



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**‘SEPSİS VE SEPTİK ŞOK TANILI HASTALARDA AKUT
BÖBREK HASARININ ERKEN TANISINDA BİYOKİMYASAL
VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER İLE RADYOLOJİK
GÖRÜNTÜLEMELERİN TANISAL DEĞERLERİ’**

Dr. Bilge KARCAN

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ufuk KUYRUKLUYILDIZ

ERZİNCAN

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**‘SEPSİS VE SEPTİK ŞOK TANILI HASTALARDA AKUT
BÖBREK HASARININ ERKEN TANISINDA BİYOKİMYASAL
VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER İLE RADYOLOJİK
GÖRÜNTÜLEMELERİN TANISAL DEĞERLERİ’**

Dr. Bilge KARCAN

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez danışmanı: Prof. Dr. Ufuk KUYRUKLUYILDIZ

ERZİNCAN

2025

ETİK BEYAN

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Sepsis ve Septik Şok Hastalarında Akut Böbrek Hasarının Erken Tanısında İdrar NGAL, Böbrek Ultrasonu ve Hematolojik Parametrelerin (Nötrofil/Lenfosit, Platelet/Lenfosit, Monosit/Lenfosit) Tanısal Değeri” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 17.06.2025 tarihinde, 2025-12/01 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Bilge KARCAN

Tarih:

İmza:

9% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çakışan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 7%  İnternet kaynakları
- 6%  Yayınlar
- 3%  Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 0 Bütünlük Bayrağı

Herhangi bir şüpheli metin manipölasyonu belirlenmedi.

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitim süresince bilgi, birikim ve tecrübesiyle bana yol gösteren, iş disiplini ve iletişim tecrübeleriyle hepimize örnek olan, çalışmam süresince bana her sorunumda yardımcı olan, tez danışmanım saygıdeğer Prof. Dr. Ufuk KUYRUKLUYILDIZ 'a,

Güler yüzü ve içten davranışlarıyla hepimizi ailesinden biri gibi sahiplenen, desteğini hep hissettiğimiz, kalp ve damar cerrahisini bize öğreten ve sevdiren değerli hocam Prof. Dr. Didem ONK 'a,

Mesleki tecrübesi ve bilgi birikimi ile yol gösteren, ultrason kullanımını ve rejyonal anesteziyi bize öğreten, her sıkıntıda bir baba gibi yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Fethi AKYOL ve elini her zaman üzerimde hissettiğim sevgili eşi Güner AKYOL 'a,

Kliniğe başladığım ilk günden bu yana, neşeli tavırları ile zorlu asistanlık sürecinde bir abi gibi yanımda olan, bize hep destek olan, fikirleriyle yol gösteren hocam Dr. Öğr. Üyesi Hakan Gökalp TAŞ 'a,

Klinik içerisindeki hekimlik tecrübesini ve duruşunu her zaman örnek aldığım, tüm asistanlık süresi boyunca güven veren varlığıyla hem hoca hem abla gibi yanımda olan sevgili Dr. Öğr. Üyesi Tülay Ceren ÖLMEZTÜRK KARAKURT 'a, beni aileden biri gibi görüp seven değerli eşi Prof. Dr. Yücel KARAKURT ve güzel kızları Nil Defne KARAKURT 'a

Eğitim süresi boyunca kendimi geliştirmemde ve yeni şeyler öğrenmemde katkısı olan tüm uzman doktorlarımıza, asistanlık sürecimin son yılında tanıştığım, mesleki bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan yoğun bakım yan dal uzmanımız Dr. Mehmet ÇUHADAR 'a

Asistanlık sürecini keyifli hale getiren, beraber güzel anılar biriktirdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni sevgi, şefkat ve sabırla büyüterek bu günlere getiren, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim, yanımdan erken ayrılrsa da varlığını hep hissettiğim güzel annem rahmetli Feride Berrin ERSÖZLÜ ve onun bana bıraktığı en değerli emaneti, hayattaki en büyük destekçim ve bana kocaman bir aile olan ablam Nur KARCAN 'a

Sevgi ve saygıyla sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	iii
ÖZGÜNLÜK RAPORU	iv
ÖNSÖZ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
GENEL BİLGİLER.....	8
1. SEPSİS	8
1.1. Sepsis Tanımlarının Tarihçesi	8
1.2. Sepsis Epidemiyolojisi	12
1.3. Sepsis Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	12
1.4. Sepsis Patofizyolojisi ve İmmün Sistem Üzerinde Etkileri	13
1.5. Sepsis Tanı ve Kliniği	17
1.6. Sepsisle İlişkili Organ Hasarları	18
1.7. Sepsiste Tedavi Yönetimi	22
1.8. Sepsiste Hemogram Parametreleri.....	25
1.8.1. Nötrofil/Lenfosit Oranı.....	26
1.8.2. Monosit/Lenfosit Oranı	26
1.8.3 Platelet /Lenfosit Oranı.....	27
2. BÖBREK.....	27
2.1. Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi	27
2.2 Böbrek Fizyolojisi	29
2.2.1. Glomerüler Filtrasyon	29

2.2.2. Renal Kan Akımı	31
2.2.3. Böbrek Fonksiyonları	32
2.2.4 Böbrek Fonksiyon Testleri	33
2.2.4.1 Geleneksel Testler	33
2.2.4.2. Yeni Biyobelirteçler	34
2.3. Akut Böbrek Hasarı (ABH)	36
2.3.1 Tanım ve Etiyoloji	36
2.3.2. ABH Sınıflandırılması	39
2.3.3. Sepsis Nedenli Akut Böbrek Hasarı (S-ABH)	40
2.3.4 Sepsis İlişkili ABH Patofizyolojisi	40
2.3.5. Sepsisle İlişkili ABH Önleme ve Tedavisi	41
2.3.6. Sepsiste Böbrek Perfüzyonu	42
2.4. Doppler Ultrason ve Hasta Takibi	43
2.4.1. Böbreğin Ultrasonografik Anatomisi	43
2.4.2. Renal Doppler Ultrason ve Renal Rezistif İndex (RRI)	45
GEREÇ VE YÖNTEM	47
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	50
BULGULAR	51
TARTIŞMA	65
SONUÇ VE ÖNERİLER	73
KAYNAKÇALAR;	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH:	Akut böbrek hasarı
ACCP:	Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Koleji
ACE:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADH:	Anti diüretik hormon
ADQI:	Akut diyaliz kalite girişim grubu
AKIN:	Akut Böbrek Hasarı Ağı
ALI:	Akut akciğer hasarı
ARDS:	Akut solunum sıkıntısı sendromu
ATP:	Adenozin trifosfat
AUC:	Eğri altında kalan alan
BMI:	Body Mass Index
BUN:	Kan üre azotu
CABG:	Koroner arter bypass grefti
CBC:	Hemogram
CRP:	C Reaktif Protein
DAMPs:	Hasar ilişkili moleküler desenler
DMAH:	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DIC:	Disemine intravasküler koagülasyon- Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKO:	Ekokardiyografi
EPO:	Eritropoetin
EPIC-2:	Yoğun Bakımda Enfeksiyonun Genişletilmiş Yaygınlığı 2
ESICM:	Avrupa Yoğun Bakım Tıbbı Derneği
ESPEN:	Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği
ETC:	Elektron transport zinciri
FII:	Faktör 2
FIII:	Faktör 3
FV:	Faktör 5
FVI:	Faktör 6
FVII:	Faktör 7
FX:	Faktör 10

FiO₂:	Fraksiyonel oksijen
GFR:	Glomerüler filtrasyon hızı
GKS:	Glasgow Koma Skalası
HES:	Hidrosietil nişasta
HIV:	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HMGB-1:	High Mobility Group Box 1
IL-1β:	İnterlökin-1 beta
IL-1:	İnterlökin-1
IL-6:	İnterlökin-6
IL-10:	İnterlökin-10
IL-12:	İnterlökin-12
IL-17:	İnterlökin-17
IL-18:	İnterlökin-18
İAB:	İntraabdominal basınç
iNOS:	İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
INF-gama:	İnterferon gama
JGA:	Jukstaglomerüler aparat
KAH:	Koroner arter hastalığı
KBH:	Kronik böbrek hasarı
KDİGO:	Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi
KIM-1:	Böbrek hasarı molekülü-1
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
L-FABP:	Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein
Lac:	Laktat
LDH:	Laktat dehidrogenaz enzimi
MEWS:	Modifiye Ulusal Erken Uyarı Skoru
MLR:	Monosit/Lenfosit oranı
NEWS:	Ulusal Erken Uyarı Skoru
NETs:	Nötrofil ekstrasellüler tuzaklanma
NGAL:	Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
NK:	Doğal öldürücü
NOD-LR:	NOD-like reseptör
NLR:	Nötrofil/Lenfosit oranı
NO:	Nitrik oksit

NOS:	Nitrik oksit sentaz
OAB:	Ortalama arteriyel basınç
OH:	Hidroksil
PAMPs:	Patojenle ilgili moleküler desenler
PaO₂:	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PCT:	Prokalsitonin
PEEP:	Ekspirasyon sonu pozitif basınç
PPi:	Proton pompa inhibitörü
PLR:	Platelet/Lenfosit oranı
RAAS:	Renin aldosteron anjiotensin sistemi
RIFLE:	Risk, Yaralanma, Yetersizlik, Böbrek fonksiyonunun kaybı ve Son evre böbrek hastalığı
RNS:	Serbest nitrojen radikalleri
ROS:	Serbest oksijen radikalleri
RRI:	Renal Rezistif İndeks
RRT:	Diyaliz-Renal replasman tedavisi
S-ABH:	Sepsis ilişkili akut böbrek hasarı
SCCM:	Kritik Bakım Tıbbi Derneği
SIRS:	Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu
SIMD:	Sepsis ilişkili miyokardiyal disfonksiyon
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
SOFA:	Tekrarlanan-Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
SSC:	Sepsiste Sağkalım Kampanyası
TNF- alfa:	Tümör nekroz faktör alfa
TLRs:	Toll-benzeri reseptör
Tfh:	T foliküler helper
Th:	T helper
TF:	Doku faktörü
Treg:	T regülatuar
uNGAL:	İdrar Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
USG:	Ultrason
vWF:	Von-Willebrand Faktör
qSOFA:	Hızlı Tekrarlanan-Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Sepsis tanımlarının gelişimi (12).....	8
Şekil 2.Endotel Hasarı ve İnterstisyel Ödem Mekanizması (23)	15
Şekil 3. Sepsiste immün disfonksiyon (27)	17
Şekil 4. Sepsis İlişkili Koagülasyon Bozukluğu (31).....	21
Şekil 5. Renal hücrelerde enflamasyon ve mikrodolaşım değişiklikleri (2).....	22
Şekil 6. Böbrek anatomisi (44)	28
Şekil 7. Böbreğin kesitsel anatomisi (44)	29
Şekil 8. Glomerül ve glomerüler kapillerin yapısı (45).....	30
Şekil 9. Renal vasküler yapılanma (47).....	31
Şekil 10. ABH tanısında kullanılan biyobelirteçler (7)	35
Şekil 11. Akut böbrek hasarının nedenleri (63)	37
Şekil 12. B Mod normal böbrek ultrasonografisi (76)	44
Şekil 13. Artmış kortikal ekojenite, üst polün bulanıklaşması, ABH (76)	44
Şekil 14. Hidronefroz, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu (76).....	45
Şekil 15. Renal renkli Doppler Ultrasonografi (74).....	46
Şekil 16. B mod sağ böbrek görüntüsü.....	48
Şekil 17. Sağ böbrek Doppler görüntüsü.....	48
Şekil 18. Doppler ultrasonografi PW mod	48
Şekil 19. RRI ölçümü	48
Şekil 20. 1. gün ABH evlerine göre hastaların dağılımı.....	53
Şekil 21.1. gün için RRI ROC-Curve analizi.....	55
Şekil 22. 2. gün ABH evrelerine göre hastaların dağılımı	56
Şekil 23.2. gün için RRI ROC-Curve analizi.....	58
Şekil 24. 3. gün ABH evrelerine göre hastaların dağılımı	59
Şekil 25.3. gün için RRI ROC-Curve analizi.....	61
Şekil 26. Mortalite oranları.....	62

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: SIRS Kriterleri (13)	9
Tablo 2. SOFA Skorlaması (13).....	10
Tablo 3. qSOFA Skorlaması (13).....	11
Tablo 4. NEWS Skoru (17)	11
Tablo 5. MEWS Skoru (17).....	12
Tablo 6. Vazopressör ajanlar ve önerilen dozları (33).....	23
Tablo 7. RIFLE Kriterleri (63).....	38
Tablo 8. AKIN Kriterleri (64).....	38
Tablo 9. KDIGO Kriterleri (64).....	39
Tablo 10. Çalışma grubunun oluşturulması.....	51
Tablo 11. Demografik veriler	52
Tablo 12.1. gün istatistiksel analiz değerlendirme.....	54
Tablo 13.1. gün RRI için tanısal doğruluk değerleri.....	55
Tablo 14.1. gün ROC-Curve analizi sonuçları	55
Tablo 15. 2. gün için istatistiksel analiz değerlendirme	57
Tablo 16. 2. gün RRI için tanısal doğruluk değerler.....	58
Tablo 17.2. gün ROC-Curve analizi sonuçları	58
Tablo 18.3. gün istatistiksel analiz değerlendirme.....	60
Tablo 19. 3. gün RRI için tanısal doğruluk değerleri.....	61
Tablo 20. 3. gün ROC-Curve analizi sonuçları.....	61
Tablo 21. 1. gün mortalite için istatistiksel analiz verileri	62
Tablo 22. 2. gün mortalite için istatistiksel analiz verileri	63
Tablo 23. 3. gün mortalite için istatistiksel analiz verileri	63

ÖZET

Amaç:

Sepsis ve septik şok hastalarında, sepsis ilişkili akut böbrek hasarının erken tanısında uNGAL, Doppler ultrasonografi (USG) ile Renal Rezistif İndex (RRI) ölçümü hemogram parametreleri (nötrofil/lenfosit, monosit/lenfosit, platelet/lenfosit ve trombosit sayısı) ve biyokimyasal parametrelerin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem:

SOFA>2 sepsis ve septik şok tanısı alan, yoğun bakım ve servislerde takipli 123 hasta çalışmaya dahil edildi. KDIGO skoru ile Akut Böbrek Hasarı (ABH) tanısı alan hastalar belirlendi. Hastalardan 1. gün (0-6. saat aralığında), 2. ve 3. gün ardışık olarak hemogram (NLR, MLR, PLR) hesaplandı, biyokimya ve steril koşullarda idrar örnekleri alındı. ELISA kiti ile idrar örneklerinde NGAL değerleri hesaplandı. Yine aynı günlerde renal Doppler USG görüntülemesi ile RRI ölçümü yapıldı. Takip süreci içerisinde Renal Replasman Tedavisi (RRT) ihtiyacı gelişen ve exitus kabul edilen hastalar çalışma dışı tutuldu. Elde edilen veriler IBM SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında analiz edildi.

Bulgular:

SOFA skoruna göre tanı alan sepsis ve septik şoktaki 123 hastanın; KDIGO kriterlerine göre 1. gün %39,8'inde, 2. gün %43,9'unda, 3. gün ise %48,8'inde ABH gelişmiştir. RRI, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) ve güvenilir bir parametre olarak bulunmuştur. Her 3 gün RRI'nin güvenilirliğini ölçmek için Roc-Curve analizi yapılarak Youden İndex hesaplanıp yeni kesim noktaları belirlenmiş ve RRI'nin ABH'yi göstermede güvenilirliği yüksek bulunmuştur. Yine 3 günlük değerlendirmede uNGAL, ABH erken tanısında destekleyici bir parametre olarak saptanmamıştır. Hemogram parametreleri incelendiğinde ise trombositopeninin hasarla ilişkisi istatistiksel olarak

anlamli ($p<0,05$) bulunmuştur. PLR ve MLR değerleri her 3 gün için de istatistiksel olarak anlamsız ($p>0,05$), NLR ise sadece 2. gün istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) saptanmış olup, diğer günlerde ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu için destekleyici bir parametre olduğu düşünülmemiştir.

Mortalite için veriler analiz edildiğinde; hemogram parametreleri istatistiksel olarak anlamsız bulunurken ($p>0,05$), LDH/albümin ve Laktat/albümin oranları istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü ($p<0,001$) bir parametre olarak saptanmıştır.

Sonuç:

Çalışmamızın sonucunda sepsis ve septik şok tanılı hastalarda RRI lmlerinin ilk  gün gibi erken dönemde ABH'nin saptanmasında kullanılabileceğini, uNGAL'in ise ABH tanısını n görmede yetersiz olduğunu saptadık. ABH gelişen hastalarda evre ilerledikçe trombosit sayısının düştüğü gözlenmiştir. Bu nedenle platelet sayısının hasarı n görmede yararlı olduğu sonucuna vardık. NLR, MLR ve PLR Laktat/albümin ve LDH/albümin parametrelerinin ise ABH erken tanısında yol gösterici olmadığı saptanmıştır.

28 günlük mortaliteyi n görmede hemogram parametrelerinin yetersiz olduğu, Laktat/albümin ve LDH/albümin oranlarının ise yol gösterici olduğunu tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, septik şok, akut böbrek hasarı, renal rezistif index, uNGAL, nötrofil/lenfosit, monosit/lenfosit, platelet/lenfosit

ABSTRACT

Objective:

In patients with sepsis and septic shock, we aimed to investigate the effectiveness of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL), Renal Resistive Index (RRI) measured by Doppler ultrasonography (USG), hemogram parameters (neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and platelet count), and biochemical markers in the early diagnosis of sepsis-associated acute kidney injury (AKI).

Materials and Methods:

A total of 123 patients diagnosed with sepsis or septic shock (SOFA>2) and followed in the intensive care unit or wards were included in the study. Following the diagnosis of sepsis, hemogram (NLR, MLR, PLR), biochemical analyses, and sterile urine samples were obtained on day 1 (within 0–6 hours), day 2, and day 3. NGAL levels in urine samples were measured using the ELISA method. In parallel, renal Doppler USG was performed on three consecutive days to measure RRI. Patients with AKI were identified using the RIFLE criteria. Those requiring renal replacement therapy (RRT) or who died during follow-up were excluded. Data were analyzed using IBM SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results:

According to KDIGO criteria, AKI developed in 39.8% of patients on day 1, 43.9% on day 2, and 48.8% on day 3. RRI was found to be a statistically significant ($p < 0.001$) and reliable parameter. ROC curve analysis was performed to assess the reliability of RRI on each of the three days, and new cutoff points were determined using the Youden Index, confirming the high predictive value of RRI for AKI. uNGAL was not identified as a supportive parameter for early AKI diagnosis. Among hemogram parameters, thrombocytopenia was significantly associated with kidney injury ($p < 0.05$), while PLR and MLR were not statistically significant ($p > 0.05$). NLR was significant only on day 2 but not on other days, and thus was not considered a supportive parameter. Regarding mortality, hemogram parameters were not statistically significant ($p > 0.05$),

while LDH/albumin and lactate/albumin ratios were identified as statistically significant and strong predictors ($p < 0.001$).

Conclusion:

Our study demonstrated that RRI measurements can be used in the early period (first three days) to detect AKI in patients with sepsis, whereas uNGAL was insufficient for predicting AKI. As the stage of AKI progressed, platelet counts decreased, suggesting that thrombocytopenia may serve as a predictive marker. NLR, MLR, PLR, lactate/albumin, and LDH/albumin ratios were not found to be reliable parameters for early AKI diagnosis. However, for predicting 28-day mortality, lactate/albumin and LDH/albumin ratios were valuable predictors, whereas hemogram parameters were not.

Keywords: Sepsis, septic shock, acute kidney injury, renal resistive index, uNGAL, neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio

GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis ve septik şok, dünya genelinde organ yetmezliği ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer alır. Sepsis, Üçüncü Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Uzlaşma Toplantısı'nda *"enfeksiyona karşı düzensiz bir konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden bir organ disfonksiyonu"* olarak tanımlanmıştır. Septik şok ise *"yeterli sıvı verilmesine rağmen ortalama arter basıncının (OAB) 65 mmHg altında olması, laktat düzeyinin 2 mmol/L'den yüksek olması ve vazopressör ihtiyacının olması"* olarak tanımlanır (1).

Sepsisle ilişkili organ hasarı karmaşık bir patofizyolojiye sahiptir. Bakteri, virüs, mantar gibi patojenler konağa girdiğinde; patojenle ilişkili moleküller desenler (PAMPs) ve hasarla ilişkili moleküller desenler (DAMPs), endotel hücre yüzeyindeki Toll-benzeri reseptörlere (TLR-desen tanıma reseptörleri) bağlanır. Bu bağlanma proinflatuar sitokinlerin salınımına ve serbest oksijen radikallerinin (ROS) açığa çıkmasına neden olur. İnflatuar mediyatörlerin salınımı endotel hasarı oluşur ve vasküler geçirgenlik artar. Lökosit migrasyonu ve trombosit agregasyonu başlar. Buna bağlı olarak oluşan mikrotrombüsler kılcal dolaşımı etkiler ve doku hasarı oluşur (2).

Sepsisle ilişkili organ hasarları mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır. Sepsis şiddetini ve organ hasarını değerlendirmek için SOFA skorlaması kullanılır. Skorun 2'nin üzerinde olması tanı koydurur. Hastanın bilinç durumu (Glasgow Koma Skoru (GKS)), solunum yetmezliği, hemodinamik değişiklikler, koagülasyon parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirilerek hesaplanır.

Sepsis ilişkili akut böbrek hasarı (S-ABH), hastanede yatan ve özellikle yoğun bakımda takipli hastalarda sık görülür ve ölümcül seyreder. Sepsis kaynaklı olmasa bile herhangi bir nedenle gelişen ABH, hastaları sepsise duyarlı hale getirerek prognozu kötüleştirebilir. Bu nedenle ABH'yi erken tanıyıp önlemek sağkalım açısından oldukça önemlidir.

Standart tanı kriterleri arasında kan üre azotu (BUN), serum kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve saatlik idrar çıkışı takibi yer alır. Akut Diyaliz Kalite Girişimi grubu ABH'yi tanımlamak için 2004 yılında RIFLE (Risk, Yaralanma, Yetersizlik, Böbrek fonksiyonunun kaybı ve Son evre böbrek hastalığı) kriterlerini, 2007 yılında AKIN (Akut Böbrek Hasarı Ağı) kriterlerini yayınlamıştır. Son kılavuzda ise AKIN ve

RIFLE kriterleri birleştirilerek KDIGO (Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi) kriterleri kullanılmaya başlandı (3).

KDIGO kriterlerine göre böbrek hasarı üç evreye ayrılır:

- Evre 1; Serum kreatininin bazal değerinde 1,5-1,9 kat artış (7 günde) ya da idrar çıkışı $<0,5\text{ml/kg/st}$ (6-12 saat),
- Evre 2; serum kreatininin bazal değerinde 2-2,9 kat artış idrar çıkışı $<0,5\text{ml/kg/st}$ (≥ 12 saat için)
- Evre 3; Serum kreatininin bazal değerinde 2-2,9 kat artış ya da kreatinin seviyesinin $\geq 4,0\text{ mg/dl}$ olması ya da RRT başlaması ya da <18 yaş hastalarda $\text{eGFR} < 35\text{ml/dk/1,73m}^2$, idrar çıkışı $<0,3\text{ml/kg/st}$ (≥ 24 saat için) ya da anüri (≥ 12 saat) (4).

Klasik biyokimyasal belirteçler ancak 48-72 saat sonra yükselmeye başlar. Bu nedenle ABH'yi erken tanımak ve önlemek için yeni biyokimyasal belirteçler kullanılmaya başlanmıştır. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1), karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP), Sistatin C, İnterlökin-18 (IL-18) bu testlere örnek verilebilir. En yaygın olarak kullanılan ise NGAL'dir.

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), kemik iliğinde sentezlenir ve sonrasında nötrofillerin granüllerinde depolanır. Lipokalin-2 olarak da adlandırılabilen 25 kDa'lık bir proteindir. Böbrek, akciğer, gastrointestinal sistem gibi çeşitli hücrelerde düşük konsantrasyonlarda üretilir (5). İskemi ve enfeksiyon gibi durumlarda üretimi ve salınımı artar. Lipopolisakkaritler, TNF-alfa (tümör nekroz faktör alfa), IL-6 (interlökin-6) ve IL-10 (interlökin-10) gibi sitokinler NGAL salınımını artırır. Bakteri sideroforlarına bağlanarak bakteriyostatik etki gösterir ve immünitede önemli rol oynar (6). NGAL, akut böbrek hasarının erken tespitinde önemli bir biyobelirteçtir. Hasarlı renal tübüler epitelden salgılanır. 0-6. saat aralığında yükselir, bu yüzden erken tanıda değerlidir. İdrar ve serumda çalışılabilir. Hastanın diyaliz ihtiyacını öngörmeye diğer belirteçlere göre daha duyarlıdır. Yüksek değerleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur (7).

Ultrason; invaziv olmaması, kolay ulaşılabilir ve hasta transportu gerektirmemesi gibi nedenlerle günümüzde kullanımı gittikçe artan bir görüntüleme yöntemidir. Sepsis hastalarında mikrosirkülasyonun bozulması renal hasara yol açar ve tespitinde Doppler ultrasondan yararlanılabilir. Renal Rezistif İndeks (RRI); intrarenal segmental ve interlober arterlerin Doppler ultrason ile değerlendirmesiyle elde edilen bir indekstir. RRI'nin normal değeri 0,47-0,70 aralığındadır ve her iki böbrek arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hesaplama (sistolik tepe hızı - diyastol sonu hızı)/sistolik tepe hızı

formülü kullanılır (8). Renal perfüzyon ve fonksiyonun bozulmasına neden olan sepsis ve septik şok tanılı hasta grubunda renal mikrosirkülasyonu değerlendirmek amacıyla kullanımı artmaya başlamıştır. Özellikle yoğun bakımda takipli, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda, yatak başı Doppler USG pratik ve noninvaziv olması nedeniyle tercih edilir (9).

Sepsiste enflamasyon şiddetini ölçmede hematolojik parametrelerden de yararlanılır. Doğal savunma mekanizmasının bir parçası olarak ilk olarak nötrofil ve lökosit sayısında artış beklenirken, sitokin fırtınasının neden olduğu apoptoz ve lenfosit marjinasyonu sonucu lenfositopeni gözlenir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Platelet düşüklüğü ise sepsis hastalarında mortaliteyi belirlemede önemli bir prognostik göstergedir. Yapılan bazı gözlemsel çalışmalarda yüksek platelet/lenfosit oranları (PLR) artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Monosit/lenfosit oranı (MLR) ile ilgili çalışmalar da mevcut olup henüz araştırılma aşamasındadır (10).

