenle bu dinamizmin yönünü anlayabilmek için hangi örneklem kullanılıyorsa seri ölçümler ile değerlendirilmesi önerilir. Yine sıvı resüsitasyonuna yön verirken sadece sıvı açığını gösteren yöntemler değil sıvı fazlasını da gösteren yöntemler de dahil edilmelidir.

Ayrıca özellikle yoğun bakıma kabulde ABH olmayan ama takip edilen süreçte ABH gelişen hasta grubumuzdaki hasta sayısının az olması çalışmamızın sınırlılıklarıdır.

6.SONUÇ

Sonuç olarak yoğun bakımda takip edilen septik hastalarda, ABH ve mortalite ile NGAL ve VEXUS ilişkisini incelediğimiz çalışmamızda; yoğun bakıma kabulde ABH olan ve olmayan hastalarda ilk gün hem NGAL düzeyi hem de VEXUS skorlarında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. Ancak 72. Saatlik izlem sürecinde bu iki ana grupta ABH olanlarda iyileşme ya da ABH olmayanlarda ABH gelişimi yönünde değişimler oldu ve alt gruplar oluştu. İşte bu 72 saatlik dönemde ABH olan hastalardaki dinamik değişiklikler, 3. gün VCI>2 olan hasta sayısının azalması ve kollapsibilite indeksi azalma, ABH'dan iyileşen hastalarda NGAL'in ve VCI maks'ın düşmesi ve yeni ABH gelişenlerde VEXUS skorunun yüksek olması gibi değişimler olarak yansdı. Sonuç olarak NGAL ve VEXUS direkt olarak ABH ve mortaliteyi öngörmediği ancak seyirlerindeki değişikliklerin ABH ve mortalite ile ilişkili olduğu, yoğun bakıma yattığı ilk günki değerlerden ürik asit, magnezyum ve kreatinin başlangıçta ABH olmayan hastalarda ABH gelişimini ön görebildiği, >500 ml plevral effüzyon varlığı, plevral effüzyon miktarının, pulsatilite indeksi, serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin, PH, PCO2 düzeylerini ve 3. gündeki idrar mikroproteini ve balansın 28 günlük mortaliteyi öngörebildiği gözlemlendi. Çalışmamızda SI-ABH hastalarında NGAL, VEXUS ve sıvı yanıtlılığı parametrelerinin ABH'ın tanısından ziyade ABH var olan hastalarda iyileşme, ABH olmayan hastalarda ABH gelişimini, özetle prognozunu tahminde kullanılabileceği sonucuna varıldı. Sepsis ilişkili ABH tanı ve prognozunda NGAL, VEXUS ve sıvı yanıtlılığı ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Parmar A, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R, Bagshaw SM. Epidemiology of septic acute kidney injury. *Curr Drug Targets*. Aralık 2009;10(12):1169-78.
2. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, vd. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 02 Nisan 2005;365(9466):1231-8.
3. Kùmpers P, Hafer C, Lukasz A, Lichtinghagen R, Brand K, Fliser D, vd. 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.
4. Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. *J Pediatr*. Haziran 2011;158(6):1009-1015.e1.
5. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH, Ma Q, vd. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*. Aralık 2007;22(12):2089-95.
6. Andrei S, Bahr PA, Nguyen M, Bouhemad B, Guinot PG. Prevalence of systemic venous congestion assessed by Venous Excess Ultrasound Grading System (VExUS) and association with acute kidney injury in a general ICU cohort: a prospective multicentric study. *Crit Care*. 08 Haziran 2023;27(1):224.
7. Aslaner MA, Helvacı Ö, Haycock K, Kılıçaslan İ, Yaşar E, Cerit MN, vd. Diagnostic accuracy of venous system ultrasound for subtypes of acute kidney injury. *Emerg Med J*. 22 Nisan 2024;41(5):304-10.
8. Deschamps J, Denault A, Galarza L, Rola P, Ledoux-Hutchinson L, Huard K, vd. Venous Doppler to Assess Congestion: A Comprehensive Review of Current Evidence and Nomenclature. *Ultrasound in Medicine & Biology*. Ocak 2023;49(1):3-17.
9. Koratala A. Venous congestion assessment using point-of-care Doppler ultrasound: Welcome to the future of volume status assessment. *Clin Case Rep*. Mart 2021;9(3):1805-7.