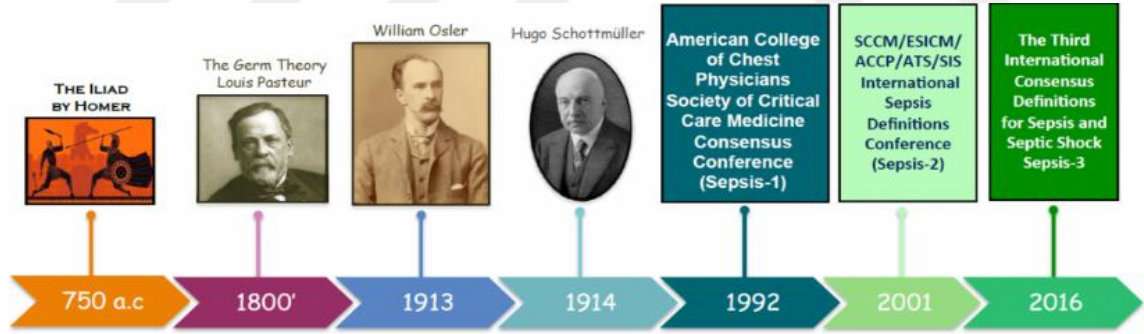
Sepsis ve sepsis ilişkili organ hasarının erken tanısı, özellikle yoğun bakımda takipli hasta grubunda morbidite ve mortaliteyi önlemek açısından oldukça önemlidir. Çalışmamızda Doppler USG verilerini, biyokimyasal ve hemogram parametrelerini inceleyerek erken tanı açısından güvenilirliklerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1.SEPSİS

1.1. Sepsis Tanımlarının Tarihçesi

M.Ö. 4. yüzyılda Hipokrat tarafından çürüme, ayırışma, kokuşma anlamlarına gelen sepsis tanımı ortaya çıkmıştır. Antik Yunan döneminde Homeros'un eserlerinde yer aldığı görülmüştür. 2000 yıl önce Romalı Aulus Cornelius Celsus sepsisin dört temel bulgusunu kızarıklık, şişlik, enflamasyon ve ağrı olarak belirtmiştir. 1800'lü yılların başında hijyen ve mikrop kavramları ortaya çıkmış ve çürüme kaynağı olarak patojen mikroorganizmalar üzerinde durulmuştur. 1913'te William Osler, hastaların sadece patojenler tarafından değil, hasta vücudunun enfeksiyona verdiği tepkiden dolayı öldüğünü ileri sürmüştür. 1914'te ise Hugo Schottmüller "*Sepsis, patojenik bakterilerin sürekli veya periyodik olarak kan dolaşımına girerek öznel veya nesnel semptomların gelişmesine neden olan bir odak noktasının gelişmesidir.*" şeklinde tanımlamıştır. 20. yüzyılın başlarında ise enfeksiyona sistemik yanıtın üzerinde durulmaya başlanmıştır (11, 12).



Şekil 1.Sepsis tanımlarının gelişimi (12)

Sepsis 1; sepsisle ilgili karışık terminolojiyi evrensel hale getirmek amacıyla 1991'de Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Koleji (ACCP) ve Yoğun Bakım Tıbbı Derneği (SCCM) tarafından Chicago'da bir toplantı düzenlemiştir. Bu toplantıda SIRS (sistemik enflamatuvar yanıt sendromu), sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanımlamaları yapılmıştır.

Tablo 1: SIRS Kriterleri (13)

SIRS Kriterleri
Ateş >38 °C ya da <36 °C
Nabız>90/dk
Solunum sayısı >20/dk ya da PaCO ₂ <32 mmHg
Beyaz küre sayısı>12.000 ya da>%10 immatür bant formlar

Şüpheli veya bilinen enfeksiyon odağına ek olarak iki veya daha fazla SIRS kriterinin olması sepsis olarak tanımlanmıştır. Tabloya organ disfonksiyonunun eklenmesi ağır sepsis, dirençli hipotansiyona bağlı (OAB <70 mmHg) hipoperfüzyon gelişmesi de septik şok olarak tanımlanmıştır (13).

Sepsis 2; 2001 yılında gerçekleşen SCCM ve ACCP toplantısında daha çok hipoperfüzyon ve organ disfonksiyonu üzerinde durulmuştur. Klinik belirtilerin yanında laboratuvar testleri de önem kazanmış ve kriterler güncellenmiştir. Biyokimyasal belirteçlerin erken tanıdaki rollerine dikkat çekilmiştir (14).

SIRS kriterlerinin özgüllüğünün düşük olması, özellikle yoğun bakım hastalarında enfeksiyon dışında farklı faktörlere bağlı değişiklik görülebilmesi nedeniyle yeni çalışmalara ve daha spesifik tanı kriterlerine ihtiyaç duyulmuştur.

Sepsis 3; SCCM ve Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği (ESICM) tarafından 2016'da düzenlenen toplantıda elektronik sağlık kaydı veri tabanlarının analizi incelenmiş ve veriler "Üçüncü Uluslararası Uzlaş" toplantısında sunulmuştur. Toplantı sonucu yayınlanan makalede Sepsis-3 tanı kriterleri açıklanmıştır (13). Yeni tanımlamaya göre sepsis; *'konağın enfeksiyona karşı geliştirdiği düzensiz yanıtı bağlı meydana gelen organ disfonksiyonu'* olarak tanımlanmıştır. Ağır sepsis tanımı ortadan kalkarken septik şok terminolojiye eklenmiştir (13). Septik şok; *'yeterli sıvı verilmesine rağmen ortalama arter basıncının 65 mmHg altında olması, laktat düzeyinin 2 mmol/L'den yüksek olması, vazopressör ihtiyacının olması'* olarak tanımlanmıştır (15).

Sepsise bağlı organ disfonksiyonunu değerlendirmek için SOFA Skoru (Tekrarlanan-Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) geliştirilmiştir.

Tablo 2. SOFA Skorlaması (13)

SOFA	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤ 400	≤300	≤200	≤100
Koagulasyon Trombosit sayısı (10 ³ /m ³)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer Bilirubin (mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Kardiyovasküler Hipotansiyon/inotrop destek	Yok	MAP<70 mmHg	Dopamin≤5 Dobutamin ≤5	*Dopamin 5.1-15 veya epinefrin ≤0.1 veya norepinefrin ≤0.1	*Dopamin >15 veya epinefrin>0.1 veya norepinefrin>0.1
Santral sinir sistemi GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin (mg/dL) İdrar çıkışı	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.4-4.9 <500	>5 <200

*mcg/kg/dk şeklinde doz hesaplanır.

Organ disfonksiyonu SOFA skorunda 2 veya daha fazla artış olarak tanımlanır. En yüksek 24, en düşük 0 olarak hesaplanır. SOFA skorunda artış hastanede kalış süresinde uzama ve mortalitede %10 artışla ilişkilidir. Septik şokta ise mortalite oranları %40 üzerine çıkmaktadır (15).

SIRS ile kıyaslandığında SOFA daha yüksek özgüllüğe sahip olmasına rağmen hastanın daha önceden bilinmeyen organ disfonksiyonu varsa yanıltıcı olabilir. Ayrıca SOFA hesaplanması için laboratuvar bulgularının beklenmesi tanı koymada gecikmelere ve tedavi başlanmasında önemli olan ilk saatlerin kaçırılmasına neden olabilir. Bu nedenle ilk muayenede kullanılabilecek qSOFA skoru geliştirilmiştir (13, 16).

Tablo 3. qSOFA Skorlaması (13)

qSOFA skorlaması	Puan
Bilinç düzeyinde gerileme (GKS ≤ 13)	1
Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg	1
Solunum sayısı ≥ 22	1

qSOFA skorunda iki veya daha fazla artış, hızlı sepsis tanısı koymada özellikle acile başvuran ve servisteki hastalar için önemlidir. Ancak her skorlama sistemi gibi qSOFA'nın da dezavantajları vardır. Hastanın daha önceki bilinç durumunun öğrenilmesi, Alzheimer ve demans gibi hastalıkların sorgulanması gereklidir.

2021 yılında düzenlenen SSC (Sepsiste Sağkalım Kampanyası) verilerine göre NEWS (Ulusal Erken Uyarı Skorlama) ve MEWS (Modifiye Ulusal Erken Uyarı Skorlama) geliştirilmiştir. SSC'ye göre; '*Sepsis veya septik şok için tek bir tarama aracı olarak SIRS, NEWS veya MEWS ile karşılaştırıldığında qSOFA'nın kullanılmasını önermiyoruz.*' güçlü öneri orta kalitede kanıt olarak kabul edilmiştir (17).

NEWS skoru 1-4 arasında ise düşük risk, ≥ 5 ise orta risk, ≥ 7 ise yüksek risk kabul edilir.

Tablo 4. NEWS Skoru (17)

Fizyolojik Parametreler	3	2	1	0	1	2	3
Solunum Sayısı (dk)	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
Satürasyon Skala 1 (%)	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
Satürasyon Skala 2(%)	≤ 83	84-85	86-87	88-92/ ≥ 93 (Oda havası)	93-94 (Oksijenle)	95-96 (Oksijenle)	≥ 97 (Oksijenle)
Oda Havası /Oksijen Desteği		Oksijen		Oda Havası			
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	≤ 90	1-100	101-110	11-219			≥ 220
Nabız (/dk)	≤ 40		41-50	51-90			≥ 131
Bilinç (AVPU)				Alert			CVPU
Vücut Sıcaklığı	≤ 35		35.1-36	36.1-38	38,1-39	≥ 39.1	

Tablo 5. MEWS Skoru (17)

Fizyolojik Parametreler	3	2	1	0	1	2	3
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	<70	71-80	81-100	101-199		≥200	
Kalp Hızı (/ dk)		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	130
Solunum Hızı (/dk)		9		9-14	15-20	21-29	30
Vücut sıcaklığı		<35		35,1-38,4		>38,5	
Bilinç				Alert	Sözlü Uyarı	Ağrılı Uyarı	Uyarılara Yanıtsız

1.2. Sepsis Epidemiyolojisi

Sepsis görülme sıklığının yüksek olması nedeniyle 2017 yılında DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından sağlık açısından öncelikli durum olarak kabul edilmiştir. Son SSC verilerine göre sepsis mortalitesi Avrupa’da % 41, Amerika Birleşik Devletleri’nde ise %28,3 düzeyinde saptanmıştır. Özellikle COVID-19 pandemisi ile birlikte görülme sıklığı ve mortalitesi artmıştır. COVID-19 patogenezi ve sitokin fırtınası ile gelişen organ disfonksiyonu açısından sepsisle benzerlik göstermektedir. Bu nedenle COVID-19 sepsisi terimi ortaya çıkmıştır (16, 18).

1.3. Sepsis Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Sepsis dünya genelinde yüksek mortalite oranları ile seyreder. Enfeksiyon; parazit, bakteri, virüs veya mantar kaynaklı olabilir. Sepsis daha çok gram negatif bakteri kaynaklı olsa da son yıllarda özellikle yoğun bakım hastalarında gram pozitif etken sıklığı da artmıştır. Yapılan invaziv girişimsel işlemler (santral venöz katater, sonda vb.), uzamış entübasyon bu duruma neden olabilir. Uzun süreli hastane yatışlarında kullanılan antibiyotikler dirençli sepsis etkenlerinin çoğalmasına neden olur. Bu dirençli etkenler temas yoluyla hastalar arasında yayılıp sepsis görülme sıklığının artmasına neden olabilir (19).

Sepsiste etken çoğunlukla solunum yollarıdır. Pnömoni erkek hastalarda sepsisin sık görülen sebeplerinden biridir. Kadınlarda ise idrar yolu enfeksiyonları önde gelen nedenler arasındadır. Yumuşak doku enfeksiyonları, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ve cerrahi kaynaklı enfeksiyonlar sepsisin diğer etkenleri arasındadır. Postoperatif enfeksiyon geliştirme riski yüksekten düşüğe doğru apendektomi, koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi,

karotis endarterektomi, kolon rezeksiyonu, ekstremitte bypass cerrahisi, alt ekstremitte eklem replasmanı, histerektomi ve akciğer rezeksiyonu şeklinde sıralanır (19, 20).

Yoğun bakımda sepsis ve septik şok mortalitenin başlıca sebepleri arasındadır. EPIC 2 (Yoğun Bakımda Enfeksiyonun Genişletilmiş Yaygınlığı 2) çalışmasının verilerine göre en yaygın enfeksiyon bölgeleri akciğer, karın ve kan dolaşımıdır. Etkenler arasında ise sıklık sırasına göre gram negatif bakteriler, gram pozitif koklar ve mantarlar gözlenir (18).

Risk faktörleri arasında siyah ırk, erkek cinsiyet ve kronik sağlık sorunları gösterilebilir. Diyabet, KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı), böbrek ve karaciğer yetmezliği sepsise zemin hazırlayan kronik hastalıklardır. 65 yaş üzeri hastalar, madde bağımlıları ve immünsuprese olan hastalar (uzun dönem steroid kullanan ve kemoterapi alan hastalar, HIV (+) (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü), hastalar) septik şok açısından önemli risk grubundadır (19).

1.4. Sepsis Patofizyolojisi ve İmmün Sistem Üzerinde Etkileri

Sepsis patofizyolojisi patojenin konağa girmesiyle başlayan, hücresel ve sistemik etkileri olan kompleks mekanizmalardan oluşur. Konağın enfeksiyona düzensiz yanıtı, birbiriyle ilişkili kaskatların aktivasyonuna neden olarak organ disfonksiyonuna neden olur.

Mikroorganizmaların konağa girişi: Doğal immün sistem üç mekanizmadan oluşur. Fiziksel bariyer; deri, solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve ürogenital sistemin epitelyal hücrelerini ve mukozal sekresyonları içerir. Hücresel bileşenleri; makrofaj, granülositler ve NK (doğal katil) hücrelerden oluşur. Humoral bileşeni ise serin proteaz kaskadının aktivasyonu sonucu oluşan doğal antikorlardır. Adaptif immün sistem ise spesifik antijenleri tanıyan T hücrelerinden ve antikor salınımından sorumlu ve hafıza B hücrelerinden oluşur (21).

Patojen konağa girdiğinde doğal immün sistem aktive olur. TLRs ve patojen yüzeyinde bulunan PAMPs ile etkileşime girer. PAMPs örnekleri arasında; gram pozitif bakterilerin hücre duvarında bulunan peptidoglikanlar, gram negatiflerin lipopolisakkarit yapısı ile bakteriyel flagellin ve mantarların antijenleri sayılabilir (21).

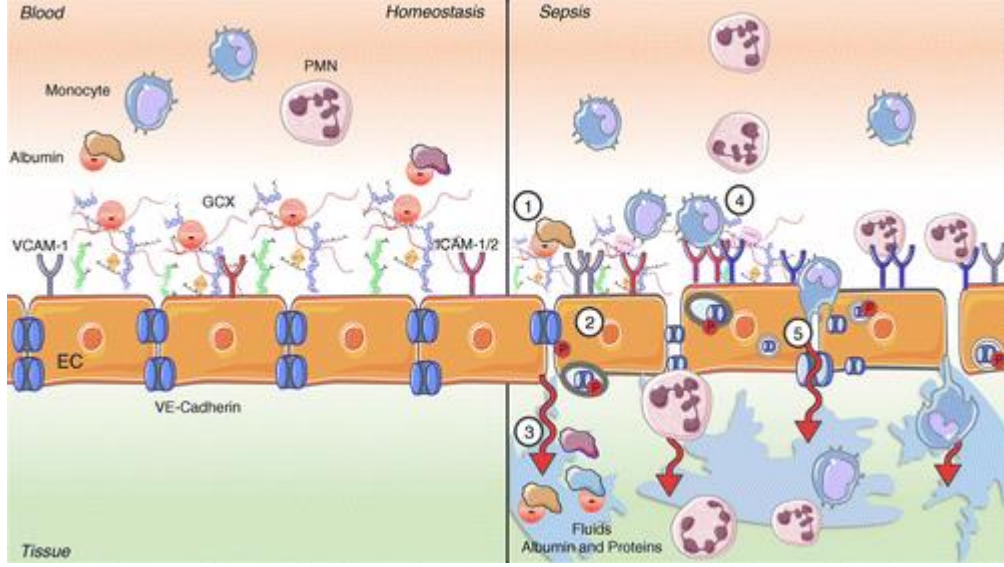
Sitokin salınımı: TLR-PAMPs etkileşimi makrofaj aktivasyonuna neden olarak sitokin salınımını uyarır. IL-1, IL-6 ve TNF- α enflamasyonu başlatan en önemli proinflamatuvar sitokinlerdir. Sitokin salınımı, endotelial hücrelerin aktivasyonu ile sistemik enflamatuvar yanıtı başlatır. Nötrofiller aktive olur ve kemokinlerin salınımıyla enfeksiyon bölgesine göç eder (21).

Enflamasyon ve enflamasyona karşı oluşan aşırı enflamatuvar yanıt konak hücrelerinde hasara neden olur. Hücresel hasar sonucu oluşan DAMPs molekülleri TLRs ile etkileşerek aşırı sitokin salınımına yol açar. Başlıca DAMPs; histonlar, ısı-şok proteinleri, mitokondriyal komponentler, ATP, HMGB-1 (High Mobility Group Box 1) gibi çeşitli endojen molekül ve yapıları içerir. NOD-LR (NOD-like reseptör) ise inflamazom oluşumunda etkili bir desen tanıma reseptörüdür. İnflamazom tarafından güçlü proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β (interlökin-1 beta) ve IL-18 (interlökin-18) salgılanır ve kaspaz aracılı proglanmış hücre ölümü başlar (apoptozis) (22).

Kompleman aktivasyonu: Kompleman sistemi vücudun savunma mekanizmasıdır ancak kontrolsüz kompleman aktivasyonu sepsiste enflamasyon ve vasküler geçirgenliğin artmasına yol açar. Bu durum organ hasarına neden olur. Aktive olmuş Kompleman 3 ve aktive olmuş Kompleman 5 güçlü proinflamatuvar uyarıcılardır. Lökosit, trombosit ve endotel hücrelerini uyarırlar (22).

Mitokondriyal hasar: Mitokondri hücrelerin başlıca enerji üretim merkezidir. Mitokondride bulunan ETC (Elektron transport zinciri) enerji üretiminin yanında aynı zamanda da ROS ve NO (nitrik oksit) gibi oksidan moleküllerin salınmasına neden olur. Az miktardaki ROS antioksidan sistemler tarafından dengelenebilirken, sitokinler tarafından indüklenen NOS (nitrik oksit sentaz) aşırı NO sentezine yol açar. NO yan ürünlerine RNS (Serbest Nitrojen Radikalleri) adı verilir. NO ve RNS anormal artışı ETC zincirinin işleyişini bozar ve ROS üretimini artırır. Oksidan dengenin bozulması sonucu mitokondriyal hasar ve parçalanma meydana gelir (22).

Endotel hasarı: Endotel hücreleri heparan sülfattan zengin yoğun jel şeklindeki glikokaliks tabakası ile kaplıdır. Bariyer fonksiyonunu yapışık bağlantılar (kadherin-kadherin), sıkı bağlantılar (klaudin/okludin) ve glikokaliks tabakası sağlar. Aşırı sitokin üretimi serbest oksijen radikallerinin salınmasına, glikokaliks tabakasının hasarlanarak parçalanmasına ve hücreler arası bağlantı proteinlerinin bozulmasına neden olur. Bunun sonucunda endotel permeabilitesi bozulur ve interstisyel alana sıvı geçişi ve birikimi olur. Meydana gelen ödem mikrosirkülasyonu bozar ve hipoperfüzyon nedenli organ hasarına yol açar (23). Vasküler endotel hücreleri tarafından üretilen anjiyopoietinler vasküler tonusta önemli bir yere sahiptir. Anjiyopoietin 1, Tie 2 reseptörlerine bağlanır, endotel hücrelerinin stabilizasyonunu sağlar, vasküler permeabiliteyi artırır. Anjiyopoietin 2 ise bu reseptörleri inhibe ederek permeabilite artışına ve doku ödemeine neden olur. Yüksek Anjiyopoietin2/Anjiyopoietin 1 oranı sepsiste kötü prognoz ve organ hasarı göstergesidir (22).



Şekil 2. Endotel Hasarı ve İnterstisyel Ödem Mekanizması (23)

Vazopleji: PAMPs ve DAMPs aracılığıyla salgılanan sitokinler iNOS (indüklenebilir nitrik oksit sentaz) salınımının artmasına bağlı endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesini artırır. Aşırı miktardaki NO vazodilatasyona ve damar geçirgenliğinin artmasına neden olur (24).

Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC): Sepsis ilişkili bir koagülasyon bozukluğudur. Özellikle yoğun bakımda takipli hastalarda görülme sıklığı fazla ve mortalitesi yüksektir. Hiperkoagülasyona ve mikrotrombozlara yol açar. Laboratuvar bulgularında trombositopeni, D-dimer yüksekliği ve fibrinojen düşüklüğü gözlenir. Klinik olarak ise kanama, peteşiler ve organ hasarı gözlenir. Patogenezin temelinde endotel hasar sonucu ortaya çıkan doku faktörü ve vWF (Von-Willebrand Faktör) etkilidir. Açığa çıkan doku faktörü ekstremsk yolağı tetikleyerek koagülasyon kaskadını başlatır. PAMPs ve DAMPs molekülleri sitokin salınımına yol açarak protrombotik aktiviteyi hızlandırır. Eş zamanlı olarak nötrofiller tarafından salınan ekstrasellüler tuzaklar (NETs) immüntrombozların oluşumuna yol açar. Normal koşullarda antikoagülan aktivitenin düzenleyicisi olan protein C, protein S ve antitrombin molekülleri enflamasyondan etkilenerek antikoagülan aktivitenin bozulmasına neden olur. Sepsisten dolayı baskılanmış fibrinoliz sistemi mikrotrombüslere ve organ hasarına yol açar (24).

İmmün disfonksiyon: TLR moleküllerinin PAMPs ve DAMPs aracılığı ile uyarılması sonucu güçlü enflamatuvar yanıtı neden olan IL-1, TNF- α ve IL-17 (İnterlökin-17) gibi sitokinler salınır. Bu sitokinlerin kontrolsüz salınımı sonucunda artmış enflamatuvar yanıt ile karakterize “sitokin fırtınası” olarak adlandırılan durum ortaya çıkar. Normalde birkaç gün

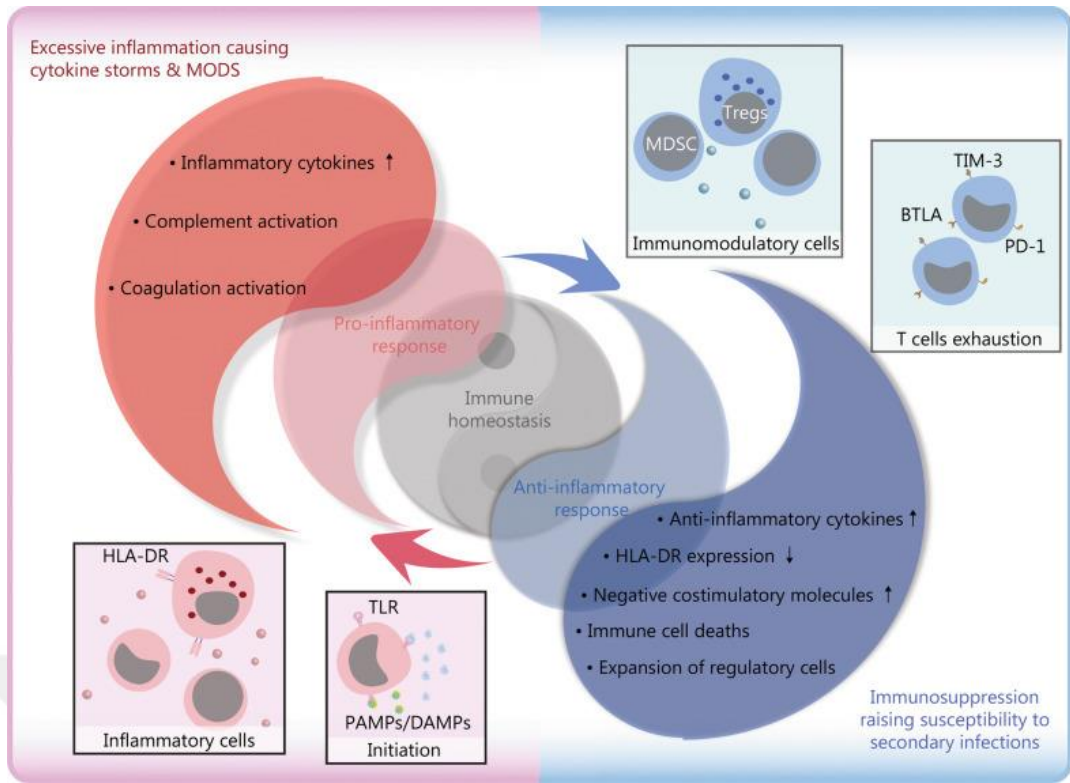
süren bu süreç kontrol altına alınamadığı durumda kompleman aktivasyonu belirgin hale gelir, doku hasarı ve moleküler disregülasyon görülmesiyle multiorgan yetmezliği gelişebilir.

Sepsiste patojenlere karşı ilk yanıt, doğal bağışıklığın bir parçası olan nötrofiller tarafından gerçekleşir. Aşırı enflamasyona bağlı olarak kemik iliği hücreleri uyarılıp kanda immatür nötrofiller görülebilir. Normalde birkaç saat ve günler içinde kaybolması beklenen nötrofillerin apoptozu gecikir ve bu immün disfonksiyon enflamasyon süresinin uzamasına neden olur (25).

Monositlerde ise lipopolisakkaritlere ve diğer patojen yapılarına karşı azalmış sitokin salınımı gözlenir. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 gibi proinflatuvar sitokinlerin azaldığı IL-10 gibi antiinflatuvar sitokinlerin salınımının arttığı gözlenmiştir. Enfeksiyon bölgesine göç ederek makrofaj ve dendritik hücelere dönüşen monositlerin antijen sunma özelliği olan HLA-DR ekspresyonu ve buna bağlı olarak lenfositlerin proliferasyonu azalmıştır. Hasta sekonder enfeksiyonlara duyarlı hale gelir (26).

Doğal immüitenin diğer üyesi olan NK hücreleri sitotoksik aktivitesiyle önemli bir yere sahiptir. Ancak sepsiste bu aktivitede de bozulma gözlenir. Özellikle bakteriyel patojenlere karşı salınan INF-gama miktarında azalma gözlenir. Bu immün disfonksiyon sitomegalovirüs gibi latent virüslerin reaktivasyonuna neden olur (25).

Sepsis başlangıcından sonra ilk günlerde görülen lökositozu lenfopeni takip eder. CD4 yüzey antijeni olan T lenfositler Th (T helper)1-2-3-9-17-22 ve T foliküler helper (Tfh) gibi alt gruplara ayrılır. Regülatuar T lenfositleri (Treg) diğer T lenfositleri baskılayarak enflamasyonun inhibisyonunda rol oynar. Sepsis süresinde CD4 T lenfositlerin apoptozu artarken, proinflatuvar sitokinlerin salınımının azalması ile T hücre aktivasyonu da azalır. T hücre tükenmesi olarak adlandırılan bu immün disfonksiyon, fırsatçı hastane enfeksiyonları ve artmış mortaliteye neden olur. Ayrıca Treg hücrelerinin aktivasyonu ve apoptoza dirençli olması nedeniyle immün yanıt baskılanır ve uzamış enfeksiyonlar görülür. B lenfositler antikor üretimini sağlayan immün sistemin hafıza hücreleridir. T hücre anerjisi, B lenfosit sayısında azalmaya yol açar. Hasta sepsisten kurtulsa bile antikor üretimi zaman alacağı için uzun süre mantar gibi fırsatçı enfeksiyonlara yatkın hale gelir (25).



Şekil 3. Sepsiste immün disfonksiyon (27)

1.5. Sepsis Tanı ve Kliniği

Hastalar halsizlik, ateş veya hipotermi, bilinç değişikliği gibi non spesifik semptomlarla başvurabileceği gibi hipotansiyon, şok, çoklu organ yetmezliği gibi şiddetli bulgularla da başvurabilmektedir.

Fizik muayenede bilinç geriliği, yüksek ateş, takipne ve taşikardi, kapiller dolaşım bozukluğuna bağlı mottling bulgusu (kırmızı-mor beneklenme) gözlenebilmektedir. Klinik bulgular arasında ise; kardiyak etkilenme nedeniyle hipotansiyon, renal fonksiyonların bozulmasına bağlı idrar çıkışında azalma, karaciğer hasarı nedeniyle transaminazlar ve bilirubinde yükselme, santral sinir sistemi etkilenmesi sonucunda GKS gerilemesi, trombositopeni ve koagülasyon bozukluğu, yine sepsisle ilişkili akciğer hasarı sonucu gelişen ARDS nedenli hipoksemi gözlenebilmektedir.

Tanı için yardımcı laboratuvar testleri de kullanılır. Sepsise spesifik bir test olmasa da CRP (C reaktif protein) en sık kullanılan biyokimyasal testler arasındadır. Enfeksiyon başlangıcından sonra 36-50 saat arasında tepe değere ulaşır ancak geç yanıt vermesi ve cerrahi, malignite gibi durumlardan etkilenmesi nedeniyle tanı ve tedavide güvenilir değildir. PCT (prokalsitonin) özellikle yoğun bakım hastalarında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sensitivite ve spesifitesi yüksek olan bir belirteçtir. Enfeksiyon başlangıcını takiben tepe

değere ilk 4-12 saat içinde ulaşır. Antibiyotik tedavisinin kesilmesi açısından yönlendirici bir testtir.

Kan kültürleri, özellikle sepsisemilerde altın standart olarak bilinir. Ampirik antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınmalıdır. Sonuçlara göre tedavi tekrar düzenlenir. Kan kültürü hastaların yarısından fazlasında; tedavi sonrası kültür alınması, kandaki mikroorganizma sayısının düşük olması gibi nedenlerle negatif gelebilir. Sepsis tanısını dışlamaz (16).

1.6. Sepsisle İlişkili Organ Hasarları

Merkezi Sinir Sistemi Hasarı: Sepsisle ilişkili beyin hasarı sepsis ilişkili ensefalopati olarak adlandırılır. Erken dönemde konfüzyon ve deliryum gibi başlayan beyin hasarı, ileri dönemlerde komaya kadar ilerleyebilir. Sepsis hastalarının yaklaşık %70'ini etkiler, yoğun bakıma yatış oranı fazla olup yüksek mortalite ile birliktedir. Patogenezinde ise sistemik enflamasyon, kan- beyin bariyerinin bozulması, nöroinflamasyon ve mikrodolaşımın bozulması yer alır. Sitokin fırtınası, sepsiste görülen 'proptozis' adı verilen programlanmış hücre ölümünü başlatır. Sadece direkt hücre hasarı değil bunun yanında farklı enflamatuvar kaskadları da uyatarak enflamasyonun şiddetlenmesine yol açar. Sistemik enflamasyon akut hasarın yanında uzun süreli bilişsel hasarla da ilişkili bulunmuştur.

Kan-beyin bariyerinin bozulmasının temelinde endotel hasarı ve buna bağlı olarak hücreler arası sıkı bağlantıların hasar görmesi yer alır. Şiddetli enflamasyon ROS üretimini arttırarak bazal membran bütünlüğünü bozar. Bariyerin hasar görmesi sonucu normalde santral sinir sistemine geçemeyen nörotoksik maddeler kan-beyin bariyerini geçerek hücrelere zarar vermeye başlar. Kapiller geçirgenlik bozulur ve beyin ödemi meydana gelir.

Beyin parankimine geçen sitokinler beynin tüm bölgelerini etkilese de, hipokampus gibi bazı bölgeler kan-beyin bariyerinin olmaması vb. nedenlerle daha hassastır. Korteks, serebellum ve beyin sapı dahil olmak üzere beynin diğer bölgeleri de nöroinflamasyondan etkilenebilmektedir. Bütün bunlar düşünüldüğünde, sepsis kaynaklı beyin hasarının tüm beyinde yaygın bir biçimde ortaya çıktığı ve bilişsel bozuklukla yakın ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

Nöroinflamasyon sonucu beyin sapı hasar görürse dolaşım, solunum ve bağışıklık sistemi de etkilenir ve kötü prognozla birliktedir. İmmün sistem ise kolinerjik ve antikolinerjik sistem aracılığı ile takip edilir. Salınan nörotransmitterler vasıtası ile kolinerjik aktivasyon anti-

enflamatuar etki sağlar. Ancak sepsiste asetilkolin, GABA, dopamin, norepinefrin, serotonin ve glutamat gibi nörotransmitter sentez ve salınımı da etkilenebilmektedir (27).

Akciğer Hasarı: En sık görülen organ disfonksiyonlarından biridir. Sepsis akut akciğer hasarına (ALI) veya daha ciddi klinikle seyreden akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) yol açabilmektedir. Türkiye’de sepsis epidemiyolojisine ilişkin yapılmış bir çalışmada, enfeksiyon odağı en sık solunum sistemi (%71,6) ve en sık izole edilen patojen *Acinetobacter* spp. (%33,7) olarak izlenmektedir. Özellikle kış aylarında görülme sıklığı artmaktadır.

Akciğer hasarı primer akciğer enfeksiyonu kaynaklı veya sepsisteki sitokin fırtınasına sekonder gelişebilmektedir. Patofizyolojinin temelinde alveolo-kapiller endotel hasarı ve vasküler geçirgenlik artışı vardır. Doğal immün sistemin hasarı (nötrofil apoptozu, ROS artışı ve sitokin fırtınası) pnömosit hasarına neden olarak sürfaktan üretiminin azalmasına ve alveolar ödeme yol açar. Oluşan endotel hasarı trombosit agregasyonu ve fibrin birikimine yol açar ve hyalin membranlar oluşur. Enflamasyona bağlı vasküler geçirgenliğin artması ile interstisiyel sıvı alveollere dolar. Ventilasyon-perfüzyon uyumu bozulur ve buna bağlı olarak şiddetli hipoksemi gözlenir. Sepsis ilişkili ARDS’de mortalite oranları diğer sebeplerle ilişkili ARDS oranlarından daha yüksektir (28).

Tedavide akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri kullanılır:

- Hedef tidal volüm; ideal vücut ağırlığına göre 6 ml/kg tidal volüm uygulanması önerilmektedir.
- Plato basınçları 30 cm H₂O ile sınırlandırılmalıdır.
- Orta dereceli ARDS mevcut ise, düşük PEEP (ekspirasyon sonu pozitif basınç) yerine yüksek PEEP tercih edilmelidir. (Akciğer kompliyansı azaldığı için hipoksinin düzeltilmesine yardımcı olur.)
- Şiddetli ARDS’de recruitment manevraları kullanılmalıdır.
- PaO₂/FiO₂<150 mmHg ise prone pozisyon uygulanması önerilir.
- Sepsis ilişkili ARDS varsa ve doku hipoperfüzyon bulguları yoksa konservatif sıvı tedavisinin uygulanması önerilmektedir (15).

Kalp hasarı: Hastalarda septik şok geliştiğinde her iki ventrikülü de etkileyen sepsis ilişkili miyokardiyal disfonksiyon (SIMD) gelişebilmektedir. Enflamasyonun ilk evrelerinde hiperdinamik aşama (taşikardi, vazodilatasyon) gözlenirken, miyokardın etkilenmesi ile kardiyak outputun düştüğü ve sistemik vasküler direncin arttığı hipodinamik aşama izlenir. Oluşan global iskemi, EKO’da (ekokardiyografi) düşük EF (ejeksiyon fraksiyonu) ve nonsenkronize duvar hareketleri olarak gözlenir. Yapılan son çalışmalarda ise global hipoksi görülmemektedir ve kardiyak hücre apoptozu nadirdir. SIMD için beta adrenerjik reseptörlerin

down regülasyonu, bozulmuş kalsiyum salınımı ve sitokin fırtınası sonucu NO salınımının artması hipotezleri geliştirilmiştir.

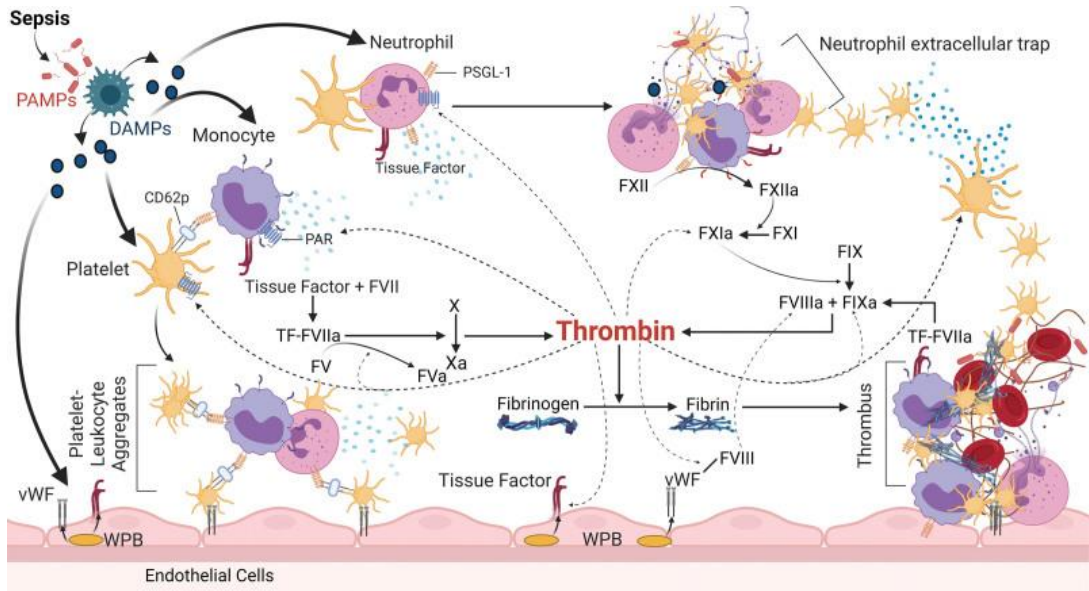
Tedavide yeterli sıvı resüsitasyonu, adrenalin, dopamin, vazopressin ve dobutamin gibi vazopressör ajanlar önerilir. Sepsisten iyileşme sonrası kardiyak disfonksiyon tamamen ortadan kalkar (29).

Karaciğer hasarı: Sepsiste karaciğer, enflamasyon yanıtının bir düzenleyicisidir. Patojenlerle karşılaşıldığında, Kupffer hücreleri tarafından IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler salınır. Hepatositler sitokinler tarafından uyarılır ve akut faz proteinlerinin üretimine başlar. Bu proteinler enflamatuvar ve antienflamatuvar süreçlerin dengelenmesini sağlar. İmmüsupresyon durumunu engeller.

Sepsiste karaciğer hasarı, hipoksi veya sepsis nedenli kolestaz kaynaklıdır. Sepsiste meydana gelen hemodinamik dengesizlik, endotel hasarı, mikrotrombüsler ve bunlar sonucunda gelişen perfüzyon bozukluğu doku oksijenizasyonunu etkileyerek hipoksik hepatite neden olur. Transaminazlar 20 kat yükselebilir. Sepsis kaynaklı kolestaz gelişebilir. Henüz fizyopatolojisi tam olarak açıklanamasa da intrahepatik hasar nedenli safra akışının bozulması hipotezler arasındadır. Biyokimya tahlillerinde bilirubin yüksekliği ve transaminazlarda yaklaşık 2 kat artış mevcuttur (30).

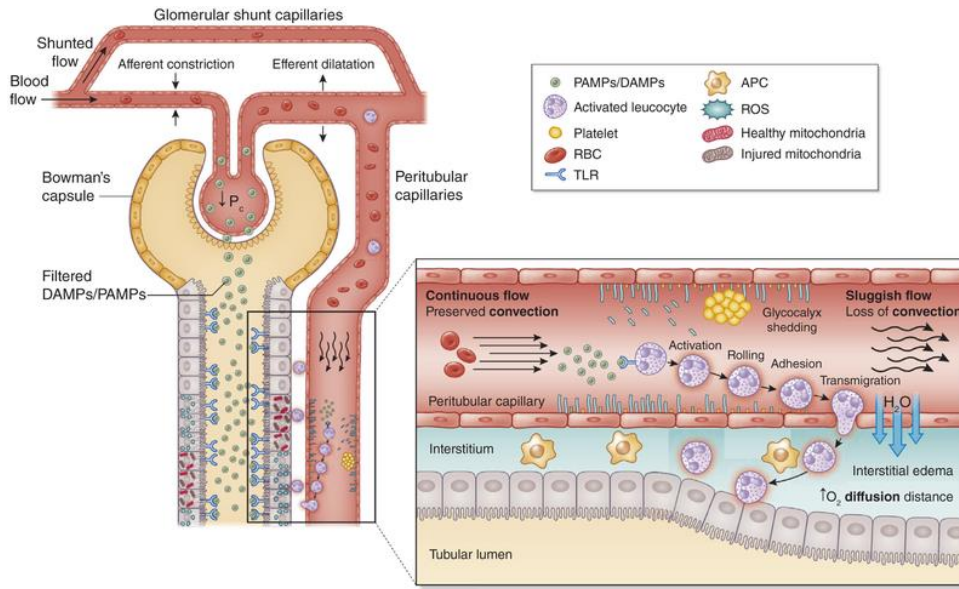
Koagülasyon Sistemi Disfonksiyonu: Sepsis ilişkili koagülasyon bozukluğu hastaların %24'ünde gözlenir ve ciddi mortalite artışı ile birliktedir. Sepsis ilişkili koagülopatide de mikrovasküler trombüsler ve organ disfonksiyonu gözlense de trombosit, fibrinojen ve koagülasyon faktör tüketimi gözlenmez. Bazen DIC ile karıştırılabilir, ancak farklı olarak DIC tablosunda tüketim koagülopatisine bağlı olarak koagülasyon faktörlerinde azalma ve kanama bozuklukları gözlenir.

DAMPs ve PAMPS salınımı ile monosit, nötrofil ve endotel hücrelerinden TF (doku faktörü) salınır. TF , FVII'ye bağlanır ve onu aktive ederek FVIIa'ya dönüştürür. Aktive edilmiş FVIIa ve TF kompleksi FX ve FV'i aktif formuna dönüştürür. FXa ve FVa, protrombini (FIIa) trombine (FII) dönüştürür. Ayrıca trombin dolaşımında bulunan FVIII taşıyıcısı olan von Willebrand faktörü (vWF) aktive ederek FXI ve FIX aktive edilmiş formuna dönüştürür. Son olarak trombositler üzerindeki FVIIIa ile FXIa kompleks oluşturarak daha fazla FX aktifleştirir ve trombin oluşumunu artırır (31).



Şekil 4. Sepsis ilişkili Koagülasyon Bozukluğu (31)

Renal Hasar: Sepsis ilişkili akut böbrek hasarının (S-ABH) erken evresinde doğal bağışıklık sisteminin etkileri gözlenir. DAMPs ve PAMPs molekülleri TLR ile etkileşime girer ve nötrofil, monosit ve NK hücrelerini uyarır. Salınan sitokinler katabolik süreci başlatır. Geç dönemde ise apoptoz, immünsupresyon ve perisit hasarı meydana gelir. Hasar bölgesinde meydana gelen lökostaz kapiller hücrelerde hipoksiye neden olur. Doku hipoperfüzyonu da oksijen sunumu ve tüketiminde önemli rol oynar. Hastanın hemodinamik olarak stabil olması (makrodolaşım) organ düzeyinde mikrosirkülasyonun yeterli olduğunu göstermez. Sepsise bağlı gelişen renal hasarda perfüzyon heterojen bir dağılım gösterir. Endotel hasarı, glikokaliks tabakasının dökülmesi, koagülasyon kaskadının aktive olması gibi durumlar kılcal damar içerisinde mikrotrombüslerin oluşumuna yol açar. Buna bağlı olarak renal mikrosirkülasyon bozulur ve organ hasarı gelişir (2, 32).



Şekil 5. Renal hücrelerde enflamasyon ve mikrodolaşım değişiklikleri (2)

1.7. Sepsiste Tedavi Yönetimi

Sıvı Replasman Tedavisi: Sepsis ön tanısı konulan hastalarda sıvı resüsitasyonu hayati önem taşır. Özellikle septik şok tablosundaki hastalarda sitokin salınımı, endotel hasarı gibi mekanizmaları takiben ekstrasvasküler alana sıvı kaçağı olur. Mikrosirkülasyon bozukluğunu ve hipotansiyonu önlemek için sıvı replasmanı öncelikli tedaviler arasında yer alır. Hastada eğer akciğer ödemi bulguları yoksa ilk 1 saat içerisinde 30 mL/kg mayı intravenöz olarak verilmelidir (15).

Sıvı replasman tedavisi 15-45 mL/kg arasında tutulmalıdır. Daha altında replasman yapılması doku perfüzyonunun bozulmasına yol açarken, daha fazla yapılması doku ödeme neden olur. Sıvı replasmanı uygulanırken tedaviye yanıt takibinde hastanın klinik durumu (bilinç ve hemodinamik bozukluğunun düzelmesi gibi) izlenir. Laktat takibi resüsitasyonun yönetilmesinde önemlidir. İlk 12 saatte laktat düşüşünün olması yeterli replasmanı gösterir ve mortaliteyi azaltır. Sıvıya yanıtı takip etmede; USG ile vena cava inferior çapının ölçülmesi, hastanın akciğer ödemi açısından tekrar değerlendirilmesi, transpulmoner termodilüsyon yöntemleri ile ekstrasvasküler akciğer sıvısının ölçümü kullanılabilir.

SSC kılavuzunda sıvı replasmanı için kristalloid sıvıların kullanılmasını, ancak kolloid sıvıların (HES - hidrosietil nişasta) kullanılmaması önerilmiştir. Kristalloid sıvılara göre HES damar içinde daha çok kalmasına rağmen diyaliz ihtiyacı ve mortalitenin artmasına neden olmuştur. İnsan albümini nefroprotektif olup hipoalbüminemi durumlarında kullanılabilir (33).

Vazopressör ilaçlar: Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansif seyreden hastalarda, organ perfüzyonunu sağlamak ve iyileştirmek için inotrop destek başlanması önerilir. SSC kılavuzuna göre noradrenalin ilk tercih edilecek ilaçtır. Noradrenalin dozunu azaltmak için veya vazopressör desteğin arttırılması istenen durumlarda ikinci tercih vazopressin veya adrenalin olabilir. Hastada bradikardi olması halinde dopamin de tedaviye eklenebilir (15). Yapılan çalışmalarda noradrenalin ile birlikte dobutamin infüzyonun prognozu iyileştirip mortaliteyi azalttığı gözlemlenmiştir. Aşağıdaki tabloda vazopressör ajanlar; etki mekanizmaları, doz ve yan etkileriyle sunulmuştur (33).

Tablo 6. Vazopressör ajanlar ve önerilen dozları (33)

Ajan	Reseptör	Etki Mekanizması	Doz	Yan etki
Norepinefrine	Vasküler → α_1 Kardiyak → β_1	Venöz ve arteriyel tonusta artma Ön yük ve kontraktilitede artış	2-50 mcg/dk iv infüzyon	Periferik iskemi Kardiyak aritmi
Epinefrine	Düşük dozda → α_1 Yüksek dozda → β_1, β_2	Venöz ve arteriyel tonusta artma Ön yük, kontraktilite ve kalp hızında artış	1-10 mcg/dk iv infüzyon	Periferik ve splanknik iskemi Taşikardi, taşiaritmi Myokard oksijen tüketiminde artma Laktik asidoz, hiperglisemi
Dopamin	Vasküler düz kas → D_1, D_2, α Kardiyak → β_1 Doz bağımlı etki 0-5 mcg/kg/dk: D_1, D_2 5-10 mcg/kg/dk: β_1 >10 mcg/kg/dk: α	Dopaminerjik reseptör üzerinden düşük dozda renal, mezenterik, myokardiyal ve serebral vazodilatasyon Orta dozda kontraktilite ve kalp hızında artış Yüksek dozda α_1 reseptör üzerinden vazokonstrüksiyon	5-20 mcg/kg/dk iv infüzyon	Taşikardi, taşiaritmi
Dobutamin	Vasküler → α, β_1 Kardiyak → α, β_2	Kardiyak kontraktiliteyi artırır, kardiyak dolum basınçları azalır. Arterioller vazodilatasyon Venokonstrüksiyon Ön yük artar, ard yük azalır	2-15 mcg/kg/dk iv infüzyon	Taşikardi, taşiaritmi, hipotansiyon
Vazopresin	$V1_a$ $V2$ $V1b$	Venöz ve arteriyel tonus artışı Platelet agregasyonu Su retansiyonu, koagülasyon aktivasyonu Kortikotropik aks stimülasyonu, insülin sekresyonu	0.01-0.03 U/dk iv infüzyon	Periferik iskemi Mezenter iskemi Kardiyak aritmi
Terlipressin	$V1_{a,b} > V2$	Venöz ve arteriyel tonus artışı Platelet agregasyonu Su retansiyonu, koagülasyon aktivasyonu	1-2 mg iv. yükleme 4x1 mg iv idame	Periferik iskemi Mezenter iskemi Kardiyak aritmi
Selepresin	$V1_a$	Venöz ve arteriyel tonus artışı Platelet agregasyonu Vasküler geçirgenlikte azalma	Doz önerisi için yeterli veri yok	Periferik iskemi Kardiyak aritmi

Ampirik Antibiyoterapi: Sıvı resüsitasyonu gibi ampirik antibiyoterapinin de ilk bir saat içerisinde başlanması ve tedavi öncesi hastalardan kan kültürünün alınması önerilir.

Antibiyotik seçimi anamneze göre yapılmalıdır. Hastanın tıbbi geçmişi, kullandığı antibiyotikler, yaşadığı ortam, hastane yatışı ve bağışıklık durumu öğrenilerek olası etkene yönelik ampirik tedavi başlanır. Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Enterobacteriaceae, Proteus, Stenotrophomonas, Serratia ve Acinetobacter en sık izole edilen gram negatif mikroorganizmalardır. İkinci sıklıkta gram pozitif bakteriler; Staphylococcus

aureus, Staphylococcus pneumonia, Enterococcus, Streptococcus pneumonia enfeksiyonları gözlenir. Daha az sıklıkla viral etkenler ve mantarlar sepsis hastalarından izole edilebilir. HIV (+) , uzun süre steroid tedavisi veya kemoterapi alan kanser hastalarında (bağışıklık sisteminin zayıf olması nedeniyle), uzamış parenteral nutrisyonu olan hastalarda, diyabetik hastalarda ve diyalize ihtiyacı olan hastalarda invaziv mantar enfeksiyonları (Aspergillus) veya Candida enfeksiyonları gözlenebilir. Uzun süreli hastane yatışlarında antibiyotik direnci düşünülmeli tedavi ona göre düzenlenmelidir. Enfekte olan katater ve sonda çıkarılmalı, varsa cerrahi yara pansumanı kontrol edilmelidir (34).

Glukortikoid tedavisi: Yapılan son çalışmalarda özellikle septik şok grubunda kullanılan düşük doz steroidin organ hasarını azalttığı ve ventilatöre bağlanma oranlarını düşürdüğü gözlenmiştir. 5-7 gün süreyle verilen 200-250 mg hidrokortizonun şiddetli enflamasyonu baskılamada etkili olduğu ve sekonder enfeksiyonlara yol açmadığı gösterilmiştir. Sepsis hastalarına uygulanan steroid tedavisi hastanede kalış süresini kısaltmada ve 28 günlük mortaliteyi azaltmada etkili bulunmuştur (35).

C Vitamini: Yoğun bakımda takipli hastalarda C vitamini eksikliği sık görülen bir tablodur. 2 gr/gün intravenöz C vitamini verilen hastalarda organ hasarının azaldığı tespit edilmiştir (33).

Beslenme: Septik şoktaki hastalarda beslenme hemodinami stabil olana kadar ertelenmelidir. Özellikle ağır şokta doku hipoperfüzyonuna bağlı gastrointestinal sistemde iskemi ve nekroz meydana gelebilir. Bu nedenle beslenme yatıştan 48 saat sonraya kadar ertelenebilir. Hemodinami stabil hale geldikten sonra fizyolojik yapıya en uygun olan şekliyle enteral beslenme başlanmalıdır. 2019 ESPEN (Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği) kılavuzuna göre enerji ihtiyacının ilk başta %20-%50'sinin verilmesi önerilir. Tolerans sağlanması halinde birkaç gün içerisinde arttırılarak tam miktar verilir. Enteral beslenmenin sakıncalı olduğu durumlarda, 3 günden sonra ilk başta toplam enerji ihtiyacının %50'sini karşılayacak şekilde parenteral beslenme başlanması önerilir. Protein ihtiyacı günlük 1,2 g/kg'dır. Beslenmeye selenyum ve omega 3 yağ asitlerinin de eklenmesi önerilir (33).

Destek tedaviler: Genellikle organ hasarına yönelik değişen tedavilerdir.