10. Martin KC, Gill EA, Douglas IJ, Longino AA. Evaluation of a modified venous excess ultrasound (VExUS) protocol for estimation of venous congestion: a cohort study. *Ultrasound J.* 17 Ocak 2025;17(1):7.
11. Prager R, Argaz E, Pratte M, Rola P, Arntfield R, Beaubien-Souligny W, vd. Doppler identified venous congestion in septic shock: protocol for an international, multi-centre prospective cohort study (Andromeda-VEXUS). *BMJ Open.* 24 Temmuz 2023;13(7):e074843.
12. Romano M, Viana E, Martins JD, Corga Da Silva R. Evaluation Of Congestion Levels in Septic Patients Admitted to Critical Care Units with a Combined Venous Excess-Lung Ultrasound Score (VExLUS) – a Research Protocol. *pocus.* 26 Nisan 2023;8(1):93-8.
13. Grande D, Terlizze P, Iacoviello M. Role of imaging in the evaluation of renal dysfunction in heart failure patients. *World J Nephrol.* 06 Mayıs 2017;6(3):123-31.
14. Rihl MF, Pellegrini JAS, Boniatti MM. VEXUS Score in the Management of Patients With Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit: AKIVEX Study. *J of Ultrasound Medicine.* Kasım 2023;42(11):2547-56.
15. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, vd. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 Şubat 2016;315(8):801-10.
16. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, vd. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-247.
17. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, vd. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* Haziran 1992;101(6):1644-55.
18. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, vd. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* Nisan 2003;31(4):1250-6.
19. Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? *Virulence.* 01 Ocak 2014;5(1):20-6.

20. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NKJ, Machado FR, Angus DC, Calandra T, vd. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis*. Mayıs 2015;15(5):581-614.
21. Moreno R, Rhodes A, Piquilloud L, Hernandez G, Takala J, Gershengorn HB, vd. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score: has the time come for an update? *Crit Care*. 13 Ocak 2023;27(1):15.
22. 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*. 08 Nisan 2016;65(13):342-5.
23. Predictive scoring systems in the intensive care unit - UpToDate [Internet]. [a.yer 17 Mart 2025]. Erişim adresi: <http://112.2.34.14:9095/contents/predictive-scoring-systems-in-the-intensive-care-unit/print>
24. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, vd. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA*. 17 Ocak 2017;317(3):301-8.
25. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 17 Nisan 2003;348(16):1546-54.
26. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, vd. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 18 Ocak 2020;395(10219):200-11.
27. La Via L, Sangiorgio G, Stefani S, Marino A, Nunnari G, Cocuzza S, vd. The Global Burden of Sepsis and Septic Shock. *Epidemiologia (Basel)*. 25 Temmuz 2024;5(3):456-78.
28. Kaukonen KM, 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*. 02 Nisan 2014;311(13):1308-16.
29. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 17 Nisan 2003;348(16):1546-54.
30. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, vd. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest*. Kasım 2011;140(5):1223-31.
31. Sriskandan S, Cohen J. The pathogenesis of septic shock. *J Infect*. Mayıs 1995;30(3):201-6.