-Kan şekerinin 120-180 mg/dl arasında tutulması, hipoglisemi riski nedeniyle 110 mg/dl altında olmaması önerilir. Yoğun bakımda takipli hastalarda 4 saat ara ile kan şekeri takibi yapılarak gerekli halde dekstroze veya insülin infüzyonları ile müdahale edilmektedir.

-Hemoglobin değerinin 7'nin üzerinde tutulması (akut miyokard infarktüsü veya hemorajik şok durumu varsa 9'un üzerinde olması önerilir.), platelet düzeyinin 10.000 üzerinde olması eğer kanama riski yüksekse 20.000 üzerinde tutulması önerilmektedir.

-Emboli profilaksisi koagülasyon bozukluğu nedeniyle dikkat edilmesi gereken başka bir konudur. Kanama riski yoksa düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tercih edilir. Kontrendike veya göreceli kontrendike durumlarda varis çorabı ile mekanik profilaksi tercih edilebilmektedir.

-Akciğer hasarına bağlı ARDS gelişen durumlarda akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisi uygulanır. Yatak başı, aspirasyon ve ventilatör ilişkili pnömoniyi önlemek için 30-45 derece aralığında yükseltilmelidir.

-Doku hipoperfüzyonuna bağlı gelişen mukoza hasarı ve kullanılan ilaçlar stres ülserlerin oluşmasına yol açar. Bu nedenle profilaktik olarak proton pompa inhibitörleri (PPI) rutin tedaviye eklenmelidir.

-Yüksek doz vazopressör destek ihtiyacı ve sepsis şok durumlarında doku hipoperfüzyonu ve hipoksemiye bağlı laktat düzeyleri yükselerek metabolik asidoz meydana gelebilir. Kan gazında pH <7,35 olmadıkça bikarbonat replasmanı önerilmemektedir (33).

1.8. Sepsiste Hemogram Parametreleri

Hemogram (CBC), sepsis hastalarında acile başvuru anından itibaren alınan ve hasta takibinde de sık kullanılan, hızlı sonuç veren bir testtir. Kan hücrelerini üç kategoriye ayırabiliriz. Beyaz kan hücreleri diğer adıyla lökositler; nötrofil, eozinofil, bazofil, lenfosit ve monositleri içerir. Kırmızı kan hücreleri ise eritrositleri temsil eder. Eritrositler kanda en çok bulunan, nükleus bulundurmeyen hücrelerdir. Bikonkav disk şeklindedir. Oksijen ve karbondioksit transferinde rol oynar. Kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerden eritropoez olarak adlandırılan bir süreçle farklılaşır. Sepsis sırasında demir eksikliği, böbrek hasarı sonucu eritropoetin salınımının azalması vb. nedenlerle eritrosit üretimi baskılanabilir. Üçüncü kategoride ise koagülasyon sisteminde görevli trombositler yer alır. Trombosit yüzeyindeki resptörler DAMPs ile etkileşime girer ve koagülasyon sistemi aktive olur. Aktive trombositler hızla kümeleşir ve lökosit agregasyonuna yol açar. Dolaşımdaki trombositlerin tüketimi, akciğer, karaciğer, böbrek gibi organların kılcal damarlarında trombüs oluşumuna yol açarak organ hasarına ve mortalite artışına neden olur. Trombositopeni sepsis prognozunda önemli bir yere sahiptir ve SOFA skorundaki parametreler arasında yer alır (10).

1.8.1. Nötrofil/Lenfosit Oranı

Nötrofiller, vücuda giren patojenlerin ilk karşılaştığı, doğal bağışıklık sisteminine ait hücrelerdir. Kemotaksi, fagositoz, ROS ve sitokin salınımı ile konak yanıtını oluşturur. Nötrofil sayısı doku hasarının meydana geldiği her durumda yükselebilir. Sık görüldüğü durumlar arasında enfeksiyon, akut iskemik inme, miyokard enfarktüsü, cerrahi sonrası dönem ve travmalar örnek verilebilir. Sepsiste nötrofil sayısında erken dönemde artış görülür. Proinflamatuvar sitokinlerin salınımı nötrofillerin apoptozunu baskılayarak sayılarının aşırı artışına neden olur (36).

Nötrofiller tarafından salınan proinflamatuvar mediyatörler B ve T lenfositleri uyarak edinsel bağışıklık sistemini aktive eder. Antikor üretimi başlar. Ancak şiddetli sepsis durumlarında görülen lenfosit apoptozu ve bozulmuş proliferasyon, lenfosit sayısındaki azalmanın ana nedenleridir. Lenfopeni immünsupresyona ve fırsatçı enfeksiyonlara yol açar (37).

NLR, sepsis hastalarında prognozu ve mortaliteyi ön görmede kullanılabilir basit bir parametredir. Normal değer aralığı 1-3 arasındadır. İlk altı saatten sonra yükselme gözlenir. Sepsis hastalarında $9,53 \pm 2,31$ aralığında, septik şok hastalarında ise $10,31 \pm 2,32$ aralığında bulunmuştur (38).

1.8.2. Monosit/Lenfosit Oranı

Monositler, konak savunması için hem doğal hem de adaptif bağışıklıkta önemli yere sahiptir. Patojenlere karşı nötrofilleri aktive eder ve sitokin salınımını sağlar. Antijen sunumu ile de lenfositleri uyarak antikor üretimini başlatır. Monositler üç alt sınıfa ayrılır; klasik ($CD14^{+++} CD16^{-}$), ara ($CD14^{++} CD16^{+}$) ve klasik olmayan ($CD14^{+} CD16^{++}$). Normal fizyolojide klasik monositler %85 ile en yüksek orana sahiptir. Sepsis durumunda ise klasik monositler ara form ve klasik olmayan forma dönüşür. Monositoz veya monositopeni gözlenebilir. Monositopeni yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. MLR'nin mortalite ve prognoz üzerindeki etkisi hala araştırılmaktadır (10, 39).

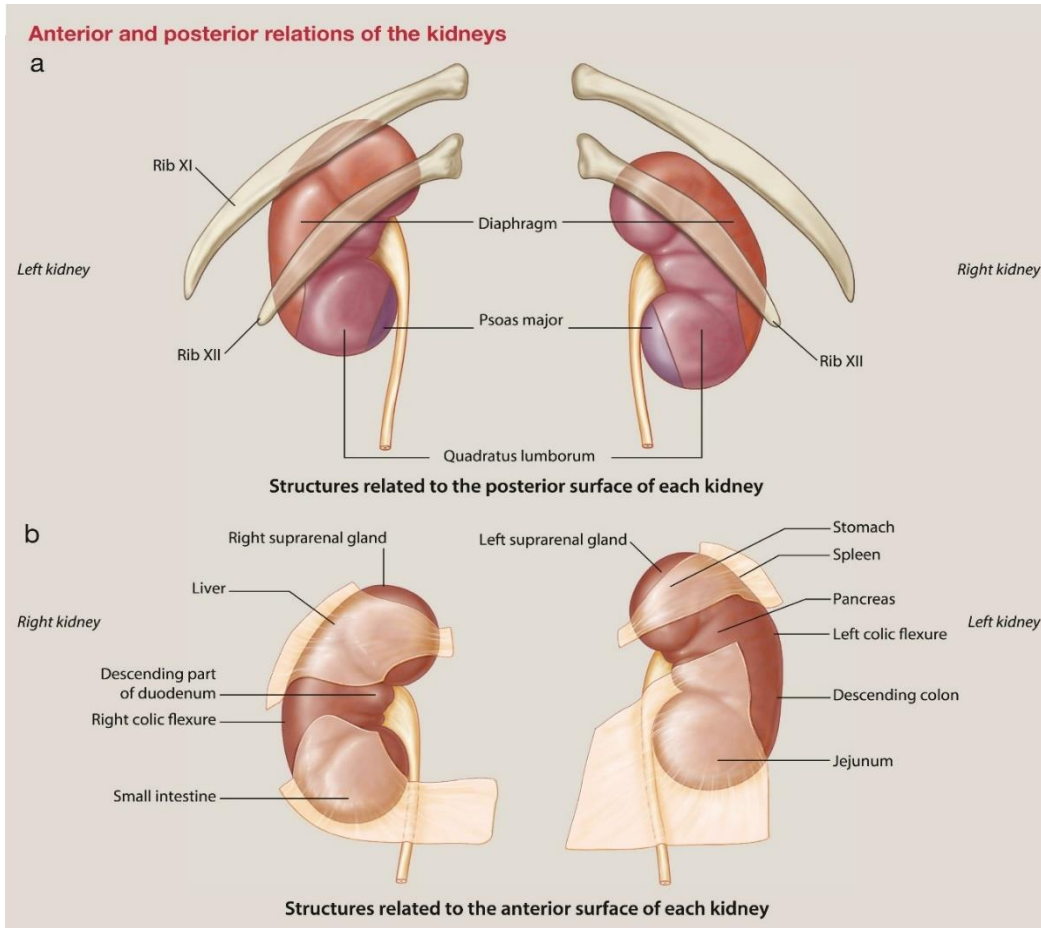
1.8.3 Platelet /Lenfosit Oranı

Trombositopeni prognoz için klinisyene yol göstericidir. Başlıca nedeni koagülasyon kaskadının aktive olmasıdır. Patojenler doğrudan trombosit yüzey reseptörlerine bağlanarak koagülasyonu aktive edebilir. Aktive plateletler lökositlerle agregat oluşurur ve NETs salınımını uyarak aktivasyonu artırır. Tüketimin artması nedeniyle trombositopeni gelişir. Kemik iliği tüketimi karşılayamaz ve immatür-nonfonksiyone trombositler dolaşımda görülmeye başlar (40). PLR değerinin yükselmesi şiddetli bir enflamasyon varlığını gösterir. Bu nedenle kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (41).

2. BÖBREK

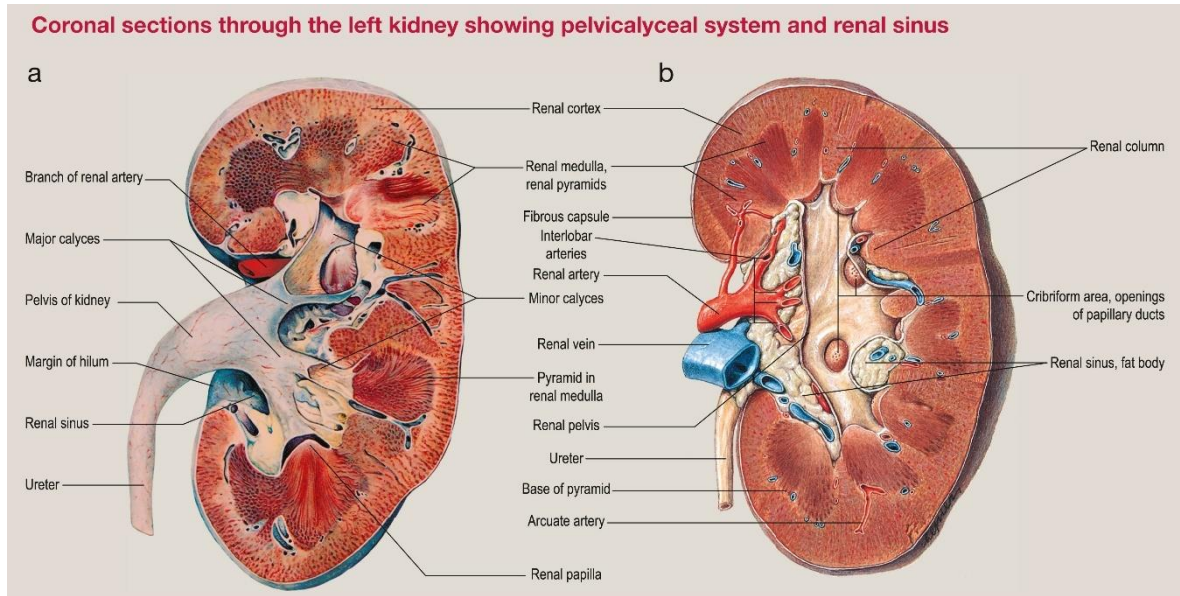
2.1. Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi

Ürolojik sistem böbrekler, üreterler ve mesaneden oluşur. Böbrekler T12-L3 vertebraları hizasında, retroperitoneal alana yerleşmişlerdir. Her biri 130-150 gram ağırlığında, 10-12 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde, 3-4 cm kalınlığında ve fasulye şeklindedir. Sağ böbrek karaciğer altında olduğu için sol böbreğe göre daha aşağıda konumlanır (42). Sağ böbrek üst kısmında karaciğer, medialde duodenum, aşağıda ise ince barsaklar ve sağ kolonik fleksura ile komşudur. Sol böbrek ise üst kısımda pankreas, mide ve splenik damarlar ile komşu iken alt kısımda sol kolonik fleksura ve jejunum ile komşudur. Her iki böbrek üst yüzeyinde böbrek üstü bezleri yer alır. Böbrek etrafında bulunan ve adrenal bezleri de saran perirenal yağ dokusu ve Gerota fasyası sağlam bir kapsül oluşturur. Böbreklerin retroperitoneal yerleşimi ve böbrek etrafını çevreleyen kapsül travmalara karşı koruyucudur (42, 43).



Şekil 6. Böbrek anatomisi (44)

Böbreğin en küçük işlevsel birimi nefronlardır. Nefronlarda glomerüller, renal tübüller, jukstaglomerüler aparat (JGA) vardır. Kesitsel anatomiye bakıldığında dışarıda yağ dokusu, altında ise ince bir korteks tabakası vardır. Kortekste bulunan glomerüller, Bowman kapsülü (proksimal tübülün distal kısmı) tarafından sarılır ve Malphigi cisimciği olarak adlandırılır. İdrar üretiminin başladığı ilk yer bu cisimciklerdir (43). Kortekse göre daha koyu renkli olan ve piramit şeklinde yapılar içeren katmana medulla adı verilir. Piramitler distal tübüller aracılığı ile oluşur. Malphigi cisimciğinde üretilen idrar distal tübüller aracılığı ile süzülerek piramitlerin tepesindeki papiller açıklıktan minör kalikslere aktarılır (42). Değişen sayıdaki minör kaliksler birleşerek üst orta ve alt olmak üzere majör kaliksleri oluşturur. Majör kalikslerin birleşmesiyle de renal pelvis oluşur. Filtrelenen idrar renal pelviste toplanır ve böbrek hilumundan çıkan üretere aktarılır. Renal pelvis ve üreterler peristaltik hareketlerle idrarı mesaneye iletir (44).



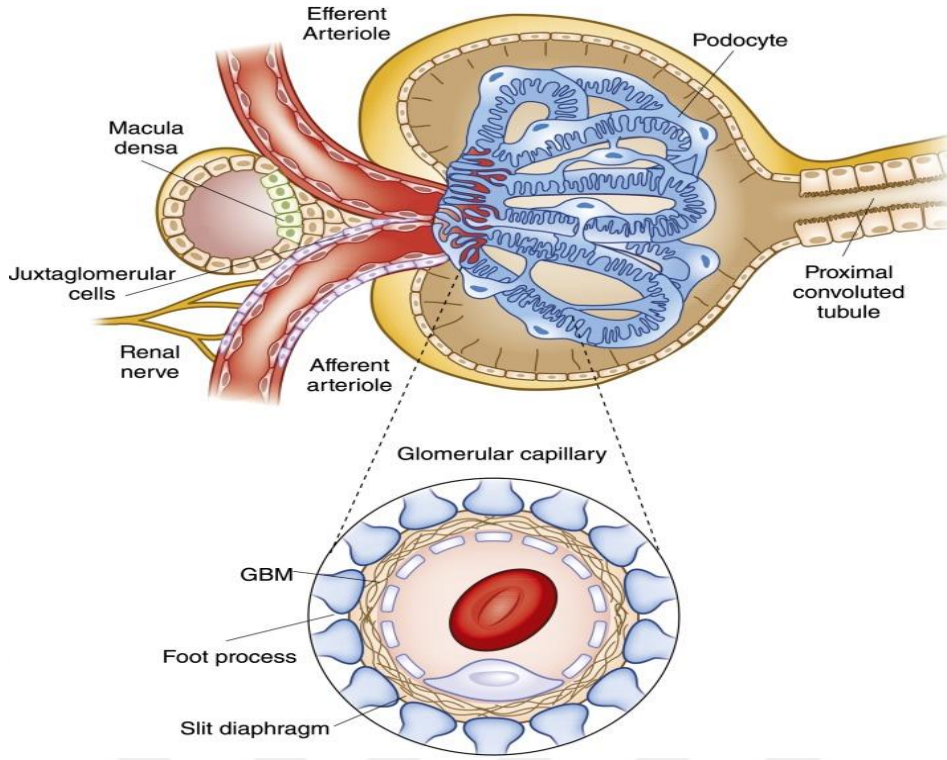
Şekil 7. Böbreğin kesitsel anatomisi (44)

2.2 Böbrek Fizyolojisi

2.2.1. Glomerüler Filtrasyon

Glomerülün mikroskobik yapısı incelendiğinde vasküler kutupta afferent ve efferent arteriyoller bulunur. Glomerüler kılcalların fenestralı yapıya sahip endotel hücreleri vardır. Filtrasyon bariyerinin ilk kısmını oluşturan bu yapı su ve iyonların geçişine izin verirken büyük moleküllerin geçişini engeller. Filtrenin ikinci tabakası tip IV kollajen, laminin ve fibronektinden oluşan glomerüler bazal membrandır. Distal tabaka ise visseral epitel hücreleri ve podositlerden oluşur (45).

Afferent arteriyolle böbreğe gelen kan glomerüler kılcallara geçer. Kapiller ve Bowman kapsülü arasındaki hidrostatik-onkotik basınç farkı filtrasyon basıncını oluşturur. Glomerüler-kapiller yataktaki bu basınç farkı sıvı ve küçük molekülleri fenestralı endotelden Bowman kapsülüne sürükler. Büyük moleküllü proteinler kan-böbrek bariyerini aşamaz ve plazmada onkotik basıncın yükselmesine neden olur. Filtrasyon arttıkça net filtrasyon basıncı giderek azalır. Efferent arteriollerde artan onkotik basınç peritübüller kapillere yansır ve proksimal tübülden suyun geri emilimi sağlar (43).

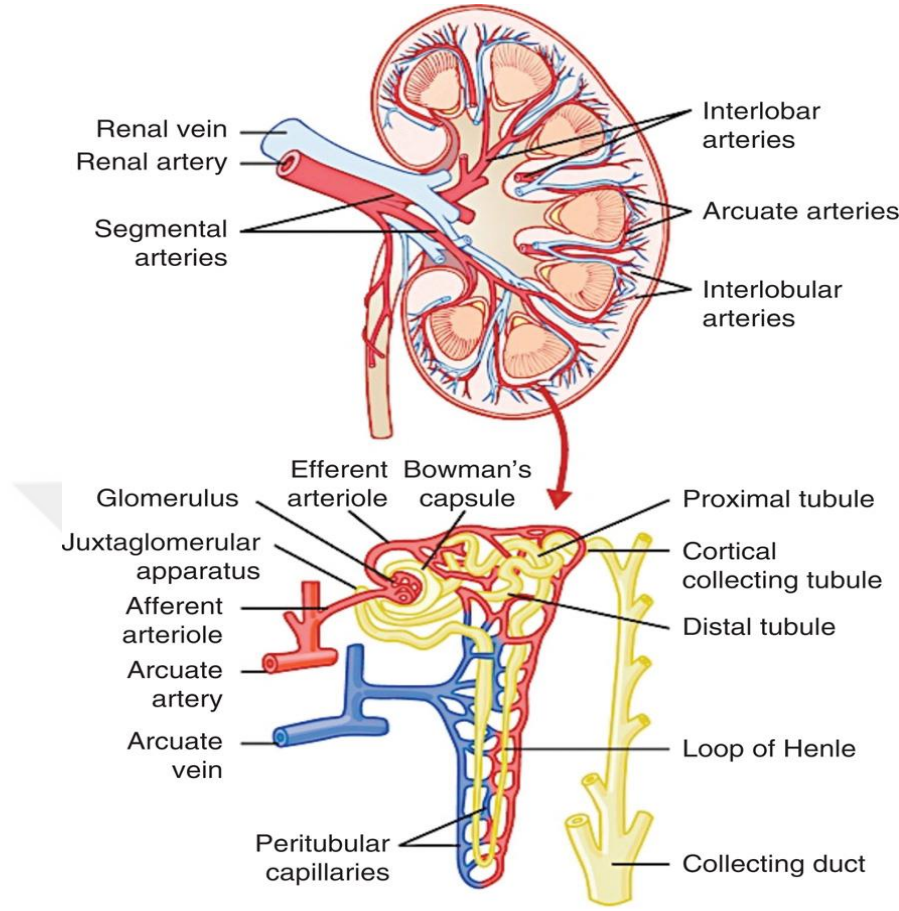


Şekil 8. Glomerül ve glomerüler kapillerin yapısı (45)

Bowman kapsülünde oluşan filtrat proksimal tübüle devam eder. Proksimal tübülde glukoz, aminoasit, sodyum ,potasyum, fosfat, bikarbonat, üre Emilimi gerçekleşir. Ayrıca ilaç ve metabolitleri de proksimal tübülün düz olan son kısmından emilir. Proksimal tübüllerdeki Na-K-ATP’az pompası bu maddelerin aktif transportunda görev alır. Bu nedenle proksimal tübül hücreleri mitokondriden yoğundur, iskemi ve ilaç toksisitesine daha duyarlıdır. Henle kulbu ise idrar ozmolaritesini ayarlama da önemlidir. Çıkan kalın koldan sodyum ve klor Emilimi gerçekleşirken su Emilimi olmaz. Distal tübüller, esas olarak sodyum ve klor taşınmasında rol alsa da kalsiyum ve magnezyum geri Emiliminde de önemlidir. Toplayıcı kanallarda Na-K-ATP’az pompası ile sodyum Emilimi olurken potasyum salgılanır. Sodyum Emiliminde ENaC kanalı da önemli bir aktiviteye sahiptir. ADH (antidiüretik hormon) duyarlı Aquaporin 2 reseptörleri yine toplayıcı tübüllerde yer alıp suyun geri Emiliminde görevlidir (43, 46).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) birim zamanda filtre edilen plazma hacmidir. Böbrek işleyişinin en iyi göstergesidir. GFR normal değeri 125 mL/dk =180 L/gün’dür. GFR’yi etkileyen faktörler; endotel geçirgenliği, kan basıncı ve net filtrasyon basıncıdır. Bowman kapsülündeki ultrafiltratın %99’u renal tübüllerden geri emilir. Günde yaklaşık 1-2 litre idrar üretilir (43).

2.2.2. Renal Kan Akımı



Şekil 9. Renal vasküler yapılanma (47)

Abdominal aorta L1-L2 seviyesinden iki ana renal arter dalı veririr. Sağ renal arter, aortun anterolateral kısmından ayrılır ve inferior vena kavanın alt arka bölümünde ilerleyerek sağ böbreğe ulaşır. Sol renal arter, sağ renal artere göre aortun daha yukarısından ve daha lateral kısmından ayrılarak ve sol böbreğe doğru yatay ilerler (47). Renal hilumdan içeri giren renal arter parankim içerisinde dallanarak interlober, arkuat ve interlobüler arterleri meydana getirir. Glomerül girişinde afferent arteriyol adını alır ve glomerüler kılcallara ayrılır. Peritübüler kılcallar vaza rekta olarak adlandırılır, filtrasyon ve geri emilimde görev alır. Kılcallar birleşir ve en son efferent arteriyol olarak Bowman kapsülünü terk eder (43, 48).

Böbrek en iyi kanlanan organlardan biridir. Kalp debisinin %20-25'ini alır. Böbreklere dakikada ortalama 1200 mL kan akışı olur. Kan basıncı, sistemik vasküler direnç, renal arter patolojileri gibi değişkenler böbreğin kanlanmasını etkiler.

Renin-anjiotensin-aldesteron sistemi (RAAS) böbreğe kan akışını düzenler. Enfeksiyon, hipotansiyon gibi renal kan akışını azaltan durumlarda distal tübüllerde bulunan JGA tarafından

renin salınımı olur. Renin karaciğerde Anjiotensin-1 üretilmesini sağlar. Anjiotensin-1 dolaşıma katılarak akciğere ulaşır ve burdaki anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile Anjiotensin-2'ye dönüştürülür. Anjiotensin-2 böbrek üstü bezlerini uyarak aldosteron salınımını sağlar. Aldosteron, distal tübüllere ve toplayıcı kanallara etki ederek sodyum ve su emilimini artırır (43).

2.2.3. Böbrek Fonksiyonları

Glomerüler filtrasyon: İdrar oluşumu, Bowman kapsülünde filtrasyonla başlar. Fenestralı epitelden küçük molekül ağırlıklı sodyum, klor, bikarbonat ve potasyum gibi iyonlar, düşük molekül ağırlıklı aminoasitler, insülin gibi peptidler, glukoz ve üre gibi maddeler filtre edilir (49).

Metabolik atıkların uzaklaştırılması: Tübüler sekresyon ile vücuda zararlı olan yıkım ürünlerinin ve ilaçların (örn; penisilin, salisilat) atılımı gerçekleşir. Protein ve aminoasitlerin yıkım ürünü olarak üre, nükleik asit bileşenlerinin yıkımı ile de ürik asit oluşur. Rabdomiyoliz sonucu kreatinin açığa çıkar. Bu metabolitler tübüler sekresyonla vücuttan uzaklaştırılır. Safra tuzları, organik asitler, oksalatlar ve bazlar da böbrekten tübüler sekresyonla atılırlar (50).

Su ve elektrolit dengesinin sağlanması: Vücudun su ve osmolalite dengesi böbrekler tarafından sağlanır. Su alımı susama hissi ile veya metabolizma sonucu üretimle gerçekleşirken, su atılımı esas olarak böbrekler tarafından olur. Plazma osmolalitesi yaklaşık 285 mosm/kg'dır. Sıvı volümünün azalıp osmolalitenin arttığı durumlarda, arka hipofizden ADH salgınır ve distal tübüllerden su emilimini artırır. Suyun geri emilimindeki artış plazma osmolalitesini düşürürken idrar yoğunluğunu artırır. (Normal idrar konsantrasyonu 800 mosm/L dir. (En düşük 50 mosm/L- en yüksek 1200 mosm/L)) (51).

Kan basıncının regülasyonu: Jukstaglomerüler aparatın hipotasyon sonucu uyarılması ile RAAS aktive olur. Sodyum ve su emilimi artar. Anjiotensin-2 aynı zamanda güçlü bir vazkonstriktör olmasına rağmen glomerüllerden prostoglandin salınımını sağlayarak vazodilatasyona yol açar. Böbreği iskemiden korur (43).