32. Vincent JL. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. JAMA. 02 Aralık 2009;302(21):2323.
33. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 01 Şubat 2006;173(3):256-63.
34. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. Curr Opin Infect Dis. Ağustos 2007;20(4):345-52.
35. Movat HZ, Cybulsky MI, Colditz IG, Chan MK, Dinarello CA. Acute inflammation in gram-negative infection: endotoxin, interleukin 1, tumor necrosis factor, and neutrophils. Fed Proc. Ocak 1987;46(1):97-104.
36. Pruitt JH, Copeland EM, Moldawer LL. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and septic shock. Shock. Nisan 1995;3(4):235-51.
37. van der Poll T, Lowry SF. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? Shock. Ocak 1995;3(1):1-12.
38. Bone RC. 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. 15 Ekim 1996;125(8):680-7.
39. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. N Engl J Med. 06 Temmuz 2000;343(1):37-49.
40. Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. Ağustos 2007;4(8):444-54.
41. Walport MJ. Complement. First of two parts. N Engl J Med. 05 Nisan 2001;344(14):1058-66.
42. Uhle F, Chousterman BG, Grützmann R, Brenner T, Weber GF. Pathogenic, immunologic, and clinical aspects of sepsis - update 2016. Expert Rev Anti Infect Ther. Ekim 2016;14(10):917-27.
43. Legendre C. [Acute renal failure. Etiology, physiopathology, diagnosis, principles of the treatment]. Rev Prat. 01 Mart 1992;42(5):639-43.
44. Tonelli M, Gill J, Pandeya S, Bohm C, Levin A, Kiberd BA. Barriers to blood pressure control and angiotensin enzyme inhibitor use in Canadian patients with chronic renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant. Ağustos 2002;17(8):1426-33.
45. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. N Engl J Med. 23 Ağustos 2007;357(8):797-805.

46. Tyagi A, Aeddula NR. Azotemia. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 14 Nisan 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538145/>
47. Turgut F, Awad AS, Abdel-Rahman EM. Acute Kidney Injury: Medical Causes and Pathogenesis. *J Clin Med*. 03 Ocak 2023;12(1):375.
48. Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, Vanholder R, Benoit D, Kantarci G, vd. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis*. Mayıs 2004;43(5):817-24.
49. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, vd. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 17 Ağustos 2005;294(7):813-8.
50. Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, Gomez H, Bell S, Joannidis M, vd. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat Rev Nephrol*. Haziran 2023;19(6):401-17.
51. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, vd. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. Mayıs 2009;35(5):871-81.
52. Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, Darmon M, Jakob SM, Pettilä V, vd. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis. *Intensive Care Med*. Haziran 2018;44(6):791-8.
53. Levin A, Warnock DG, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, vd. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Am J Kidney Dis*. Temmuz 2007;50(1):1-4.
54. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 08 Temmuz 2004;351(2):159-69.
55. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol*. Eylül 2008;28(5):436-46.
56. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, vd. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med*. Şubat 2011;37(2):241-8.
57. Rosen S, Heyman SN. Difficulties in understanding human “acute tubular necrosis”: limited data and flawed animal models. *Kidney Int*. Ekim 2001;60(4):1220-4.

58. Wan L, Bellomo R, May CN. The effect of normal saline resuscitation on vital organ blood flow in septic sheep. *Intensive Care Med.* Ağustos 2006;32(8):1238-42.
59. Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, Suffredini AF, Parrillo JE. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest.* Temmuz 1990;98(1):170-9.
60. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 29 Ağustos 2013;369(9):840-51.
61. Payen D, Lukaszewicz AC, Legrand M, Gayat E, Faivre V, Megarbane B, vd. A multicentre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype. *PLoS One.* 2012;7(6):e35838.
62. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, Yende S, Kong L, Carter M, vd. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int.* Mart 2010;77(6):527-35.
63. Mudaliar H, Pollock C, Komala MG, 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 Renal Physiol.* 15 Temmuz 2013;305(2):F143-154.
64. Krüger B, Krick S, Dhillon N, Lerner SM, Ames S, Bromberg JS, vd. Donor Toll-like receptor 4 contributes to ischemia and reperfusion injury following human kidney transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 03 Mart 2009;106(9):3390-5.
65. Lin M, Yiu WH, Wu HJ, Chan LYY, Leung JCK, Au WS, vd. Toll-like receptor 4 promotes tubular inflammation in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* Ocak 2012;23(1):86-102.
66. Prowle JR, Ishikawa K, May CN, Bellomo R. Renal blood flow during acute renal failure in man. *Blood Purif.* 2009;28(3):216-25.
67. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet.* 02 Kasım 2002;360(9343):1395-6.
68. Donati A, Damiani E, Botticelli L, Adrario E, Lombrano MR, Domizi R, vd. The aPC treatment improves microcirculation in severe sepsis/septic shock syndrome. *BMC Anesthesiol.* 26 Eylül 2013;13(1):25.
69. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 Temmuz 2002;166(1):98-104.

70. Aksu U, Demirci C, Ince C. The pathogenesis of acute kidney injury and the toxic triangle of oxygen, reactive oxygen species and nitric oxide. *Contrib Nephrol.* 2011;174:119-28.
71. Trzeciak S, Cinel I, Phillip Dellinger R, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE, vd. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med.* Mayıs 2008;15(5):399-413.
72. Heemskerk S, Masereeuw R, Russel FGM, Pickkers P. Selective iNOS inhibition for the treatment of sepsis-induced acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* Kasım 2009;5(11):629-40.
73. 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.* Eylül 2011;37(9):1534-42.
74. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, vd. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 Mart 2013;187(5):509-17.
75. Brealey D, Karyampudi S, Jacques TS, Novelli M, Stidwill R, Taylor V, vd. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* Mart 2004;286(3):R491-497.
76. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet.* 07 Ağustos 2004;364(9433):545-8.
77. 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 Renal Physiol.* Ekim 2009;297(4):F866-874.
78. Singh P, Okusa MD. The role of tubuloglomerular feedback in the pathogenesis of acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2011;174:12-21.
79. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-184.
80. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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. Ağustos 2004;8(4):R204-212.
81. Liu KD, Glidden DV. Clinical trials for acute kidney injury: design challenges and possible solutions. Curr Drug Targets. Aralık 2009;10(12):1190-5.
 82. MacLeod A. NCEPOD report on acute kidney injury-must do better. Lancet. 24 Ekim 2009;374(9699):1405-6.
 83. Barasch J, Zager R, Bonventre JV. Acute kidney injury: a problem of definition. Lancet. 25 Şubat 2017;389(10071):779-81.
 84. Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, vd. 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. Aralık 2012;27(12):4263-72.
 85. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, Bonello M, de Cal M, Corradi V, vd. 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. Mayıs 2007;2(3):418-25.
 86. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, vd. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Am J Kidney Dis. Mayıs 2013;61(5):649-72.
 87. Petäjä L, Vaara S, Liuhanen S, Suojäranta-Ylinen R, Mildh L, Nisula S, vd. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery by Complete KDIGO Criteria Predicts Increased Mortality. J Cardiothorac Vasc Anesth. Haziran 2017;31(3):827-36.
 88. Claure-Del Granado R, Macedo E, Chertow GM, Soroko S, Himmelfarb J, Ikizler TA, vd. Toward the optimal dose metric in continuous renal replacement therapy. Int J Artif Organs. Haziran 2012;35(6):413-24.
 89. 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. Eylül 2015;26(9):2231-8.
 90. Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, vd. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. Pediatr Nephrol. Haziran 2006;21(6):856-63.

91. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med*. 26 Temmuz 2017;55(8):1074-89.
92. 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*. 06 Haziran 2014;9(6):1015-23.
93. Siew ED, Ikizler TA, Matheny ME, Shi Y, Schildcrout JS, Danciu I, vd. Estimating baseline kidney function in hospitalized patients with impaired kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. Mayıs 2012;7(5):712-9.
94. Lin J, Fernandez H, Shashaty MGS, Negoianu D, Testani JM, Berns JS, vd. False-Positive Rate of AKI Using Consensus Creatinine-Based Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 07 Ekim 2015;10(10):1723-31.
95. Levey AS, Levin A, Kellum JA. Definition and classification of kidney diseases. *Am J Kidney Dis*. Mayıs 2013;61(5):686-8.
96. Rizvi MS, Kashani KB. Biomarkers for Early Detection of Acute Kidney Injury. *J Appl Lab Med*. 01 Kasım 2017;2(3):386-99.
97. Linné E, Elfström A, Åkesson A, Fisher J, Grubb A, Pettilä V, vd. Cystatin C and derived measures of renal function as risk factors for mortality and acute kidney injury in sepsis – A post-hoc analysis of the FINNAKI cohort. *Journal of Critical Care*. Aralık 2022;72:154148.
98. El-sadek AE, El-Gamasy MA, Behiry EG, Torky AA, Fathy MA. Plasma cystatin C versus renal resistive index as early predictors of acute kidney injury in critically ill neonates. *Journal of Pediatric Urology*. Nisan 2020;16(2):206.e1-206.e8.
99. Pei Y, Zhou G, Wang P, Shi F, Ma X, Zhu J. Serum cystatin C, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, klotho and fibroblast growth factor-23 in the early prediction of acute kidney injury associated with sepsis in a Chinese emergency cohort study. *Eur J Med Res*. Aralık 2022;27(1):39.
100. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:463-93.
101. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 15 Mayıs 1993;268(14):10425-32.

- 102.Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 01 Ekim 1997;45(1):17-23.
- 103.Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, vd. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 26 Nisan 2011;57(17):1752-61.
- 104.Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, vd. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. Aralık 2004;15(12):3073-82.
- 105.Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology*. Nisan 2010;112(4):1023-40.
- 106.Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, vd. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. Mayıs 2008;3(3):665-73.
- 107.Paragas N, Qiu A, Hollmen M, Nickolas TL, Devarajan P, Barasch J. NGAL-Siderocalin in kidney disease. *Biochim Biophys Acta*. Eylül 2012;1823(9):1451-8.
- 108.Messmer AS, Zingg C, Müller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Med*. Aralık 2020;48(12):1862-70.
- 109.Kopitkó C, Gondos T, Fülöp T, Medve L. Reinterpreting Renal Hemodynamics: The Importance of Venous Congestion and Effective Organ Perfusion in Acute Kidney Injury. *Am J Med Sci*. Nisan 2020;359(4):193-205.
- 110.Takeuchi T, Flannery AH, Liu LJ, Ghazi L, Cama-Olivares A, Fushimi K, vd. Epidemiology of sepsis-associated acute kidney injury in the ICU with contemporary consensus definitions. *Crit Care*. 20 Mart 2025;29(1):128.
- 111.Xavier Moore J, Donnelly JP, Griffin R, Safford MM, Howard G, Baddley J, vd. Community characteristics and regional variations in sepsis. *Int J Epidemiol*. 01 Ekim 2017;46(5):1607-17.
- 112.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*. Temmuz 2001;29(7):1303-10.

113. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay E, De Lassence A, Cohen Y, vd. 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*. Mart 2005;20(1):46-58.
114. Peng J, Tang R, Yu Q, Wang D, Qi D. No sex differences in the incidence, risk factors and clinical impact of acute kidney injury in critically ill patients with sepsis. *Front Immunol*. 14 Temmuz 2022;13:895018.
115. White KC, Serpa-Neto A, Hurford R, Clement P, Laupland KB, See E, vd. Sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: incidence, patient characteristics, timing, trajectory, treatment, and associated outcomes. A multicenter, observational study. *Intensive Care Med*. Eylül 2023;49(9):1079-89.
116. 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*. Nisan 2003;14(4):1022-30.
117. 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. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant*. Şubat 1996;11(2):293-9.
118. Zou C, Wang C, Lu L. Advances in the study of subclinical AKI biomarkers. *Front Physiol*. 2022;13:960059.
119. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, NGAL Meta-analysis Investigator Group. 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*. Aralık 2009;54(6):1012-24.
120. Magnusson NE, Frydman S, Freund O, Zornizki L, Banai S, Shacham Y. Early neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) measurement could rule out future acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome-Pro prospective observational study. *Health Sci Rep*. Temmuz 2024;7(7):e2229.
121. Törnblom S, Nisula S, Petäjä L, Vaara ST, Haapio M, Pesonen E, vd. Urine NGAL as a biomarker for septic AKI: a critical appraisal of clinical utility-data from the observational FINNAKI study. *Ann Intensive Care*. 28 Nisan 2020;10(1):51.