Asit-baz dengesinin sağlanması: Vücutta protein ve enzim yapılarının bozulmaması için güvenli pH aralığı 7,35-7,45 aralığındadır. Bu değerlerin altında olması asidoz, üzerinde olması ise alkaloz olarak adlandırılır. Solunumsal ve renal tampon sistemleri (H^+) iyonu miktarının kontrolünde yer alır.

Solunumsal tampon sistemi 1 saat içinde devreye girer ve medulla oblangatanın solunum hızını düzenlemesi ile ayarlanır. Asidoz durumunda hiperventilasyon gözlenirken, alkalozda ise hipoventilasyon ile karbondioksit tutulmaya çalışılır.

Renal tampon sistemi ise daha geç devreye girer. H^+ iyonu fazla ise bikarbonat ile reaksiyona girer ve sonucunda su ile karbondioksit oluşur. Proksimal tübülde ise karbonik anhidraz enzimi ile reaksiyon tersine döner ve açığa çıkan H^+ iyonu atılır. H^+ atılımı arttığında distal tübüllerde amonyak (NH_3) oluşur ve H^+ iyonunu tamponize ederek NH_4^+ meydana getirir. Böbreklerde bulunan fosfat tampon tuzları da H^+ ile bağlanarak idrardan atılımı artırır (52).

D vitaminin sentezi: D vitamini sentezi deride başlar. Dermis ve epidermiste güneş ışığının etkisi ile (ultraviyole ışıkla) D vitaminin ön formu 7-dehidrokolesterol sentezlenir. Daha sonra karaciğere taşınır ve burada 25-hidroksilasyona (25-OH D vitamini) dönüşür. 25-OH kolekalsiferol formu aktifleşmek için böbreğe uğrar ve 1-hidroksilaz enzimi ile tamamen aktif olan 1,25 dihidroksikolekalsiferole (D3 vitamini, kalsitriol) dönüşür. Böbrek yetersizliğinde görülen D vitamini eksikliği kemiklerde kalsiyum depolanmasını bozar. Raşitizm ve osteoporoza neden olur (53).

Eritrosit üretimi: Kırmızı kan hücrelerinin üretimini glikopeptid yapılı bir hormon olan eritropoetin (EPO) tarafından uyarılır. EPO'nun en önemli üretim yeri böbrek korteksinin peritübüler hücreleridir. Dalak, karaciğer, kemik iliği, akciğer ve beyinde küçük miktarlarda da olsa sentezlenir. Kandaki oksijen basıncının düşmesi ve düşük hemoglobin seviyeleri EPO üretimini uyarır. Kronik böbrek yetmezliğinde hormon sentezinin bozulması nedeniyle anemi görülür (54).

2.2.4 Böbrek Fonksiyon Testleri

2.2.4.1 Geleneksel Testler

Serum Kreatinin;

İskelet kasında bulunan fosfokreatinin parçalanması ile ortaya çıkan metabolittir. Kas kütlelerinin ağırlığı ile değişebilir. Irk, cinsiyet, yaş, kullanılan ilaçlar ve dehidratasyon durumu kreatinin değerini etkiler. Renal hasar oluştuktan belirli bir süre sonra yükselme gözlenir (4, 55).

BUN, Üre;

Protein metabolizması sonucu ortaya çıkan ürenin yaklaşık %85'i böbreklerden atılır. Yüksek proteinli diyet, gastrointestinal kanamalar ve dehidratasyon değerlerin yükselmesine neden olurken açlık ve ileri karaciğer hasarında düşüş gözlenir. Kreatinine göre daha erken dönemde yükselir.

İdrar Miktarı;

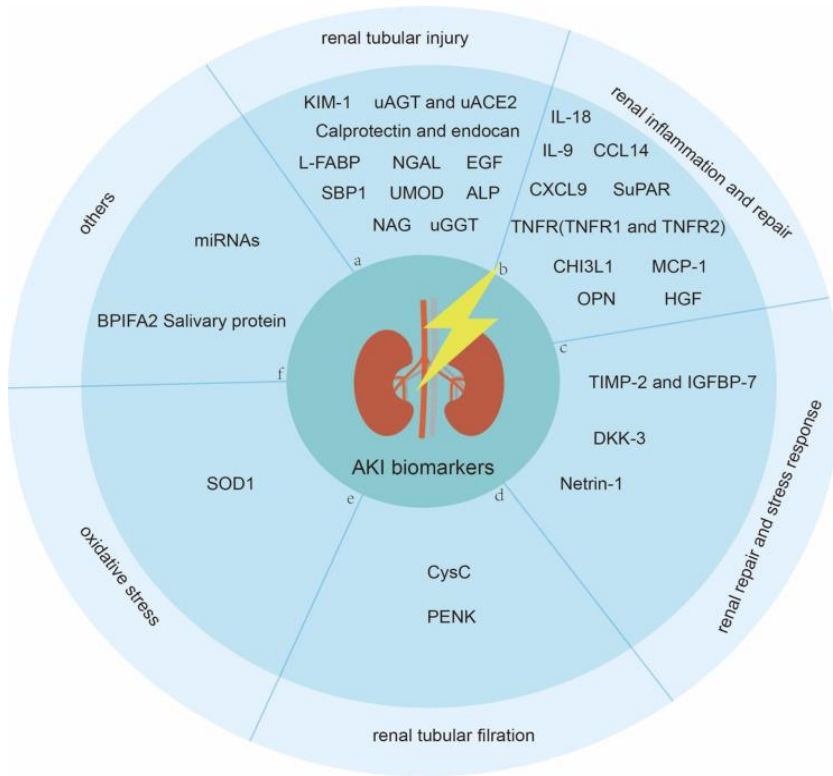
Normal çalışan böbrek günlük yaklaşık olarak 1500 ml idrar üretir. İdrar üretiminin günde 500 ml altında olması (< 0.5 ml/kg) oligüri olarak tanımlanır ve böbrek fonksiyonlarının bozulmaya başladığını gösterir (4).

2.2.4.2. Yeni Biyobelirteçler**KIM-1 (Böbrek Hasar Molekülü-1);**

Proksimal tübül epitelinden kaynaklanan transmembran proteinidir. İskemi veya nefrotoksisiteye bağlı olarak sentezi artar. Akut böbrek hasarı geliştikten sonra 12-24 saat içinde yükselir ve idrarda da gözlenebilir. İdrarda bakılan KIM-1 değerleri hastanın diyaliz ihtiyacı olacağı yönünde yol göstericidir. Kronik böbrek hasarında ve idrar yolu enfeksiyonlarında yükselmez (4, 56).

Sistatin-C;

Tüm çekirdekli hücrelerde sentezlenebilen sistein proteaz enzim inhibitörüdür. Böbrek glomerüllerinden filtre edilir ve proksimal tübülden neredeyse tamamı emilir. Kreatininin aksine ırk, yaş, cinsiyet, kilo gibi faktörlerden etkilenmez ve daha hızlı yükselir. Maligniteler, enfeksiyonlar ve tiroid fonksiyon bozukluğundan etkilenir. Böbrek hasarına spesifik değildir. Serum ve idrar örneklerinde ölçülebilir (4, 57).



Şekil 10. ABH tanısında kullanılan biyobelirteçler (7)

IL-18 (Interlökin-18);

Proksimal tübüllerden salınan bir antiinflamatuvar sitokindir. Akut böbrek hasarında kreatinininden yaklaşık 24 saat önce artış gösterir. Nefrotik sendrom, prerenal azotemi, üriner sistem enfeksiyonları ve kronik böbrek hasarında artış göstermez, ancak sisplatin kullanımı ve immünolojik hastalıklardan etkilenebilir. IL-18 seviyeleri, sistemik tutulum gösteren romatizmal hastalıklar, gastrointestinal sistemin inflamatuvar hastalıkları gibi durumlarda da yükselebilir. İdrar IL-18 seviyeleri akut böbrek hasarının prognozu ve hastanın diyaliz ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur. (4, 56).

L-FABP (Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein);

İskemik akut böbrek hasarında proksimal tübül hücrelerinden salınır. İdrarda ölçülür ve 7 günlük prognozu ön görmeye değerli bir belirteçtir (58).

NGAL (Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin);

Uyarılmış nötrofiller tarafından salınan peptid yapılı bir moleküldür. İnsanda kalp, böbrek, mide, kolon gibi birçok organdan ve makrofajlar, adipositler ve dendritik hücrelerden salınabilir. Üç farklı formu bulunur; renal tübüllerden salınan 25 kDa'lık monomer, aktive nötrofil kaynaklı 45 kDa'lık bir homodimer ve 135 kDa'lık metalloprotein kompleksi. NGAL

lipokalin-2 ve ve megalin reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Lipokalin-2 hücre içi demir transferini sağlar. Megalin reseptörünün etki mekanizması ise henüz anlaşılamamıştır.

Plazma NGAL seviyeleri enfeksiyon sırasında yükselir. Bu nedenle akut faz proteinleri arasında yer alır. Bakterilerin siderofor oluşumunu bozarak sitotoksik etki gösterir. T lenfositlerin Th1'e dönüşümünü sağlayarak edinsel bağışıklık mekanizmasında rol oynar. NGAL seviyeleri düşük olan hastalarda nötrofillerin aktivitesi bozulur ve bağışıklık sistemi zayıflar.

Sepsis ve septik şokta, epitel hasarına bağlı olarak akciğer, mide, böbrek ve karaciğer gibi organlardan salınır. Yüksek plazma NGAL değerleri şiddetli sepsis ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Obezite, diyabet, non alkolik yağlı karaciğer hasarı ve kardiyak hastalıklarda da plazma NGAL değerleri yüksek saptanmıştır. Maligniteli hasta gruplarında hücre proliferasyonu hızlı olduğu için yine plazma NGAL değerleri yüksek ölçülebilir.

İlk olarak 2003 yılında Mishra tarafından NGAL'in, ABH'nin erken tanısında kullanılabileceği fikri öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalar sonucunda günümüzde NGAL'in distal tübüllerden sekrete edildiği gösterilmiş ve renal hasarın bir belirteci olarak kabul edilmiştir. İskemik, septik veya nefrotoksik akut böbrek hasarında plazma değerlerinde artış gözlenir. Hasar sonrası, proksimal tübül, henle kulpu ve distal tübüllerde üretimi artar ve rejenerasyona yardımcıdır. Hem nötrofil aktivasyonu hem de tübül epitel hücrelerinin rejenerasyonu NGAL değerinin artmasına neden olur. Normal koşullarda glomerüllerden geri emilen NGAL proteini hasar sonucu filtrasyonun azalması nedeniyle geri emilemez ve idrarda yüksek değerler gözlenir. Akut böbrek hasarından 2 saat sonra yükselir ve 6 saat sonra zirve değerine ulaşır (59, 60).

2.3. Akut Böbrek Hasarı (ABH)

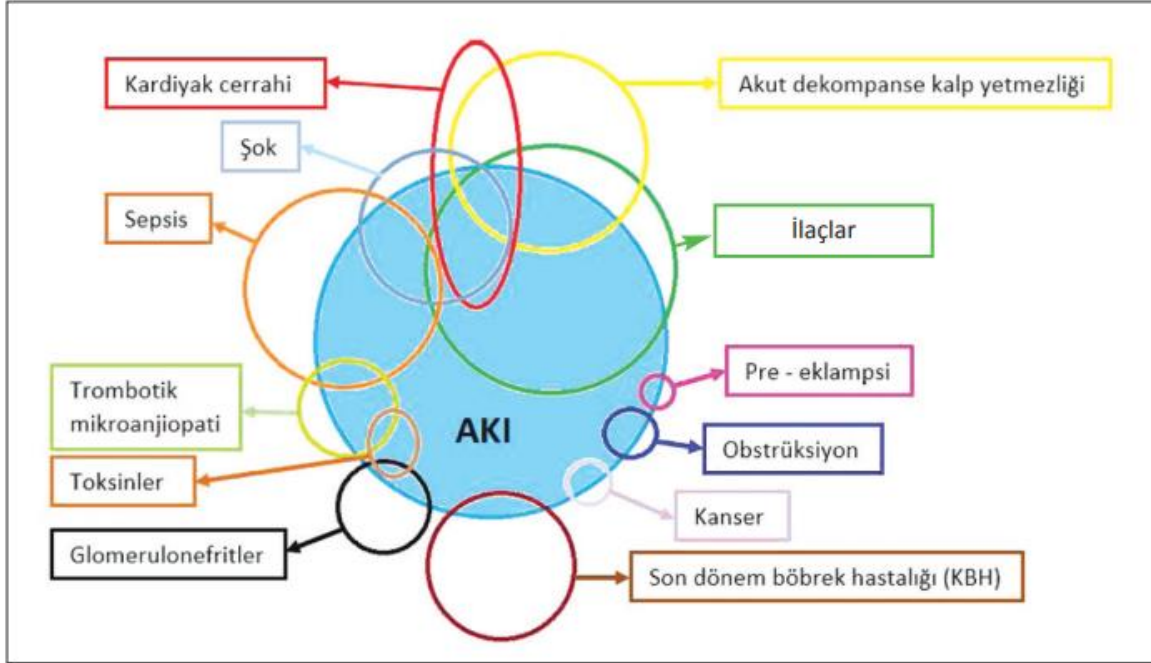
2.3.1 Tanım ve Etiyoloji

Akut böbrek hasarı; idrar çıkışında azalma, kanda üre ve kreatininin yükselmesi ile başlayan, 3 aydan kısa süren böbrek fonksiyon bozukluğudur. Hasar günler içerisinde gelişir ve çoğunlukla geri dönüşlüdür. Sürenin uzaması halinde bu fonksiyon bozukluğu kronik böbrek hastalığı olarak adlandırılır.

ABH; hastanede yatan, özellikle yoğun bakıma kabulü olan hasta gruplarında morbidite ve mortalitenin önemli ve sıkça görülen bir sebebidir (61). Sol ventrikül sistolik fonksiyon

bozukluğu, kardiyak cerrahiler, nonsteroid ilaç kullanımı, ileri yaş, diyabetik ve dehidrate hastalar yüksek risk grubundadır. Kronik böbrek hastalığı zemininde de akut böbrek hasarı gelişebilir, hastalar diyaliz veya böbrek nakline ihtiyaç duyabilir (62).

Aşağıda verilen şekilde, akut böbrek yetmezliğinin sebepleri yuvarlak halkalar ile gösterilmiş olup, halka büyüklükleri görülme sıklığı ile doğru orantılı olarak şematize edilmiştir (63).



Şekil 11. Akut böbrek hasarının nedenleri (63)

Akut böbrek hasarına dünyanın her yerinde aynı şekilde tanı konulması ve ortak bir evreleme yapılabilmesi için ilk olarak 2004 yılında Akut Diyaliz Kalite Girişimi (ADQI) tarafından RIFLE (Risk, Yaralanma, Yetersizlik, Böbrek fonksiyonunun kaybı ve Son evre böbrek hastalığı) sınıflandırması oluşturulmuştur. Bu evreleme sistemi serum kreatinin, idrar çıkışı ve GFR baz alınarak hazırlanmıştır. RIFLE’de, 3 tane hasar ile ilişkili ve 2 tane de klinik ile ilişkili sınıflandırma bulunmaktadır.(64)

Tablo 7. RIFLE Kriterleri (63)

RIFLE Kategorileri	Serum Kreatinin Kriteri	İdrar Çıkışı Kriteri
Risk	Serum cre x 1,5 veya GFR > %25 azalma	<0,5 ml/kg/st (≥ 6 saat için)
İnjury (Hasar)	Serum cre x 2 veya GFR > %50 azalma	<0,5 ml/kg/st (≥ 12 saat için)
Failure (Yetmezlik)	Serum cre x 3 veya GFR > %75 azalma Serum cre>4 mg/dl (>0,5 md/dl akut artış)	<0,3 ml/kg/st (≥24 saat için) veya anüri (≥12 saat)
Loss (Kayıp)	>4 hafta böbrek fonksiyonun tam kaybı	
End Stage (Son Dönem)	>3 ay böbrek fonksiyonun tam kaybı	

Cre: kreatinin

RIFLE, prognoz ve mortalite tahminleri için yol gösterici olsa da; etiolojiden bağımsız olması, RRT (renal replasman tedavisi) gereksiniminden etkilenmemesi, başlangıç serum kreatinin değerine ihtiyaç duyulması ve yoğun bakım hastalarında yeterli duyarlılığa sahip olmaması sebebiyle 2007 yılında AKIN (Akut Böbrek Hasarı Ağı) kriterleri geliştirilmiştir. Bu sınıflama sisteminde serum kreatinin ve idrar çıkışı değerlendirilerek üç evreleme yapılmıştır (64).

Tablo 8. AKIN Kriterleri (64)

Evre	Serum Kreatinin Kriteri	İdrar Çıkış Kriteri
1	Serum cre ≥0,3 mg/dl artış veya (≥26,5µmol/l) veya %150< serum cre<%200 artış	<0,5 ml/kg/st (≥ 6 saat için)
2	%200< serum cre<%300 artış	<0,5 ml/kg/st (≥ 12 saat için)
3	serum cre>%300 artış veya serum cre≥4 mg/dl (354 µmol/l) olması	<0,3 ml/kg/st (≥24 saat için) veya anüri (≥12 saat)

Cre: kreatinin

AKIN kriterlerinin uygulanabilmesi için yeterli hidrasyon (prerenal sebeplerin ekarte edilmesi için) sağlanmalı ve üriner sistem obstrüksiyonu (postrenal sebepler) dışlanmalıdır. Başlangıç serum kreatinin değerlerine ihtiyaç yoktur. 48 saat aralıklı görülen kreatinin değerleri yeterlidir. GFR, sınıflandırma kriterleri arasında yer almaz (64).

2012 yılında KDIGO (Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi) kriterleri yayınlanmıştır. KDIGO, 48 saat içindeki serum kreatinin değerlerindeki veya 7 gün içindeki glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) düşüşü içermesiyle hem AKIN hem de RIFLE kriterlerinin birleşimi şeklindedir. AKIN evre 3'e ek olarak, 18 yaş altı hastalar için GFR<35 ml/dk ve RRT ihtiyacı eklenmiştir (65).

Tablo 9. KDIGO Kriterleri (64)

Evre	Serum Kreatinin Kriteri	İdrar Çıkış Kriteri
1	Serum cre bazal değerinde 1,5-1,9 kat artış (7 günde) veya $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$) artış (48 saate)	$<0,5$ ml/kg/st (6-12 saat için)
2	Serum cre bazal değerinde 2-2,9 kat artış	$<0,5$ ml/kg/st (≥ 12 saat için)
3	Serum cre bazal değerinde 2-2,9 kat artış veya $\text{cre} \geq 4$ mg/dl veya RRT başlanması veya <18 yaş ise e $\text{GFR} < 35$ ml/dk/1,73m ²	$<0,3$ ml/kg/st (≥ 24 saat için) veya anüri (≥ 12 saat)

Cre: kreatinin

2.3.2. ABH Sınıflandırılması

Akut böbrek hasarı sınıflandırılırken patolojiye bağlı olarak prerenal, intrarenal ve postrenal olarak değerlendirilir. GFR'yi etkileyen temel etkenler glomerüler kan basıncı ve kapiller vasküler dirençtir.

Prerenal sebepler arasında volüm kaybına neden olabilecek hastalıklar gelir. Volüm kaybı, afferent arteriyoldeki kan basıncının düşmesine ve buna olarak GFR'nin azalmasına sebep olur. Akut kan kaybı, özellikle yaşlı ve bakıma muhtaç hastalarda yeterli su alımı olmaması nedeniyle gelişir. Dehidratasyon, kusma ve ishal, septik şok, kalp yetmezliği gibi durumlarda böbreğe kan akışı azalır. Klinik bulgular arasında taşikardi, hipotansiyon, kuru cilt ve mukozalar gözlelenebilir.

Intrarenal sebepler ise akut tübüler nekroza yol açarak direkt böbrek hasarına neden olan patolojileri içerir. Kontrast madde, ilaç ve toksinlere bağlı gelişebileceği gibi diyabet, SLE (sistemik lupus eritematozus) gibi romatolojik hastalıklara bağlı olarak da gelişebilir. Üriner sistem enfeksiyonu sebebiyle gelişen piyelonefrit intrarenal ABH'nin en sık görülen nedenleri arasındadır.

Postrenal ABH ise renal tübüller ve üretra arasında herhangi bir sebeple meydana gelen tıkanıklık sonucu oluşur. İdrar çıkışındaki obstrüksiyona bağlı reflü gelişir ve hidrostatik basınç artar, GFR azalır ve hidronefroz gelişebilir. Sık görülen patolojiler arasında renal nefrolitiazis ve üriner sistem tümörleri gözlelenebilir. Hasta hematüri, kolik ağrı, idrar yapamama veya aralıklı idrar kaçırmaya şikayetleri ile hastaneye gelebilir (63).

2.3.3. Sepsis Nedenli Akut Böbrek Hasarı (S-ABH)

ABH hastaneye yatan özellikle yoğun bakım hastalarının yaklaşık %35'inde gelişir. Böbrek hasarı her ne kadar multifaktöriyel olsa da en sık nedeni (%50'den fazla) sepsis ve septik şoktur. ABH ve sepsis insidansının giderek artması hem serviste hem de yoğun bakımda yatan hastalarda ciddi bir sağlık sorunu hali gelmiştir.

Sepsis ve ABH arasında çift yönlü bir etkileşim vardır. Sepsis ve septik şok nedeniyle hastaneye yatan hastalarda ABH sık görülen bir durumdur. ABH geliştikten sonra mortalite oranı %56,8'e kadar yükselebilir. Genellikle sepsis ilişkili çoklu organ yetmezliğinin bir parçası olarak karşımıza çıkar. Nefronun hasarlanma patofizyolojisi çoğunlukla diğer organlara benzer şekilde olup sitokin fırtınası ve bozulmuş immün yanıtı bağlıdır. Sepsis ilişkili ABH'de yeterli sıvı tedavisine rağmen oligüri gözlenir. Üremik atıkların birikmesi ve artan interstisiyel ödem organ hasarını artırır ve sonuç olarak mortalite ve morbidite artar.

Sepsis ABH nedeni olabileceği gibi, ABH de sepsise neden olabilir. Yapılan çalışmalarda nonseptik, örneğin kontrast nefropatisine bağlı ABH gelişen hastaların takibinde sepsise yatkınlık görülmüştür. Oligürisi 3 günden fazla uzayan hastalarda, aşırı ödemi olan ve cerrahi geçiren hasta gruplarında sepsis görülme sıklığı artmıştır. "EPISEPSIS" çalışmasında ise diyaliz ihtiyacı olan hastalarda katater enfeksiyonu kaynaklı veya diyalizin neden olduğu enflamasyon kaynaklı sepsis oranlarının arttığı gözlenmiştir (57).

2.3.4 Sepsis İlişkili ABH Patofizyolojisi

Sepsis patofizyolojisinde artmış sitokin salınımı hücresel düzeyde hasarı tetikler. Renal tübüler epitel hücrelerinde bulunan TLR 2 ve TLR 4 tarafından patojenler tanınır ve DAMPs ve PAMPs salınımına yol açar. Bu moleküller glomerüler kapillerde hasar meydana getirir ve serbest radikaller açığa çıkar. Mitokondri hasarı meydana gelir. Enerji üretiminin durması hücre siklusunu durdurur ve apoptoz başlar (66).

Sepsis sırasında oluşan vazodilatasyon ve artmış vasküler geçirgenlik renal kan akımını azaltır. Kapiller geçirgenliğin artması ile meydana gelen doku ödemi tübüler perfüzyonun bozulmasına ve glomerüler venöz basıncın artmasına neden olur. Renal afferent arteriollerde vazokonstriksiyon meydana gelir ve GFR azalır.

Hemodinaminin stabil olması yeterli doku perfüzyonu sağlandığını tek başına gösteremez. Sepsis sırasında meydana gelen mikrosirkülasyon bozukluğu dokudaki perfüzyonu heterojen ve yetersiz hale getirir. Mikrosirkülasyon bozukluğunun nedenleri arasında;

glikokalis tabakasının hasarı, endotel hücre disfonksiyonu ve buna bağlı gelişen trombosit agregasyonu, koagülasyon kaskadının aktive olmasıyla oluşan mikrotrombüsler bulunur. Bunun sonucu olarak iskemi ve tübüler nekroz gelişir (66, 67).

2.3.5. Sepsisle İlişkili ABH Önleme ve Tedavisi

Sepsis nedeniyle hastaneye başvuran özellikle yoğun bakımda takip edilen hasta grubunda organ yetmezliği genellikle başlamış durumdadır. Sepsis tanısı koyulduktan sonra erken dönemde başlanan antibiyotik ve gerekli sıvı resüsitasyonu mortaliteyi önlemede oldukça etkilidir. Sepsis hastalarında eşlik eden birçok kronik hastalık mevcut olması ve hastaneye geç başvurulması tedaviyi zorlaştıran ve organ yetersizliğinin geç tanı almasına neden olan faktörler arasındadır (66).

Tedavinin ilk basamağı asıl enfeksiyon odağını belirlemek ve uygun tedavi vermektir. Altta yatan immün süpresyon durumu, varsa yakın zamanda geçirilmiş cerrahiler, hastaneye yatış sebepleri ve süreleri, katater bölgeleri, eğer mevcutsa idrar sondaları ve drenler değerlendirilmelidir. Olası etkenlere yönelik ampirik antibiyoterapi hızlıca başlanır. İlaç seçiminde ise nefrotoksik ajanlardan kaçınılması (özellikle aminoglikozidler) veya varsa böbrek dozu ayarlanarak uygulanması önerilir (68).

Sepsise bağlı vasküler geçinlik artışı doku ödeme ve hipotansiyona neden olur. Hızlı sıvı resüsitasyonu ve vazopressör desteği septik şok tedavisinin temelini oluşturur. İlk 3 saat içerisinde 30ml/kg sıvı replasmanı önerilir. Yeterli sıvı tedavisi hemodinaminin düzelmesinde ve organ hasarının önlenmesinde etkilidir. Sıvı tedavisinin yakın takip edilmesi önemlidir. İlk günden sonra hastanın artı dengede kalması ve gereğinden fazla sıvı hacmi böbrek hasarının ve mortalitenin artmasına neden olur. Hastanın tedavi ihtiyacından fazla verilen sıvı kardiyak aşırı yüklenmeye ve doku ödeminin artmasına sebep olur. Buna bağlı olarak venöz drenaj bozulur. Sıvı yükü, aynı zamanda dilüsyonel anemiye sebep olur ve doku oksijenizasyonunu bozarak organ hasarına yol açar (67, 68).

Sıvı resüsitasyonunda öncelikli olarak dengeli kristalloidlerin (Ringer Laktat) başlanması önerilmiştir. Sıvı açığının fazla ve dengeli kristalloidlerin yeterli olmadığı durumlarda albümin verilebilir. İlk tedavide dengeli kristalloid yerine albümin verilmesi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yapılan çalışmalarda, klor yükü yüksek olan kristalloid sıvıların renal yükü arttırdığı ve tabloyu kötüleştirdiği gözlemlenmiştir. Albümin dışında kolloid (jelatin ve HES) kullanımının böbrek hasarına neden olduğu gösterilmiş olup önerilmez (2, 67).

Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen OAB<65 mmHg olan hastalarda vazopressör destek tedavisine başlanır. Kronik hipertansiyonu olan hastalarda ise ortalama arter basıncının 80-85 mmHg aralığında olmasının diyalizi önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (69). Sepsis-3 kılavuzundaki öneriler göz önüne alınacak olursa ilk tercih edilecek ilaç norepinefrindir. Yetersiz kaldığı durumlarda vazopressin eklenebilir. Dopamin zayıf diüretik etkisi nedeniyle başlangıçta yararlı gibi gözükse de böbrek fonksiyonları üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Aritmojenik etkileri nedeniyle sepsiste ilk tercih değildir (15). Anjiotensin 2 ve Levosimendan gibi ilaçlar henüz çalışma aşamasındadır (68).

Yapılan bütün tedavilere rağmen diüretiklere yanıtızsız hipervolemi, hiperkalemi, dirençli metabolik asidoz ve üremi, RRT ihtiyacı olduğunu gösterir. Erken veya geç RRT başlanması ile ilişkili çok çalışma yapılsa da henüz mortalite ve prognoz üzerine belirli bir farklılık gözlenmemiştir (67).

2.3.6.Sepsiste Böbrek Perfüzyonu

Sağlıklı kişilerde, otheregülasyon mekanizması ile renal perfüzyon basıncı 60-100 mmHg aralığında tutulmaya çalışılır. Hipovolemi durumlarında renal kan akımı azalır ve kan kalp, beyin gibi daha hayati olan organlara yönlendirilir. Ancak sepsisin renal perfüzyona etkisi hala araştırma aşamasındadır.

ABH sepsis şiddetinden bağımsız olarak tanı alan her hastada gelişebilir. Yapılan birçok çalışmada ilk 12-24 saat arasında ortalama arter basıncının 60 mmHg'den düşük olması böbrek hasarı ile ilişkili bulunmuştur. 2016 yılında yayınlanan SSC kılavuzuna göre sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedavi ile OAB nin yükseltilmesi önerilmiştir.

OAB değerlerinin renal perfüzyon ve idrar çıkışı üzerine etkileri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda ortalama arter basıncının 65 mmHg hedefine çıkarılması ile daha yüksek değerlere çıkarılması arasında idrar çıkışını iyileştirme yönünden fark bulunamamıştır. İstisna olarak kronik hipertansiyonu olan hastalarda OAB 80-85 mmHg değerlerine çıkarıldığında kreatinin değerlerinde azalma, idrar çıkışında artış ve RRT ihtiyacının azaldığı gözlemlenmiştir. Bunun sebebinin kronik hipertansiyon hastalarında renal otheregülasyon mekanizmasının bozulması olduğu düşünülmektedir (70).

Sepsis sırasında renal efferent arteriol vazodilatasyonu GFR'de düşmeye neden olur, aynı zamanda renal arter kan akımı da azalır. Bu durum, böbrek kan akışını medulladan kortekse yönlendirir. Medulla oksijenizasyonu azalır ve böbrek fonksiyonları giderek kötüleşir. Bölgesel kan akımındaki heterojenite ve kılcal damarlara kan akışının bozulması mikrosirkülasyonu

etkiler. Bunun sonucunda nefron iskemisi ve renal tübüler epitel hasarı gelişir ve otoregüasyon mekanizması bozulur (66).

2.4. Doppler Ultrason ve Hasta Takibi

Ultrason; insan vücudundaki doku ve organlardan, akustik ses dalgalarının yayılım şekli kullanılarak görüntü elde edilmesini sağlayan bir cihazdır. Ultrason probunda yer alan piezoelektrik kristaller tarafından ses dalgaları üretilir. Ses dalgaları dokudan yansiyabilir, doku tarafından emilebilir veya saçılabilir. Geri dönen ses dalgaları kristalleri titreştirerek elektrik akımı ile cihazda görüntü oluşmasını sağlar.

Doppler USG ise kan akışını ve hızını görüntülemek için kullanılır. B modu (gri-parlak tonlamalı 2 boyutlu) hareket eden nesnelerden gelen frekansı analiz ederek görüntüye aktarılmasını sağlar (Kan için kırmızı kan hücreleri). Renkli Doppler USG’de proba yaklaşan nesnelerin frekansı yükselir ve kırmızı tonlarda izlenir. Uzaklaşanlar ise mavi tonda gözlenir. Kan akış hızı arttıkça Doppler frekansı da artar. Eğer damar içi bir patoloji (stenoz,trombüs) mevcut ise damar boyunca bozulmuş akımı gösteren farklı renk tonları (turkuaz vb.) gözlenir (71, 72).

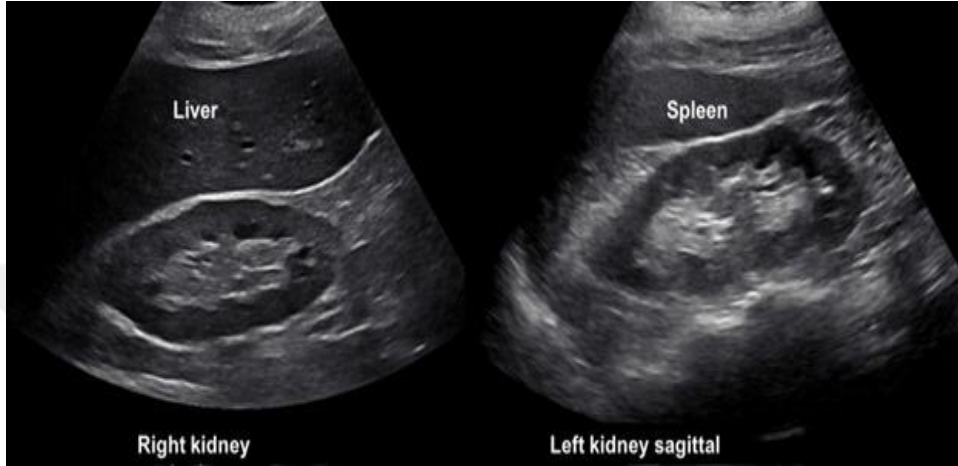
Doppler ultrasonun kullanım alanları;

- Ekokardiyografi değerlendirmelerinde kapak darlıkları ve yetmezlik durumlarında
- Renal arter stenozu tespitinde
- Alt ekstremité derin ven tromboz tanısında
- Transkraniyal Doppler USG ile yoğun bakım hastaların beyin kan akımı anormallikleri ve hematomların tespitinde
- Karotis arter stenozu, trombozu vb. durumlarda kan akımını değerlendirmede
- Vaskülitleri değerlendirmede
- Orbital damarları değerlendirmede
- Obstetrik değerlendirmelerde (feto-maternal dolaşım) (73)

2.4.1. Böbreğin Ultrasonografik Anatomisi

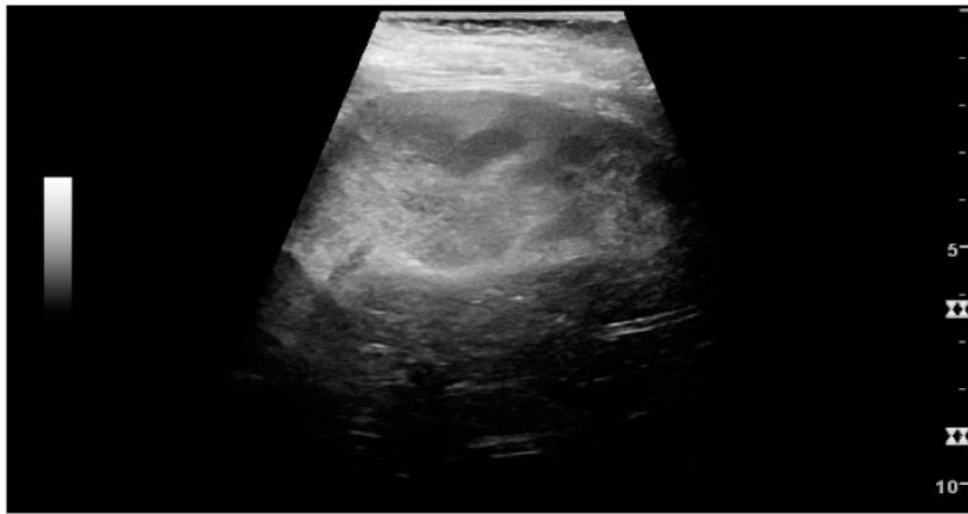
Ultrason B moda alınarak böbreğin uzunluk ve hacmi ölçülür. Böbrek hacmi kadınlarda 90-150 mL, erkeklerde 110-190 mL arasındadır. Normal bir böbrek uzunluğu bir uçtan diğerine ölçülerek hesaplanır ve 9-12 cm’dir. Genellikle sol böbrek sağdan daha uzundur. Böbrek

parankimi ise renal korteks ve medulladan oluşur. Parankimin kalınlığı normalde 1-1,8 cm arasında değişir. Korteks ise orta hattan medüller pramitlerin tabanına kadar uzanan alandır. Normal değeri 7-10 mm'dir. Renal parankim komşu organları olan dalak ve karaciğere göre daha hipoekoik yapıdadır. Pelvikaliksiyel alan ise toplayıcı sistem ve renal damarları içerir. Hiperekoik yapısıyla çevre parankiminden ayrı şekilde gözlenir. Yine normal böbrek yapısında hipoekoik düzgün sınırlı basit kist yapıları gözlenebilir (74, 75).



Şekil 12. B Mod normal böbrek ultrasonografisi (76)

Böbrek uzunluğunun 8 cm'den küçük olması böbrek yetmezliği ile ilişkilendirilir. Atrofi ve fibroziste böbrekler bilateral uzunluk ve hacimlerini kaybederek normalden daha küçük gözlenirler. Tek taraflı hipotrofik böbrek renal arter stenozunu düşündürebilir. Akut böbrek hasarı, maligniteler, sıvı yükü ve protein birikimi böbreği olduğundan büyük gösterebilir (74).



Şekil 13. Artmış kortikal ekojenite, üst polün bulanıklaşması, ABH (76)

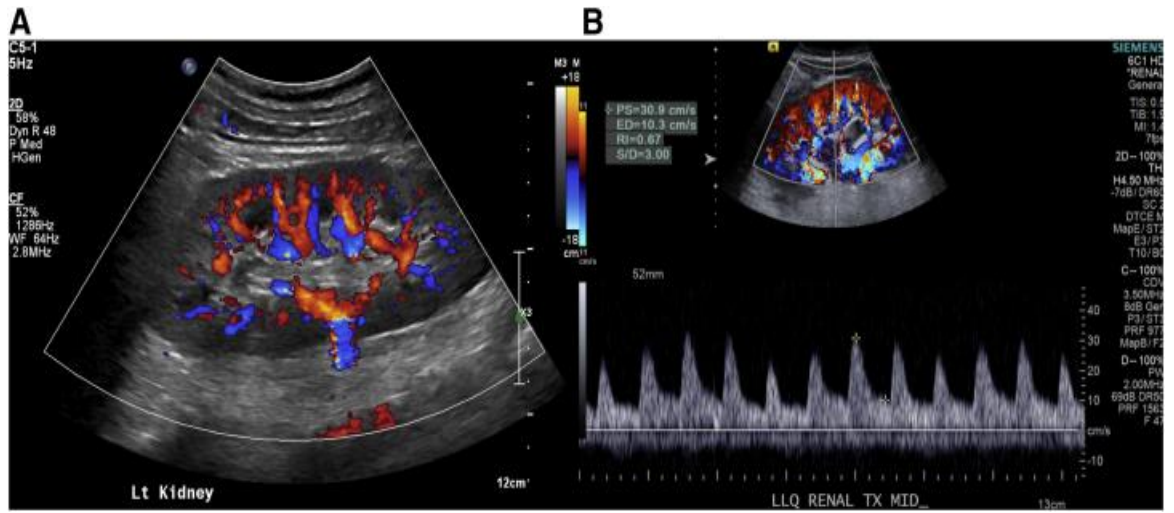
Renal USG daha çok üreter obstrüksiyon durumunda kullanılır. Hidronefroza parankim ince, toplayıcı sistem ise dilate gözlenir. Obstrüksiyon kaynağı izlenebilir. KBH (kronik böbrek hasarı)'de ise toplayıcı sistem ve parankim dokusu net ayırt edilemez (75).



Şekil 14. Hidronefroz, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu (76)

2.4.2. Renal Doppler Ultrason ve Renal Rezistif İndex (RRI)

Doppler ultrasonografi renal vaskülarizasyonu ve kan akışını değerlendirmede kullanılır. Görüntüleme için daha çok konveks prob tercih edilir. Posterolateral bölgeye prob eğik ve uzunlamasına yerleştirilerek görüntü elde edilmeye çalışılır. Ana renal arterler aorttan ayrılarak böbreklere girer ve daha sonra segmental ve interlober arterlere ayrılır. İnterlober arterler, kortikomedüller kavşakta uzanan arkuat atardamar ağında seyredir. Doppler USG kullanılarak, interlober arterlerin sistolik ve diyastolik hızları ölçülebilir (71).



Şekil 15. Renal renkli Doppler Ultrasonografi (74)

Pourcelot tarafından tanımlanan Doppler RI (direnç indeksi) ($[\text{pik sistolik hız} - \text{diyastolik son hız}] / \text{pik sistolik hız}$), vasküler direncin bir ölçüsü olarak kullanılan bir dalga formu indeksidir. Değeri, arterin çapından ve ultrason ışını ile kan akışı arasındaki açıdan bağımsızdır. Normal değeri 0,47-0,70 arasındadır.

Renal RI'yi etkileyen çeşitli faktörler tanımlanmıştır; bunlar arasında renal vasküler uyum, hemodinamiyi etkileyen durumlar (özellikle arteriyel sertlik, nabız basıncı ve kalp hızı), renal interstisyel basınç, intraabdominal basınç artışı (İAB) ve ileri yaş ve altta yatan böbrek problemleri gibi faktörler yer alır.

Son zamanlarda, septik şoklu az sayıda hastada Deruddre ve ark. OAB'yi norepinefrin desteği ile 65'ten 75 mmHg'ye çıkardıklarında renal RI'de önemli bir azalma göstermiştir. Bu çalışma, renal Doppler USG'nin her hastada renal doku perfüzyonu için uygun olan OAB'yi belirlemede ve septik şok hasta grubunda vazopressör titrasyonu yapmada değerli bir tanı yöntemi olduğunu göstermiştir (76).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ve yataklı servislerinde yapılmak üzere 17.06.2025 tarihinde, 2025-12/01 karar nolu etik kurul onayı ile 10 Eylül 2024-10 Temmuz 2025 tarihleri arasındaki 11 aylık süreçte gerçekleştirildi. Yoğun bakım ve yataklı servislerde takipli SOFA skoru >2 olan ABH gelişmemiş, sepsis ve septik şok tanısı alan hastalar retroprospektif gözlemsel olarak değerlendirildi. Minimum 124 hasta (GPower analize göre) çalışma için takibe alındı. Çalışma sırasında olası veri kayıpları göz önüne alınarak toplamda 137 hasta çalışmaya alındı.

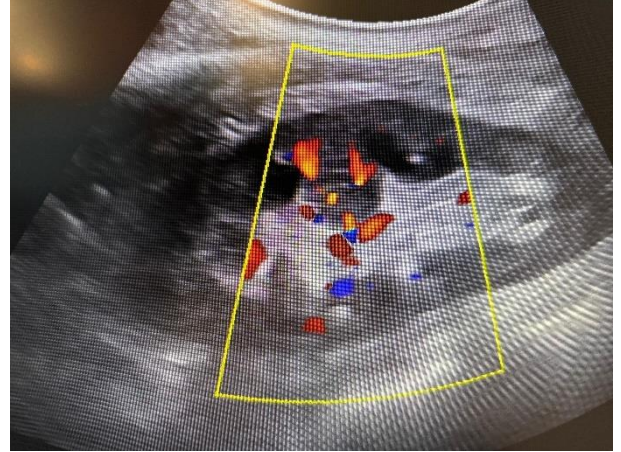
Renal arter stenozu olan, son 48 saat içinde kontrast madde kullanan, gebe olan, abdominal kompartman sendromu ve batın içi asit tanısı alanlar, 30 dakikadan uzun süren kardiyopulmoner resusitasyon uygulanan, BMI (Body Mass Index) >40 olan, rutin diyaliz (RRT) takipli ve atrofik böbreği olan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi. Takip sırasında diyaliz ihtiyacı olan ve exitus kabul edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın tamamı Helsinki Bildirgesine uygun şekilde yürütüldü.

SOFA >2 olan 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya alındı. Bilinci açık hastaların kendisine ve bilinci kapalı olan hastaların vasilerine bilgilendirme formu okutularak onay alındı. Yatıştan sonra hastalardan hemogram ve biyokimya parametreleri çalışmak için ardışık üç gün kan örnekleri alındı. İlk örnek 0.-6. saat aralığında olmak üzere 2. ve 3. Günlerde steril koşullarda idrar örnekleri toplandı. Alınan örnekler, laboratuvara ulaştıktan sonra 10 dakika boyunca 3000 rpm'de santrifüj edilerek hücresel komponentlerden arındırıldı. Elde edilen süpernatant fraksiyonlar, analiz zamanına kadar -80°C 'de saklandı.

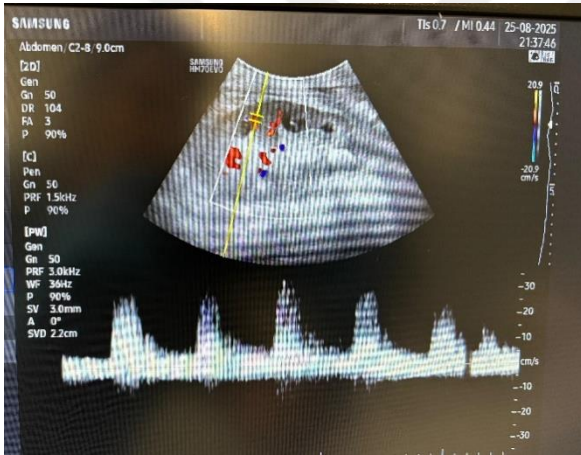
Hastalara yoğun bakım ve servis takipleri sırasında deneyimli bir radyoloji uzmanı tarafından yatak başı Doppler ultrason yapıldı. Hasta sırt üstü pozisyonda iken konveks ultrason probu seçilerek abdomen görüntülemesi için uygun şekilde hazırlandı. Jel dökülerek konveks prob karın orta hat hizasından başlayarak kaydırıldı ve posterolateral bölgede bilateral olarak renal arterler ve böbrek yapıları incelendi. RRI ölçümü için uygun interlober veya arkuat arterler seçilerek kan akım hızı ölçümü yapıldı.



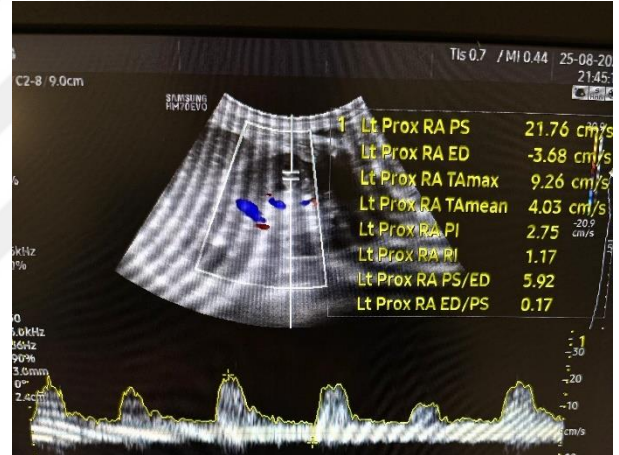
Şekil 16. B mod sağ böbrek görüntüsü



Şekil 17. Sağ böbrek Doppler görüntüsü



Şekil 18. Doppler ultrasonografi PW mod



Şekil 19. RRI ölçümü

İdrar örnekleri analiz öncesi oda sıcaklığında homojen hale gelene kadar bekletildi. NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) düzeylerinin kantitatif ölçümü amacıyla Wuhan Feiyue Biotechnology Co., Ltd. firmasına ait ticari insan NGAL ELISA kiti kullanıldı. Çalışmada ayrıca Mikrotitre ELISA plakası (96 kuyucuklu, şerit format), mikropipet ve uygun uçlar (10–1000 μ L), eppendorf tüpleri (1.5 mL), yıkama tamponu (kit içeriğinde), substrat reaktifi (TMB), stop solüsyonu (asit içerikli), biyotinlenmiş tespit antikoru, HRP konjugat ve seyreltme solüsyonları, deiyonize su, inkübatör (37°C), mikrotitre plaka okuyucu (450 nm dalga boyuna ayarlanabilir) laboratuvar ekipman ve sarf malzemeleri kullanıldı.

İdrar örneklerinde NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) düzeyleri, Reed Biotech Ltd. firmasına ait, RE1413H katalog numaralı Human NGAL ELISA kiti kullanılarak sandviç tip ELISA yöntemiyle belirlenmiştir. Tüm prosedür, üretici firma tarafından sağlanan kullanıcı kılavuzuna uygun şekilde yürütülmüştür. Standart stok çözelti, 1 mL seyreltme tamponu ile çözülerek 20 ng/mL konsantrasyonunda bir çalışma çözeltisi hazırlanmıştır. Ardından, 7 adet EP tüpe sırasıyla 500 µL seyreltme tamponu eklenmiş; ilk tüpe 500 µL 20 ng/mL çözeltiden eklenerek 10 ng/mL çözeltisi elde edilmiştir. Bu işlem ardışık olarak devam ettirilmiş ve sırasıyla 5, 2.5, 1.25, 0.63 ve 0.32 ng/mL konsantrasyonlarında standartlar hazırlanmıştır. Son tüp sadece seyreltme tamponu içermekte olup 0 ng/mL (blank) olarak kullanılmıştır.

ELISA plakasının kullanılacak stripleri kit ambalajından çıkarılmış, kullanılmayanlar alüminyum poşette nem alıcı ile birlikte tekrar mühürlenerek saklanmıştır.

Standartlar, örnekler ve blank çözeltiler dublikatta olacak şekilde her kuyucuğa 100 µL hacminde eklenmiş, plakalar yapışkan kapak ile kapatılarak 37°C'de 90 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası plakadaki içerik uzaklaştırılmış, kuyucuklar 300 µL yıkama tamponu ile 3 kez yıkanmıştır. Her kuyucuğa 100 µL Biotinylated Detection Antibody eklenmiş, plakalar tekrar kapatılarak 37°C'de 1 saat inkübe edilmiştir. İkinci yıkama adımı aynı şekilde 3 defa yıkama uygulanmıştır. Ardından, her kuyucuğa 100 µL HRP konjugat çözeltisi eklenmiş ve plakalar 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Üçüncü yıkama adımı yine 3 defa yıkama şeklinde gerçekleştirilmiştir. Her kuyucuğa 100 µL TMB (Tetrametilbenzidin) substrat çözeltisi eklenerek 37°C'de, karanlık ortamda 15 dakika inkübe edilmiştir. Renk gelişimi sonrasında reaksiyon 50 µL durdurma solüsyonu ile sonlandırılmıştır. Absorbans değerleri, mikrotitre plaka okuyucu kullanılarak 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi IBM SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler nicel veriler için ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (min – maks) ile verilirken, kategorik değişkenler için frekans (%) ile verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir.

İki grup arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile, ikiden fazla grup için Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Çoklu karşılaştırma testi olarak Dunn Bonferonni Testi kullanılmıştır.

RRI parametresinin ayırıcılığı, işlem karakteristik eğrisi (ROC) ile incelenip bu parametrelere ilişkin eğri altında kalan alanlar (AUC) hesaplanmıştır ve her parametre için kesim noktası ise Youden Index'e göre yani ($J = \text{Duyarlılık} + \text{Seçicilik} - 1$) değerinin maksimum olduğu nokta olarak belirlenmiştir. Bu kesim noktalarına ilişkin tanısal ölçütlerden duyarlılık, seçicilik, pozitif/negatif kestirim değerleri verilmiştir.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

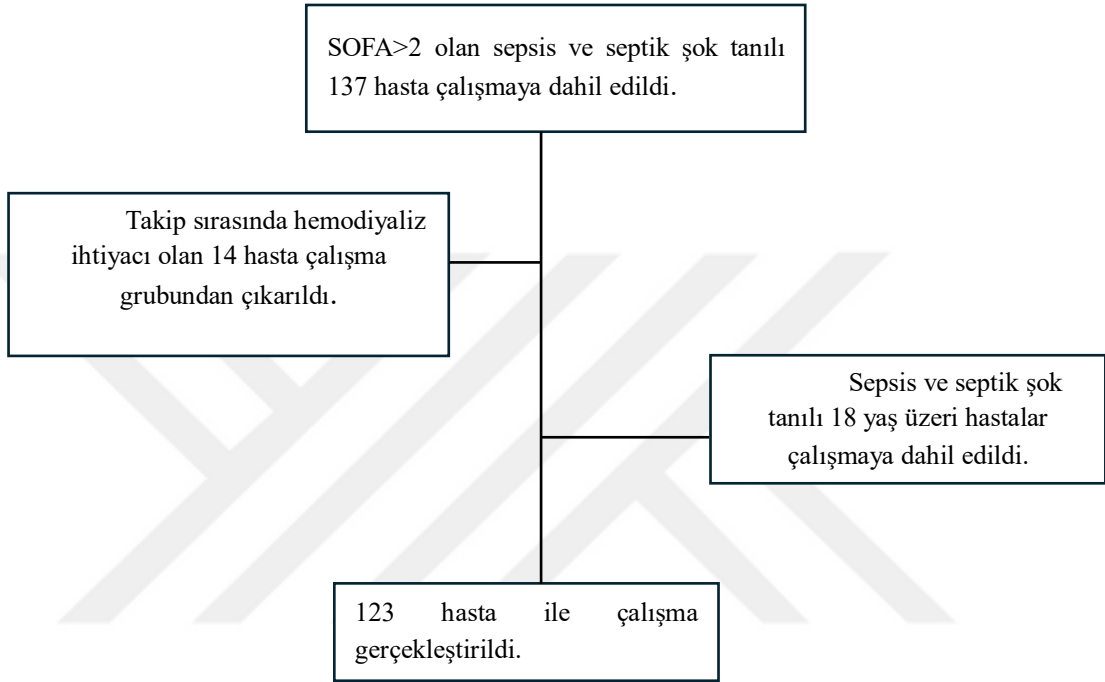
Örneklem Büyüklüğü:

Örneklem büyüklüğü hesabı G Power 3.1.9.7 programında hesaplanmıştır. Tip 1 hata(α)=0,05 Güç($1-\beta$) =0,80 olarak alındığında yapılan çalışmalarda sepsiste ABH görülme oranı %20 elde edilmiştir. Buna göre güven aralığı $d=0,1$ seçildiğinde T testine çalışmaya alınması gereken hasta sayısı 124 tür. Biz çalışmamızda takipten çıkabilecek hasta olduğunu düşünerek çalışmaya 137 hasta dahil ettik.