- 122.Rola P, Haycock K, Spiegel R, Beaubien-Souligny W, Denault A. VExUS: common misconceptions, clinical use and future directions. *Ultrasound J.* 26 Kasım 2024;16:49.
- 123.Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, vd. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J.* 09 Nisan 2020;12(1):16.
- 124.Melo RH, Gioli-Pereira L, Melo E, Rola P. Venous excess ultrasound score association with acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ultrasound J.* 03 Mart 2025;17(1):16.
- 125.Magin JC, Wrobel JR, An X, Acton J, Doyal A, Jia S, vd. Venous Excess Ultrasound (VExUS Grading to Assess Perioperative Fluid Status for Noncardiac Surgeries: a Prospective Observational Pilot Study. *POCUS J.* 2023;8(2):223-9.
- 126.Gornik I, Godan A, Gašparović V. Renal resistive index at ICU admission and its change after 24 hours predict acute kidney injury in sepsis. *Crit Care.* 2014;18(Suppl 1):P366.
- 127.Yamanaka M, Sugimoto H, Yokoyama H, Mochizuki Y, Taniguchi K. The renal artery pulsatility index enables real-time monitoring of acute kidney injury after digestive surgery. *Surgery.* Mayıs 2022;171(5):1406-11.
- 128.Zhao BC, Zhuang PP, Lei SH, Qiu SD, Yang X, Li C, vd. Pre-operative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for prediction of acute kidney injury after noncardiac surgery: A retrospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 01 Haziran 2021;38(6):591-9.
- 129.Xu F bo, Cheng H, Yue T, Ye N, Zhang H jia, Chen Y pu. Derivation and validation of a prediction score for acute kidney injury secondary to acute myocardial infarction in Chinese patients. *BMC Nephrol.* 30 Mayıs 2019;20:195.
- 130.Ye M, Liu C, Yang D, Gao H. Development and validation of a risk prediction model for acute kidney injury in coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 10 Ocak 2025;25(1):12.
- 131.Duda I, Krzych Ł. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Useful for Predicting Mortality in Critically Ill Patients. *J Clin Med.* 10 Haziran 2021;10(12):2576.