BULGULAR

Çalışmamız için SOFA> 2 olan sepsis ve septik şok tanılı 137 hasta toplanmış olup, takip süresinde diyaliz ihtiyacı olan ve eksitus kabul edilen hastalar çalışma dışı bırakılarak 123 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

Tablo 10. Çalışma grubunun oluşturulması



Çalışmaya katılan hastaların 20'si serviste, 103'ü yoğun bakımda takip edilmiştir. Çalışma grubumuzun %40,7'si kadın, %59,3'ü ise erkek hastalardan oluşmuştur. Hastaların %39,8'inde ABH gelişmiştir.

Tablo 11. Demografik veriler

Özellikler	N	(%)
Kadın	50	40,7
Erkek	73	59,3
Servis	20	16,3
Yoğun bakım	103	83,7
ABH (+)	74	60,2
ABH (-)	49	39,8

Hastalar değerlendirirken KDIGO sınıflamasına göre tanı ve evreleme yapılmıştır. Çalışmamızda ardışık üç gün (ilk gün için değerlendirmeler 0-6. saat aralığında) hastalardan alınan kan örneklerinden biyokimya ve hemogram parametreleri, idrar örneklerinden ise NGAL bakılmıştır. Bu testlerinden yanında Doppler ultrason ile böbrek kan akımını değerlendirmek için RRI ölçümü yapılmıştır. RRI'nin tanısal etkinliğini göstermek için her üç gün için ROC-Curve analizi yapılmıştır. Hasta gruplarının günlük olarak ABH gelişimi ve evreleri takip edilmiştir.

1. Gün (0-6. Saat)

Hastaların %60,2'sinde (n=74) ABH gelişmemiş (ABH (-)), %39,8'inde ise (n=49) ABH gelişmiştir (ABH (+)). ABH gelişen grupta hastaların dağılımı ise evre 1 %17,1 (n=21), evre 2 %18,7 (n=23), evre 3 (n=5) %4,1 şeklindedir.

1.gün verilerine göre RRI istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) bulunmuştur. Hemogram parametreleri değerlendirildiğinde platelet sayısı anlamlı bulunurken ($p<0,05$); hemogram parametrelerinden türetilen PLR, NLR ve MLR değerleri istatistiksel olarak anlamsız ($p>0,05$) sonuçlanmıştır. Biyokimyasal parametrelerden ise Laktat/albumin oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,05$), LDH/albumin oranı anlamsız ($p>0,05$) bulunmuştur. uNGAL ise istatistiksel olarak anlamsız ($p>0,05$) hesaplanmıştır.



Şekil 20. 1. gün ABH evlerine göre hastaların dağılımı

Tablo 12.1. gün istatistiksel analiz değerlendirme

	ABH (-)	Evre 1	Evre 2	Evre 3	p değeri
Üre					
Median (Min-Max)	59 (11-281) ^a	101 (33-215)	99 (32-225)	202 (59-313)	<0,001
Mean ± SD	65, 14±40,25	110, 14±49,67	119,30± 55,84	198±97,42	
Kreatinin					
Median (Min-Max)	0,88 (0,26-1,64) ^a	1,41 (1,16-2,23)	1,82 (1,03-2,83)	3,74 (2,01-6,49)	<0,001
Mean ± SD	0,86± 0,30	1,47±0,27	1,83±0,46	3,74±1,71	
GFR					
Median (Min-Max)	76 (11-183) ^a	41 (26-65)	32,06 (15,18-59,94)	16,29 (5-23,73)	<0,001
Mean ± SD	79,51± 31,77	44,26±11,23	32,54±10,29	15,36±6,69	
LDH/ Albümin					
Median (Min-Max)	110,60 (43,22-410,66)	145 (48,88-337,05)	98,61 (38,10-1112,40)	158,07 (82,57-925)	0,70
Mean ± SD	132,13±77,61	141,61±74,73	165,37±221,66	299,64±352,74	
Lac/ albümin*					
Median (Min-Max)	0,65 (0,25-2,45) ^a	0,69 (0,39-3,11)	0,85 (0,27-2,75)	1,02 (0,62-2,29)	<0,02
Mean ± SD	0,77±0,48	0,92±0,62	0,91±0,53	1,17±0,65	
RRI					
Median (Min-Max)	0,66 (0,46-0,96) ^a	0,80 (0,68-0,96)	0,85 (0,51-0,98)	0,96 (0,80-0,98)	<0,001
Mean ± SD	0,69±0,12	0,81±0,08	0,83±0,11	0,93±0,07	
uNGAL					
Median (Min-Max)	1,86 (0,03-7,11)	1,82 (0,27-4,51)	2,02 (0,54-5,60)	1,86 (0,82-6,69)	0,75
Mean ± SD	2,40±0,56	2,07±1,30	2,51±1,32	2,84±2,39	
Plt					
Median (Min-Max)	198,50 (40-647) ^a	152 (12-419)	172 (28-340)	94 (43-258)	0,02
Mean ± SD	218,51±123,78	161,71±99,42	176,39±82,74	143±100,39	
PLR					
Median (Min-Max)	201,96 (6,30-1787,50)	193,93 (34,29-594,44)	207,38 (30,11-516,28)	213,63 (59,84-348,57)	0,58
Mean ± SD	272,37±283,37	203,57±147,59	219,39±130,74	197,4±133,96	
NLR					
Median (Min-Max)	8,88 (1,25-275,75)	11,12 (1,46-43,83)	12,23 (2,26-49,77)	14,11 (6,20-44,01)	0,06
Mean ± SD	15,95±32,44	14,93±12,21	16,44±12,51	17,9±15,17	
MLR					
Median (Min-Max)	0,54 (0,07-7,50)	0,48 (0,04-1,82)	0,86 (0,14-2,21)	0,63 (0,45-1,26)	0,36
Mean ± SD	0,83±0,97	0,62±0,44	0,9±0,55	0,7±0,32	

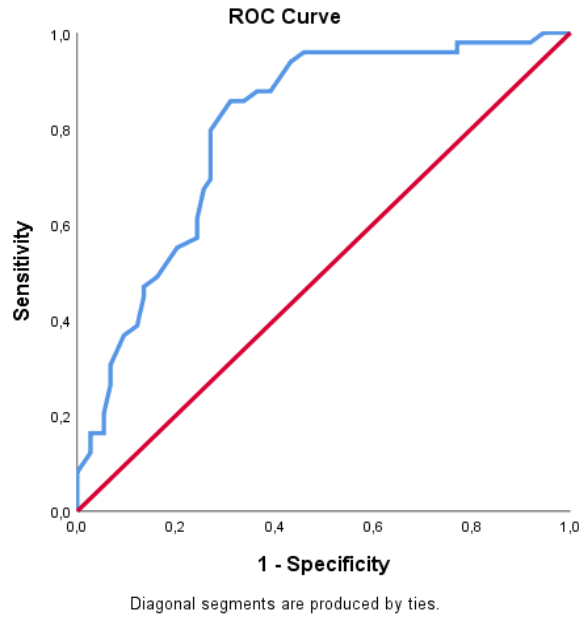
^{a,b} : Farklı harfe sahip gruplar arasında p <0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılık vardır.

*Lac: Laktat

İlk gün için Youden İndex hesaplanarak kesim noktası 0,755 olarak belirlenmiştir.

Tablo 13.1. gün RRI için tanısal doğruluk değerleri

	Değer	%95 Güven Aralığı
Duyarlılık	0,85	0,73-0,92
Özgüllük	0,68	0,57-0,78
Pozitif prediktif Value (PPV)	0,64	0,55-0,72
Negatif prediktif Value (NPV)	0,87	0,8-0,92
Doğruluk	0,75	



Şekil 21.1. gün için RRI ROC-Curve analizi

Tablo 14.1. gün ROC-Curve analizi sonuçları

AUC*	Standart sapma	p değeri
0,801	0,040	<0,05

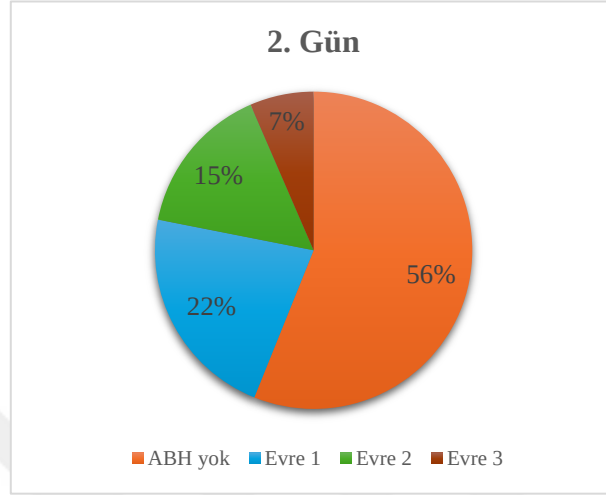
*AUC: Eğri altında kalan alan

2. Gün (24-48 saat)

ABH + hasta oranı %43,9'a (n=54) yükselmiştir. Bu hastaların evrelere göre dağılımı ise %22'si (n=27) evre 1, %15,4'ü (n=19) evre 2, %6,5'i (n=8) evre 3 şeklindedir.

2. gün verilerine göre RRI istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) bulunmuştur. Hemogram parametrelerine bakıldığında platelet sayısı ve NLR istatistiksel olarak

anlamlı ($p<0,05$) bulunurken, PLR ve MLR değerleri istatistiksel olarak anlamsız ($p>0,05$) bulunmuştur. İlk günden farklı olarak Laktat/albumin oranı istatistiksel olarak anlamsız ($p>0,05$) sonuçlanmıştır. LDH/albumin oranı ve uNGAL ise yine istatistiksel olarak anlamsız ($p>0,05$) hesaplanmıştır.



Şekil 22. 2. gün ABH evrelerine göre hastaların dağılımı

Tablo 15. 2. gün için istatistiksel analiz değerlendirme

	ABH (-)	Evre 1	Evre 2	Evre 3	p değeri
Üre					
Median (Min-Max)	58 (10-285) ^a	90 (67-180)	137 (56-213)	162,50 (104-317)	<0,001
Mean ± SD	72,57±44,94	108,41±37,69	131 ±49,44	190,2±93,74	
Kreatinin					
Median (Min-Max)	0,84 (0,32-2,13) ^a	1,51 (0,87-2,37)	1,77 (1,97-3,77)	3,08 (1,91-6,57)	<0,001
Mean ± SD	0,94±0,34	1,52±0,36	1,98±0,68	37,78±1,53	
GFR					
Median (Min-Max)	74,59 (20-165) ^a	41,27 (17,14-99,76)	29,65 (14-53,32)	9,77 (16,22-4,97)	<0,001
Mean ± SD	81,54±31,86	44,65±18,82	30,21±9,77	40,82±19,19	
LDH/ Albümin					
Median (Min-Max)	112,86 (41,42-365,70)	138,80 (52,73-1455,55)	153,52 (55,38-345,45)	183,67 (58-1001)	0,08
Mean ± SD	131,81±75,54	202,39±268,47	156,10±89,51	260,43±307,26	
Lac/ albümin*					
Median (Min-Max)	0,67 (0,15-2,86)	0,72 (0,34-4,40)	0,76 (0,25-2,89)	0,71 (0,48-2,50)	0,07
Mean ± SD	0,75±0,45	0,92±0,79	0,97±0,63	1,04±0,69	
RRI					
Median (Min-Max)	0,67 (0,48-0,96) ^a	0,82 (0,62-1,12)	0,90 (0,55-1,12)	0,94 (0,83-1,02)	<0,001
Mean ± SD	0,68±0,12	0,83±0,10	0,88±0,12	0,93±0,07	
uNGAL					
Median (Min-Max)	1,72 (0,30-8,03)	1,61 (0,11-4,56)	1,63 (0,95-5,25)	1,97 (1,1-4,29)	0,65
Mean ± SD	2,23±1,39	1,96±1,22	1,94±1,07	2,41±1,24	
Plt					
Median (Min-Max)	200 (31-609) ^a	145 (41-489)	196 (36-419)	95 (47-264)	<0,05
Mean ± SD	212 ±125,68	170,63±100,28	186,26±94,45	113,38±73,31	
PLR					
Median (Min-Max)	190,62 (6,64-1524,86)	181,52(28,47-1900)	259,01 (16-1088,89)	110,99 (56,76-463,16)	0,9
Mean ± SD	280,57±302,31	252,91±341,98	346,65±314,38	156,18±136,36	
NLR					
Median (Min-Max)	8,09 (1,17-166,14) ^a	11,23 (2,68-65,86) ^{ab}	14,48 (4,47-44,07) ^b	10,95 (2,92-50,35) ^{ab}	0,008
Mean ± SD	15,0,3±22,55	14,60±12,83	18,82±11,80	17,97±17,87	
MLR					
Median (Min-Max)	0,60 (0,09-3,68)	0,56 (0,16-3,34)	0,96 (0,13-3,13)	0,46 (0,35-1,86)	0,46
Mean ± SD	0,76±0,62	0,59±0,44	1,02±0,73	0,55 0,67±0,251	

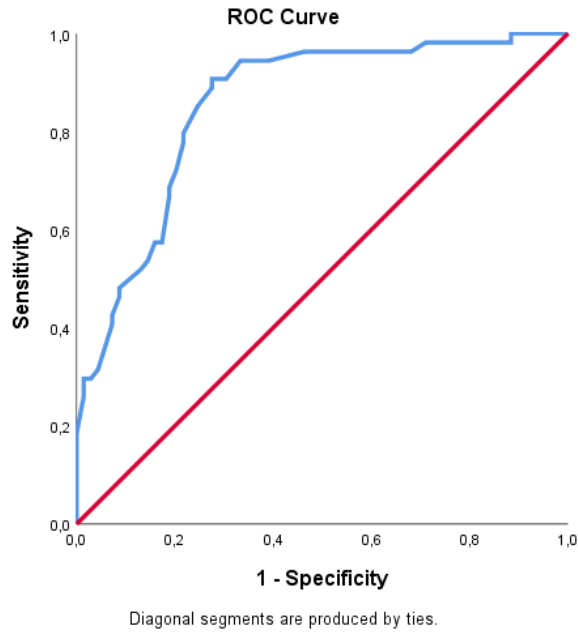
^{a,b} : Farklı harfe sahip gruplar arasında p <0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılık vardır.

*Lac: Laktat

2. gün için değerlendirme yapıldığında Youden İndex hesaplanarak ve kesim noktası 0,735 olarak belirlenmiştir.

Tablo 16. 2. gün RRI için tanısal doğruluk değerler

	Değer	%95 Güven Aralığı
Duyarlılık	0,9	0,8-0,95
Özgüllük	0,72	0,6-0,81
Pozitif prediktif Value (PPV)	0,72	0,63-0,79
Negatif prediktif Value (NPV)	0,9	0,84-0,95
Doğruluk	0,8	

**Şekil 23.2.** gün için RRI ROC-Curve analizi**Tablo 17.2.** gün ROC-Curve analizi sonuçları

AUC *	Standart sapma	p değeri
0,855	0,034	<0,05

*AUC: Eğri altında kalan alan

3. Gün (48-72. saat)

ABH (+) hasta oranı yükselmeye devam etmiş ve %48,8 (n=60) olmuştur. Dağılımı ise evre 1 hasta oranı % 16,3 (n=20), evre 2 % 22,8 (n= 28), evre 3 %9,8 (n=12) şeklindedir.

3. gün verilerine göre RRI istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) bulunmuştur. Hemogram parametrelerine bakıldığında platelet sayısı istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) sonuçlanırken, PLR, NLR ve MLR değerleri istatistiksel olarak anlamsız ($p>0,05$) bulunmuştur. Biyokimyasal parametrelere bakıldığında ise Laktat/albumin ve LDH/albumin oranları diğer günlerden farklı olarak istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0,05$) olarak hesaplanmıştır. Ancak uNGAL diğer günlerde olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 24. 3. gün ABH evrelerine göre hastaların dağılımı

Tablo 18.3. gün istatistiksel analiz değerlendirme

	ABH (-)	Evre 1	Evre 2	Evre 3	p değeri
Üre					
Median (Min-Max)	57 (12-156) ^a	101,50 (45-301)	119 (17-263)	162,50 (110-306)	<0,001
Mean ± SD	63,08±33,08	113,50±65,17	130,75±54,65	180,25±66,54	
Kreatinin					
Median (Min-Max)	0,79 (0,29-1,92) ^a	1,48 (1,13-2,28)	1,80 (1,12-3,85)	2,86 (1,57-5,76)	<0,001
Mean ± SD	0,84±0,33	1,48±0,28	2,05±0,73	2,98±1,18	
GFR					
Median (Min-Max)	82,10 (26-183) ^a	40,48(17,96-64,83)	29,02 (14,06-74)	17,61 (5,82-51,74)	<0,001
Mean ± SD	84,54±32,23	41,76±10,28	31,32±13,46	20,90±11,63	
LDH/ Albümin					
Median (Min-Max)	98,75 (35,13-410,55) ^a	135,92 (58,63-403,52) ^{ab}	197,25 (51,33-1327,70) ^b	185,59 (65-1082) ^b	<0,001
Mean ± SD	120,55±75,08	161,39±97,63	306,49±330,12	265,45±275,40	
Lac/ albümin*					
Median (Min-Max)	0,62 (0,12-4,29) ^a	0,70 (0,26-2,78) ^{ab}	0,97 (0,30±8,33) ^b	0,98 (0,32-3,13) ^{ab}	0,002
Mean ± SD	0,74±0,61	0,85±0,56	1,43±1,66	1,14±0,85	
RRI					
Median (Min-Max)	0,67 (0,50-0,87) ^a	0,81 (0,68-0,97)	0,92 (0,58-1,17)	0,96 (0,83-1,13)	<0,001
Mean ± SD	0,65±0,07	0,82±0,08	0,91±0,10	0,96±0,09	
uNGAL					
Median (Min-Max)	2,48 (0,54-4,58)	2,12 (0,79-5,15)	2,25 (0,62-4,31)	2,47 (1,59-4,26)	0,46
Mean ± SD	2,51±1,16	2,37±1,25	2,18±1,04	2,58±0,89	
Plt					
Median (Min-Max)	207 (35-654) ^a	165,50 (28-395) ^{ab}	135,50 (29-431) ^{ab}	109,50 (34-312) ^b	0,03
Mean ± SD	229,57±136,89	181,10±107,28	157,35±92,64	124,50±83,83	
PLR					
Median (Min-Max)	171,82 (28,26-737,50)	169,80 (7,67-766,67)	150,70(18,95-1785,71)	134,48 (19,57-312)	0,24
Mean ± SD	232,35±164,53	200,43±162,69	247,89±350,41	539,72±1098,39	
NLR					
Median (Min-Max)	7,12 (0,69-162,38)	7,09 (1,59-42)	150,70 (18,95-1785,71)	12,54 (1,40-128,80)	0,09
Mean ± SD	13,11±21,48	200,43±162,69	247,89±350,41	32,88±39,55	
MLR					
Median (Min-Max)	0,46 (0,11-2,63)	0,63 (0,12-2,50)	0,59 (0,13-6,13)	0,52 (0,20-2,31)	0,21
Mean ± SD	0,60±0,47	0,78±0,57	0,90±1,22	0,89±0,77	

^{a,b} : Farklı harfe sahip gruplar arasında p <0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılık vardır.

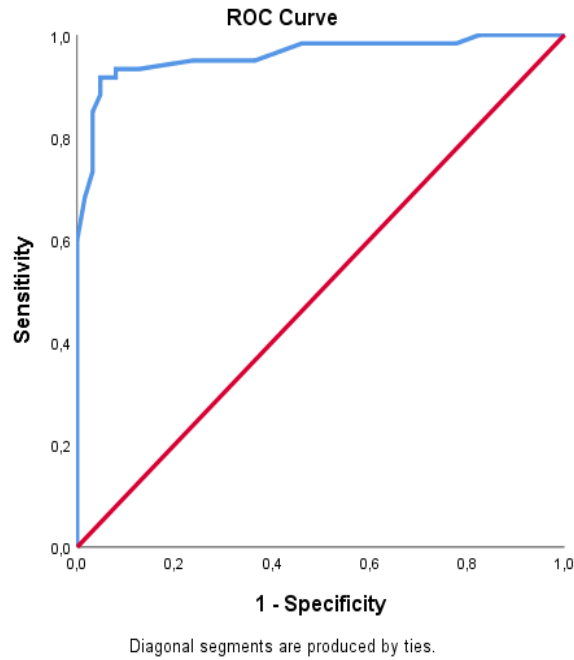
*Lac: Laktat

İstatistiksel analiz verileri değerlendirildiğinde RRI her üç gün için de istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001) sonuçlanmış ve ABH tanısını ön görmede destekleyici bir parametre olarak bulunmuştur. Hemogram parametrelerinde ise sadece trombositopeni ABH tanısı koymak için anlamlı (p<0,05) bulunmuş olup, NLR, PLR ve MLR değerleri anlamsız (p>0,05) sonuçlanmıştır.

3. gün için değerlendirme yapıldığında Youden İndex hesaplanarak kesim noktası 0,755 olarak belirlenmiştir.

Tablo 19. 3. gün RRI için tanısal doğruluk değerleri

	Değer	%95 Güven Aralığı
Duyarlılık	0,91	0,81-0,96
Özgüllük	0,95	0,86-0,98
Pozitif prediktif (PPV)	0,94	0,88-0,97
Negatif prediktif (NPV)	0,92	0,85-0,96
Doğruluk	0,93	



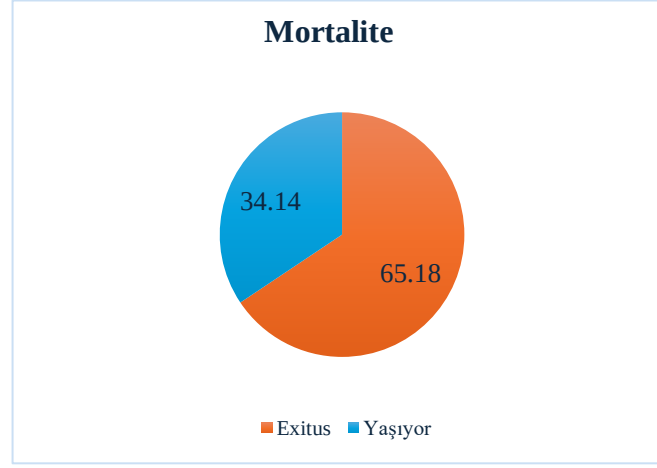
Şekil 25.3. 3. gün için RRI ROC-Curve analizi

Tablo 20. 3. gün ROC-Curve analizi sonuçları

AUC *	Standart sapma	p değeri
0,960	0,018	<0,05

*AUC: Eğri altında kalan alan

Çalışma grubumuzdaki hastalar 28 günlük mortalite açısından değerlendirildiğinde ise hastaların %34,15'ü (n=42) yaşıyor, %65,85'u (n=81) ise exitus kabul edilmiştir.



Şekil 26. Mortalite oranları

1. gün verileri incelendiğinde hemogram parametreleri mortaliteyi göstermede etkili bulunmamıştır. Biyokimyasal veriler değerlendirildiğinde Laktat/albumin ve LDH/albumin oranları istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) olarak bulunmuştur.

Tablo 21. 1. gün mortalite için istatistiksel analiz verileri

	Yaşayan	Exitus	p değeri
LDH/Albumin			
Median (Min-Max)	82,98 (38,10-112,40)	132,69 (46-925)	<0,001
Mean $\pm$ SD	121,82 $\pm$ 166,77	15,71 $\pm$ 116,79	
Lac/Albumin*			
Median (Min-Max)	0,54(0,25-2,14)	0,77 (0,25-3,11)	<0,001
Mean $\pm$ SD	0,62 $\pm$ 0,34	0,95 $\pm$ 0,57	
PLR			
Median (Min-Max)	241,06 (56,56-572,97)	172,34 (6,30-1787,50)	0,14
Mean $\pm$ SD	246,58 $\pm$ 140,68	248,23 $\pm$ 275,02	
NLR			
Median (Min-Max)	9,83 (2,79-49,77)	10,21 (1,25-275,75)	0,15
Mean $\pm$ SD	13,37 $\pm$ 10,82	17,29 $\pm$ 31,41	
MLR			
Median (Min-Max)	0,63 (0,24-2,46)	0,55 (0,04-7,50)	0,19
Mean $\pm$ SD	0,79 $\pm$ 0,47	0,81 $\pm$ 0,94	
Trombosit sayısı (10^3/ml)			
Median (Min-Max)	203 (5-627)	170 (12-647)	0,30
Mean $\pm$ SD	208,31 $\pm$ 109,57	192,46 $\pm$ 116,85	

*Lac: Laktat

2. gün verileri incelendiğinde hemogram parametreleri mortaliteyi göstermede etkili bulunmamıştır. Biyokimyasal veriler değerlendirildiğinde Laktat/albumin ve LDH/albumin oranları istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) olarak bulunmuştur.

Tablo 22. 2. gün mortalite için istatistiksel analiz verileri

	Yaşayan	Exitus	p değeri
LDH/Albümin			
Median (Min-Max)	72,69 (41,42-300,50)	167 (55,38-1455,55)	<0,001
Mean ± SD	90,55±50,31	194,63±188,70	
Lac/Albümin*			
Median (Min-Max)	0,48 (0,15-1,19)	0,83 (0,28-4,40)	<0,001
Mean ± SD	0,53±0,25	1±0,64	
PLR			
Median (Min-Max)	224,23 (27,62-1088,89)	168,08 (6,64-1900)	0,43
Mean ± SD	260,34±214,02	30289±267,15	
NLR			
Median (Min-Max)	8,89 (1,17-36,36)	10,69 (1,31-166,14)	0,15
Mean ± SD	11,46±8,98	17,92±22,20	
MLR			
Median (Min-Max)	0,60 (0,19-3,13)	0,56 (0,09-3,68)	0,55
Mean ± SD	0,81±0,62	0,80±0,68	
Trombosit sayısı (10³/ml)			
Median (Min-Max)	196,50 (51-603)	157 (31-609)	0,10
Mean ± SD	209,81±112,09	183,57±116,70	

3. gün verileri incelendiğinde hemogram parametrelerinden sadece NLR istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur. Biyokimyasal veriler değerlendirildiğinde Laktat/albumin ve LDH/albumin oranları istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) olarak bulunmuştur.