- 132.Zaitoun T, Megahed M, Elghoneimy H, Emara DM, Elsayed I, Ahmed I. Renal arterial resistive index versus novel biomarkers for the early prediction of sepsis-associated acute kidney injury. *Intern Emerg Med*. Haziran 2024;19(4):971-81.
- 133.Saadi M, Silvano GP, Telo GH, Scolari FL, Machado GP, Almeida RF, vd. VExUS score improvement is associated with better outcomes in acute decompensated heart failure. *European Heart Journal*. 28 Ekim 2024;45(Supplement_1):ehae666.1198.
- 134.Anastasiou V, Peteinidou E, Moysidis DV, Daios S, Gogos C, Liatsos AC, vd. Multiorgan Congestion Assessment by Venous Excess Ultrasound Score in Acute Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr*. Ekim 2024;37(10):923-33.
- 135.Aslaner MA, Helvacı Ö, Haycock K. The VExUS score and mortality in patients with Acute Kidney Injury: findings from a multidisciplinary prospective study. *Med Ultrason*. 19 Aralık 2024;26(4):356-61.
- 136.Nugent K, Berdine G, Pena C. Does Fluid Administration Based on Fluid Responsiveness Tests such as Passive Leg Raising Improve Outcomes in Sepsis? *Curr Cardiol Rev*. 2022;18(5):18-23.
- 137.Koonrangsomboon W, Khwannimit B. Impact of positive fluid balance on mortality and length of stay in septic shock patients. *Indian J Crit Care Med*. Aralık 2015;19(12):708-13.
- 138.Rendón-Ramírez EJ, Morales-García AM, Rendón-Pérez A, Nañez-Terreros H, Solís RC, Magaña-García AD, vd. Pleural Effusion Identified by Point of Care Ultrasound (POCUS) in Septic Shock: Impact on Clinical Outcomes. *POCUS J*. 2024;9(2):55-61.
- 139.Wang F, Wu Y, Tang L, Zhu W, Chen F, Xu T, vd. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(3):R74.
- 140.Omar W, Elsayed M. Mortality Prediction of Microalbuminuria in Septic Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 15 Aralık 2019;7(23):4048-52.
- 141.Jain S, Sinha S, Sharma SK, Samantaray JC, Aggrawal P, Vikram NK, vd. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study. *BMC Res Notes*. 17 Temmuz 2014;7:458.
- 142.Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, vd. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the

- Multicenter Procalcitonin MOnitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*. Mayıs 2017;45(5):781-9.
- 143.Park M a. J, Cave G, Freebairn RC. Metabolic acidosis in anaesthesia and critical care. *BJA Educ*. Mart 2024;24(3):91-9.
- 144.Jamme M, Ben Hadj Salem O, Guillemet L, Dupland P, Bougouin W, Charpentier J, vd. Severe metabolic acidosis after out-of-hospital cardiac arrest: risk factors and association with outcome. *Ann Intensive Care*. 08 Mayıs 2018;8(1):62.
- 145.Al Harbi SA, Al-Dorzi HM, Al Meshari AM, Tamim H, Abdukahil SAI, Sadat M, vd. Association between phosphate disturbances and mortality among critically ill patients with sepsis or septic shock. *BMC Pharmacol Toxicol*. 28 Mayıs 2021;22(1):30.
- 146.Yan D, Xie X, Fu X, Pei S, Wang Y, Deng Y, vd. U-shaped association between serum calcium levels and 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective analysis of the mimic-iii database. *Shock*. 01 Ekim 2023;60(4):525-33.
- 147.Brand DA, Patrick PA, Berger JT, Ibrahim M, Matela A, Upadhyay S, vd. Intensity of Vasopressor Therapy for Septic Shock and the Risk of In-Hospital Death. *J Pain Symptom Manage*. Mayıs 2017;53(5):938-43.
- 148.Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. Mayıs 2008;23(5):1569-74.
- 149.Dünser MW, Ruokonen E, Pettilä V, Ulmer H, Torgersen C, Schmittinger CA, vd. Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care*. 2009;13(6):R181.
- 150.Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 19 Ekim 2006;355(16):1699-713.
- 151Akut Böbrek Hasarı (AKI) – KDIGO [İnternet]. [a.yer 23 Nisan 2025]. Erişim adresi: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>
- 152.Tiruvoipati R, Serpa Neto A, Young M, Marhoon N, Wilson J, Gupta S, vd. An Exploratory Analysis of the Association between Hypercapnia and Hospital Mortality in Critically Ill Patients with Sepsis. *Ann Am Thorac Soc*. Şubat 2022;19(2):245-54.
- 153.He W, Huang L, Luo H, Chen J, Li W, Zhang Y, vd. The Positive and Negative Effects of Calcium Supplementation on Mortality in Septic ICU Patients Depend on Disease Severity: A Retrospective Study from the MIMIC-III. *Crit Care Res Pract*. 2022;2022:2520695.

EKLER

EK-1.Etik Kurul Onayı