Tablo 23. 3. gün mortalite için istatistiksel analiz verileri

	Yaşayan	Exitus	p değeri
LDH/Albümin			
Median (Min-Max)	77,01 (35,13-263,60)	172 (56,87-1327,70)	<0,001
Mean ± SD	89,63±45,08	232,11±235,11	
Lac/Albümin*			
Median (Min-Max)	0,40 (0,12-1,18)	0,87 (0,30-8,33)	<0,001
Mean ± SD	0,48±0,22	1,20±1,14	
PLR			
Median (Min-Max)	171,91 (0,94-565,96)	156,94 (1,11-3900)	0,14
Mean ± SD	198,16±137,82	290,60±488,74	
NLR			
Median (Min-Max)	6,44 (0,69-41,82)	12,76 (0,06-162,38)	<0,05
Mean ± SD	7,50±6,85	19,48±285,62	
MLR			
Median (Min-Max)	0,46 (0,11-1,98)	0,53 (0,01-6,13)	0,25
Mean ± SD	0,56±0,39	0,80±0,88	
Trombosit sayısı (10³/ml)			
Median (Min-Max)	192,50 (2,69-532)	147 (28-654)	0,07
Mean ± SD	217,08±125,29	180,22±123,40	

*Lac: laktat

Analiz sonuçları her üç gün için de değerlendirildiğinde mortaliteyi göstermede Laktat/albumin ve LDH/albumin oranları güvenilir bir parametre olarak bulunmuştur.

Hemogram parametrelerinden türetilen NLR, PLR ve MLR değerleri yapılan veri analizinde mortaliteyi ön görmede etkin bir parametre olarak bulunmamıştır. Trombosit sayısının tedricen azalması ile birlikte ölüm oranları artsa da istatistiksel olarak mortalite ve trombositopeni arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.



TARTIŞMA

Sepsis günümüzde en sık karşılaşılan ve ölümlere neden olan hastalıktır. Özellikle sepsis veya septik şoklu hasta grubunda tetiklenen ABH tüm yaş gruplarında kötü prognozla seyreden mortalitesi yüksek bir tablo oluşturur. Gelişen böbrek hasarının patofizyolojisinde aşırı sitokin salınımı, immün sistem ve perfüzyonun bozulması rol oynayabilir. Bu etiyolojiye paralel olarak da ABH'nin erken tespit ve tedavisi için çeşitli biyokimyasal parametreler ve görüntüleme yöntemleri araştırılmaktadır.(77). NGAL plazma ve idrarda ölçülebilen ABH'nin erken tanısında kullanılabilen bir biyobeliteç olarak kabul edilir. Üre ve kreatinin gibi kabul görmüş biyokimyasal parametrelerden daha önce yükseldiği gösterilmiştir (78). NGAL aynı zamanda nötrofillerden de salınabildiği için sepsise bağlı ABH tespitinde kan ve idrar değerleri yanıltıcı olabilir (79). S-ABH patofizyolojisinde organ perfüzyon ve doku mikrosirkülasyonu önemli bir yere sahiptir. Renal kan akımını değerlendirmek için yatak başı ve pratik uygulanabilir özellikleri nedeniyle Doppler USG ile makroskobik ve mikroskobik arterler incelenir (80). Mikrosirkülasyonun değerlendirilmesi için interlober veya arkuat arter seçilerek RRI hesaplanır. RRI'nin yüksek değerleri renal perfüzyonun bozulduğunu ve renal hasar ile ilişkili olduğunu göstermektedir.(81). Çalışmamızda ardışık üç gün yapılan RRI ölçümlerinde yüksek duyarlılık ve özgüllük saptanmıştır. Doppler USG ile daha ucuz, invaziv yöntemlere ve kan sonuçlarını beklemeye gerek duymadan ABH tanısı koyabileceğimizi düşünüyoruz.

Sanna Törnblom ve ark. tarafından yapılan FINNAKI gözlemsel çalışmasında uNGAL'in ABH, RRT ve 90 günlük mortaliteyi ön görmedeki etkinliği araştırılmış. Sepsis 3 kriterlerine göre sepsis tanısı alan, yetişkin yoğun bakımda takipli 484 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastanın yoğun bakıma kabulünde (0. saat), 12 ve 24. saatlerde idrar örnekleri alınmış ve ELISA yöntemi ile uNGAL ölçümü yapılmış. KDIGO sınıflamasına göre ABH gelişen hastalar tespit edilmiş ve evreleme yapılmış. Çalışma sonucunda uNGAL'in tek parametre olarak ABH tanısını ön görmede geleneksel testler olan BUN, kreatinin ve GFR'den daha etkin olmadığı tespit edilmiş. Böbrek fonksiyon testlerine uNGAL'in eklenmesi akut renal hasar, kalıcı renal hasar ve RRT tahminini iyileştirse de klinik olarak anlamlı bulunmamış. Sonuç olarak yoğun bakımda takipli septik şok hastalarında uNGAL'in ABH tanısını koymada etkin olmadığı gözlenmiştir (82).

Dan Tan ve ark. tarafından yapılan çalışmada ürosepsisli hastalarda idrarda NGAL, IL-8 ve KIM-1 değerlerinin ABH erken tanısında değeri araştırılmış.

Üreteroskopik litotripsi cerrahisi geçiren hastalarda ürosepsis sık gözlenen bir komplikasyon olarak değerlendirilmiş. SOFA>2 olan ve Çin sepsis/septik şok acil tedavi kılavuzuna göre ürosepsis olarak değerlendirilen 157 hasta çalışmaya alınmış. Hastalardan işlem sonrası 0., 4., 12., 24. ve 48. saatlerde idrar örnekleri alınmış. ABH grubundaki idrar IL-18, NGAL ve KIM-1 düzeyleri, ABH olmayan gruptaki düzeylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş. ABH hastalarında 4., 12., 24. ve 48. saatlerdeki idrar NGAL düzeylerinin KIM-1 ve IL-18 düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiği, ancak 0. saatte anlamlı bir korelasyon bulunmadığı tespit edilmiş (83). Bizim çalışma grubumuzda yalnızca ürosepsis değil, tüm sepsis ve septik şok tanısı alan yoğun bakım ve servis hastaları takip edilmiştir.

Taysser Zaitoun ve ark. tarafından yapılan 2024 yılında yapılan çalışmada ABH'nin erken tanısı için yeni biyokimyasal belirteçler ile Doppler USG kullanılarak ölçülen RRI karşılaştırılmış. Yoğun bakımda sepsis tanısı ile takipli 192 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Kabulden sonraki ilk 2 saat içinde ve 3. günde idrar ve serum örnekleri alınmış. Hasta kabulünden hemen sonra ve 24. saatin sonunda RRI ölçümleri yapılmış. Serumda sistatin C ve NGAL, idrarda ise sadece NGAL çalışılmıştır. Hastalar 1., 4. ve 7. günlerde KDIGO kriterleri kullanılarak ABH açısından değerlendirilmiş ve evrelemesi yapılmış. İlk 3 gün içerisinde idrar çıkışı düzelen ve serum kreatininde gerileme gözlenen hastalar geçici ABH; 3 günden uzun süre idrar çıkışı azalan ve serum kreatinin değerleri yükselen hasta grubu ise kalıcı renal hasar olarak değerlendirilmiş. Çalışma sonucunda serum ve idrar NGAL değerlerinin ABH tanısı için destekleyici bir parametre olduğu bulunsa da, her ikisi de sepsisle ilişkili ABH'nin kalıcılığını veya 28 günlük mortaliteyi öngörmede başarısız olmuş. Sistatin C düzeyleri ise ABH tanısı koymada ve 28 günlük mortaliteyi tahmin etmede başarılı bir parametre olarak bulunmuş. Biyokimyasal parametreler ile Doppler USG verileri karşılaştırılmış ve sepsis ilişkili ABH'yi ön görmede RRI en iyi ölçüt olarak bulunmuş (84).

Etrusca Brogi ve ark. tarafından çeşitli nedenlerle yoğun bakımda takipli 21 hasta üzerinde u NGAL ve RRI'nin ABH erken tanısındaki etkinlik ve güvenilirliği araştırılmış. RRT ihtiyacı olan, renal arter stenoza olan hastalar dışlanmış. Veriler, T0'da (yatış anında) ve takip eden günlerde (yatıştan sonraki T1-24 saat, T2-48 saat, T3-72 saat ve T4-96 saat) günlük olarak toplanmış. NGAL için idrar örnekleri (normal değer < 149 ng/mL) T0'dan T2'ye kadar günlük olarak toplanmış ve eş zamanlı olarak RRI ölçümü yapılarak veriler kaydedilmiş. RRI 3 kez ölçülmüş ve ortalaması alınmış. Hastalara T4'te AKIN kriterleri kullanılarak ABH tanısı koyulmuş. T0'daki idrar NGAL, ABH'li hastalarda ABH

olmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olarak bulunmuş ($p < 0,001$) ve T1 ve T2’de ABH olan hastalarda istikrarlı bir şekilde yükselmiş. Evrelerden herhangi birinde ABH gelişmeyen hastalarda idrar NGAL değerleri yükselmemiş. RRI seviyeleri ABH grubunda T0’dan T2’ye kadar kademeli olarak artmış ancak sadece T2’de istatistiksel olarak anlamlı bir değere ulaşmış ($p = 0,02$). ABH gelişmeyen grupta ise RRI düzeyleri T0-T2 arasındaki tüm ölçümlerde stabil ve normal değerlerde bulunmuş (85). Çalışmamızda idrar NGAL ölçümleri istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Bunun nedeninin çalışma grubumuzun sepsis ve septik şok tanılı hastalardan oluşması olduğunu düşünmekteyiz. Enflamasyona bağlı nötrofillerden ve hasarlanan diğer dokulardan salınan NGAL, değerlerin yalancı pozitif olmasına ve istatistiksel olarak anlamsız çıkmasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde RRI’nin böbrek perfüzyonunu değerlendirmede iyi ve güvenilir bir ölçüt olarak kullanılabileceği saptanmıştır.

Edgar Garcia Cruz ve ark. tarafından yoğun bakımda takipli COVID-19 hastalarında RRI’nin renal hasar ve ölüm oranları üzerindeki etkisi araştırılmış. 65 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiş. 41 hasta (%63) mekanik ventilasyona bağımlı olmuş, 22 hastada (%54) ABH gelişmiş, 8 hasta ise (%12,3) RRT’ye ihtiyaç duymuş ve 23 hasta (%35,4) ex kabul edilmiş. Yoğun bakıma kabulden sonra hastalara vizit sırasında Doppler ultrasonografi ile takip edilmiş. ABH geliştiren hasta grubunda $RRI \geq 0,7$ ölçülmüş ve istatistiksel olarak güçlü anlamlı kabul edilmiş. Ayrıca RRT ihtiyacı olan hastalarda da $RRI \geq 0,7$ ölçülmüş ve istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir. Yüksek RRI oranları mekanik ventilasyona bağlanma ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (86). Hasta grubu SARS-CoV-2 ile enfekte olup yoğun bakımda takip edildiği için bizim hasta grubumuz ile benzerdir. Hastalar inotrop destek alması veya ek hastalık durumuna ayırım yapılmadan çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuçlar bizim hipotezimiz ile uyumlu olup, Doppler ultrasonografinin hipoperfüzyon ve akut hasarı ön görmede güvenilir bir araç olduğunu düşündürmektedir.

Nicolas Lerolle ve ark. tarafından yapılan çalışmada RRI’nin septik şok grubundaki hastalarda ABH’nin erken tanısındaki etkinliği araştırılmıştır. Çalışmaya 35 hasta alınmış olup vazopressör destek tedavisinden 24 saat sonra ölçümler alınmıştır. Vazopressör çeşidinden bağımsız olarak ABH gelişen ve gelişmeyen grup arasında RRI ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. RIFLE kriterlerine göre R grubunda olan hastalarda ortalama değer 0,68 iken diğer gruplarda hasarın şiddetiyle ilişkili olarak artış gözlenmiştir (87). İnotropik, miktar ve ilaç seçimine göre renal kan akımı üzerinde

değişikliklere yol açabilir. Bizim çalışmamızda ise hastalar sepsis ve septik şok olarak iki gruba ayrılmamıştır. Bu nedenle inotrop destek ihtiyacı veya inotrop çeşidi ile ilgili değerlendirme yapılamamıştır. Çalışma sonucunda istatistiksel olarak ROC analizleri yapılarak her gün için RRI değerlerinin güvenlik sınırları belirlenmiştir. RRI'nin yüksek güvenilirliği bulunmuş olup her iki hasta grubunda da kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Chakradhar Venteka ve ark. tarafından yapılan çalışmada sepsis hastalarında trombositopeninin prognoz üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Sepsis veya septik şok tanısı ile yoğun bakıma yatırılan 304 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. $Plt < 150\ 000$ olan hastalar trombositopenik kabul edilmiştir. 145 hastada trombositopeni gelişmiş olup yüksek laktat seviyeleri ve vazopressör ihtiyacında artış gözlenmiştir. RIFLE kriterlerine göre ABH, trombositopenisi olan 145 hastanın 64'ünde gelişirken, trombositopenisi olmayan 159 hastanın 47'sinde gelişmiştir. Trombositopenisi olan hastalarda ABH insidansı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. 28 günlük mortalite trombositopeni ile artsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (88). Bizim çalışmamızda da ardışık 3 gün hemogram parametrelerine bakılmış ve ABH ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Her 3 gün için de trombosit sayısında azalma istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) bulunmuştur. Trombositopeninin ABH tanısı için uyarıcı bir parametre olduğunu ileri sürmekteyiz.

Yeşim Şerife Bayraktar ve ark tarafından yapılan çalışmada yoğun bakımda takipli olan sepsis hastalarında trombositopeni sıklığı ve mortalite araştırılmıştır. Retrospektif olarak yoğun bakımda takipli ve sepsis tanısı olan hastalar taranmış ve 299 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hemogram ve biyokimya parametreleri incelendiğinde hastaların %36,8'inde trombositopeni saptanmıştır. ABH oranı %32,8 olup trombositopeni gelişen hastalarda daha yüksek bulunmuştur (89). Bizim çalışmamızda da 2. ve 3.gün ölçümlerinde trombositlerdeki düşüş anlamlı ve ABH gelişen hasta sayısı bu günlerde daha yüksek olarak saptanmış olup bulgular çalışmamızı destekler niteliktedir.

Sreerang Kana ve ark. tarafından yapılan çalışmada idrar mikroskopisi ve NLR'nin ABH'yi ön görmedeki etkinliği araştırılmıştır. İdrar yolu enfeksiyonu olan 72 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. KDIGO kriterlerine göre 45 hastada ABH gelişmiş, 27 hastada ise gelişmemiştir. Çalışmaya diyaliz alan hastalar dahil edilmemiştir. Hastalardan yatış sırasında hemogram, biyokimya ve idrar örnekleri alınmıştır. Serum ve idrarda KIM-1 çalışılmış ancak anlamlı bulunmamıştır. Steril alınan idrar örnekleri kullanılarak yapılan mikroskopide renal tübüler epitel-granüler döküm skoru hesaplanmış (Renal tübüler epitel dökümü ve granüler döküm sayısından idrar sedimenti skoru hesaplanır ve

prerenal ABH'yi akut tübüler nekrozdan (ATN) ayırt etmek için kullanılır.) ve ABH erken tanısı için faydalı bulunmuştur. Hemogram parametreleri incelenip NLR hesaplanmıştır. ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında NLR için medyan (çeyreklik aralık) 7,2 (4,1-10,8) iken, ABH olmayan grupta 3,2 (2,3-6,1) olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. NLR, idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda ABH erken tanısında bağımsız bir ön görücü parametre olarak bulunmuştur (90). NLR hemogram parametrelerinin kolay ulaşılabilir olması ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle üzerinde durulan bir orandır. Çalışmada tek kan örneği kullanılmış ve hastalar prognoz açısından uzun süreli değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda ise NLR sadece 2. gün anlamlı bulunmuş olup, ABH'yi ön görmede yetersiz bulunmuştur. Sepsis ve septik şok hastalarında meydana gelen sitokin fırtınası sonucu hastalarda nötropeni, lenfopeni veya lenfositoz görülebilir. Malignite, miyelodisplastik sendromlar ve nötropenik ateş gibi durumlar hemogram parametrelerini ve NLR'yi etkileyebilir. Bu nedenle çalışma grubumuzu oluşturan sepsis ve septik şok hastalarında NLR'nin destekleyici bir parametre olmadığını düşünüyoruz.

Şi bu ve ark. tarafında yapılan sepsis ve septik şok hasta grubunda akut böbrek hasarının erken tanısında NLR'nin etkinliği araştırılmıştır. Çalışmaya yoğun bakımda takipli, ilk kez sepsis ve septik şok tanısı alan 222 hasta dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri arasında; hematolojik hastalıkları olanlar, malignite tanısı alanlar, RRT ihtiyacı olan hastalar, HIV ile enfekte ve immünsuprese hastalar, yoğun bakım takibi uzamış ve sekonder enfeksiyon geliştiren hastalar, lenfopeniye neden olan komorbiditesi olan hastalar yer almış. Hastaların 132'sinde ABH gelişmiş, 90'ında ise gelişmemiştir. Her iki grup arasında ABH gelişimi ve prognozu ön görme açısından NLR değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yoğun bakım kabulünde ABH tanısı alan hastalarda, hasar düzeldikçe NLR'nin azaldığı izlenmiştir. Yüksek NLR değerleri ise yoğun bakım yatış süresinin uzaması ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. ancak mortalite oranları ile anlamlı bir ilişki elde edilememiştir (91). Sepsis ve septik şok genellikle ek hastalıkları fazla olan, yaşlı ve immünsuprese hastalarda gözlenir. Yapılan çalışmada dışlanma kriterleri fazla olup, daha izole bir grup üzerinde çalışılmıştır. Bizim hasta grubumuzun heterojen olması sonuçları etkilemektedir. NLR mortaliteyi ön görme tahminlerinde yetersiz olması çalışmamızla uyumludur.

Serkan Uçkun ve ark. tarafından yapılan çalışmada yoğun bakımda takipli, güncel kılavuza göre sepsis tanısı almış ve tedavide kolistin kullanan hastalarda ABH'yi ön görmede NLR değerinin etkinliği araştırılmış. 48 saatten fazla yoğun bakımda kalan ve

kolistin kullanan 48 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastalar RIFLE skoruna göre ABH gelişen ve gelişmeyen olmak üzere 2 gruba ayrılmış. Kolistin öncesi kreatinin değeri bazal değer olarak kabul edilmiş. Hastaların 28'inde renal hasar gelişirken 20'sinde gelişmemiş. Gruplar arasında kolistin tedavisi öncesi ve sonrasında NLR hesaplanmış ve ABH'yi ön görmede destekleyici bulunmamıştır (92). Çalışma gruplarının benzerliği ve sepsis güncel kılavuzuna göre hastaların çalışmaya dahil edilmesi yönünden çalışmamızla benzer olup, destekler niteliktedir. Çalışmamızda farklı olarak hastalar ardışık 3 gün takip edilmiş ancak NLR sadece 2. gün anlamlı sonuç vermiştir. Bu nedenle biz de renal hasarı ön görmede etkili bir parametre olmadığını düşünmekteyiz.

Xicong Li ve ark. tarafından yapılan koroner arter hastalığı (KAH) olan sepsis hastaları retrospektif olarak taranmış ve 28 günlük ölüm oranları ile NLR, PLR ve MLR değerleri arasındaki ilişki araştırılmış. Çalışmaya SOFA puanında ≥ 2 akut artış olan 1175 hasta dahil edilmiş. Çalışmaya hematolojik hastalıkları olan, yoğun bakıma ikinci veya çoklu yatışları olan, KAH tanısı olmayan yatıştan 12 saat önce veya 24 saat sonra sepsis tanısı alan hastalar dahil edilmemiştir. Yoğun bakıma yatıştan 6 saat önce ve yatıştan sonra 24 saat içerisinde alınan kan sonuçları incelenmiş. NLR, PLR ve MLR hesaplanarak hastalar Q1, Q2 ve Q3 olmak üzere 3 gruba ayrılmış (düşük, orta, yüksek). Değerler şu şekilde bulunmuş: NLR ($Q1 < 5.86$, $5.86 \leq Q2 < 12.58$ ve $Q3 \geq 12.58$), MLR ($Q1 < 0.32$, $0.32 \leq Q2 < 0.70$), PLR ($Q1 < 1.90$, $1.90 \leq Q2 < 90.21$ ve $Q3 \geq 90.21$). Hastalarda son olarak 7., 14., 21. ve 28. günlerde mortalite değerlendirilmiş. Q3 grubunda mortalite Q1 grubuna göre ölüm oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (93). Hemogram parametrelerinden türetilen NLR, PLR VE MLR değerleri ile ilgili olumlu çalışmalar olsa da her hasta grubunda kullanılamayıp şiddetli sepsis, hematolojik hastalıkları olan, immünsuprese ve malignite tanılı hasta gruplarında organ hasarı ve mortaliteyi ön görmede yetersiz bulunmuştur. Çalışmamızda da her üç değer de mortaliteyi göstermede anlamsız bulunmuştur. Heterojen ve ileri yaş hasta grubumuzun bulunması, uzun süreli hastanede yatan hastaların çalışmaya dahil edilmesi ve maligniteli hastaların çalışma dışında tutulmamasının sonuçlarımızı etkilediğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada ise sadece sepsis kaynaklı değil, tüm nedenlere bağlı ölüm olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. KAH tanısı olan hastalarda, malign aritmi ve miyokard enfarktüsü gibi durumlar sık gözlenip mortal seyredebilir. İskemi durumunda enflamasyonun artması da yüksek NLR değerleri ile birlikte gözlenir. Çalışmada tüm nedenli ölümler analize dahil edildiği için sonuçlar yanıltıcı olabilir. Hastalar retrospektif olarak tarandığı koroner obstrüksiyon varlığı bilinmemektedir. Ayrıca çalışmada 2008-

2019 yılındaki veriler ve tanı kodları kullanıldığı için başlangıçta sepsis tanısı alan hastalar güncel kılavuza göre sepsis kabul edilmeyebilir.

Piotr s. Liberski ve ark. tarafından yapılan vaka-kontrol çalışmasında yoğun bakımda takipli septik şok hastalarında hemogram parametreleri araştırılmıştır. Çalışma grubu septik şoka bağlı organ yetmezliği geliştiren 61 hastadan ve sepsis dışı nedenlerle yoğun bakımda takipli 77 hastadan oluşmaktadır. Yoğun bakıma yatıştan kısa süre sonra alınan hemogram parametrelerinden değerler hesaplanmıştır. Septik şoku belirlemede NLR değeri güçlü bir destekleyici olarak bulunmuştur. PLR değeri ise sınırdadır ($p=0,07$) anlamlı, MLR ise anlamsız olarak analiz edilmiştir. Çalışma grubunda mortalite %66 iken, kontrol grubunda %32'dir. Çalışma grubunda sağ kalanlar ve ex olanlar arasında değerler sırasıyla NLR için 20,7 (IQR 11,1–34,2) - 19,6 (IQR 10,2–32,8), PLR için 332,4 (IQR 202,0–530,5) - 294,7 (IQR 105,7–495,9), MLR için 1,02 (IQR 0,57–1,65) - 0,71 (0,34–1,18) şeklindedir. Hemogram parametrelerinden üretilen oranların mortaliteyi ön görmede etkili olmadığı bulunmuştur (94). Çalışma sonuçları hipotezimizi destekler niteliktedir. Şiddetli enflamasyon nötrofili, monositoz ve lökositöz görülebildiği gibi lökopeni ve nötropeni de görülebilir. Hemogram oranları bu nedenle güvenilir olmayabilir.

Bai Xaoli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sepsis tanılı hastalarda ABH gelişiminde hemogram parametrelerinin ilişkisi araştırılmış. Sepsis tanısı alan 300 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş. Otoimmün hastalıkları olan, hematolojik malignitesi olan ve immünsuprese (hormon tedavisi alan) hastalar çalışmaya dahil edilmemiş. 133 hastada S-ABH gelişirken 167'sinde renal hasar gelişmemiş. ABH'yi ön görmede N/LP (nötrofil/ lenfosit ve trombosit) PLR ve MLR istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuş (95).

Biao Wang ve ark tarafından yapılan çalışmada yoğun bakımda sepsis ve septik şok tanısı ile takipli hastalarda laktat/albumin oranının MODS gelişimi mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. 54 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup 1. günde 30 (%55,6) hastada, 2. günde ise 26 (%53) hastada MODS gelişmiş. 1. gün ölüm oranı %9 ($n = 5$; MODS grubunda 4 hasta) olarak hesaplanmış. Laktat/albumin oranları MODS gelişen grupta daha yüksek bulunmuş ve gelişmeyen grup ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Mortalite açısından değerlendirildiğinde ise laktat/albumin oranı ex olan hastalarda daha yüksek bulunmuş olup, yaşayan grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (96). Çalışmamızda hasta sayısı daha

yüksek olup analiz sonuçlarında laktat/albumin oranı istatistiksel olarak güçlü anlamlı bulunmuştur.

Xiao, Xiaojia ve ark tarafından yapılan bir çalışmada yoğun bakımda takipli sepsis tanısı alan hastaların LDH/albumin oranı ile 28 ve 90 günlük mortalite ilişkisi araştırılmış. Çalışmaya 5874 hasta dahil edilmiş ve tüm nedenlere bağlı mortalite incelenmiş. Sepsis tanısı Sepsis-3 kriterlerine göre konulmuş olup yatış süresi 24 saatten az olan ve çoklu yoğun bakım yatışı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiş. Veriler hazırlanırken yatıştan sonra alınan örnekler kullanılmış. Hastalar LDH/albumin oranına göre 3 gruba ayrılmış ve gruptaki oran değerleri sırasıyla; 1. grup ($<77,78$), 2. grup ($77,78-137,22$), 3. grup ($>137,22$) şeklindedir. Hastaların 28 ve 90 günlük ölüm oranları ise %26,5 ve %34,3'müş. Yüksek LDH değerlerinde ölüm oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiş (97).

Çalışmamızda bazı kısıtlayıcı durumlar mevcuttu. Çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli olması nedeniyle hasta sayısı kısıtlıydı. Sepsis ve septik şok nedeniyle hastanede takipli hastaların büyük çoğunluğu ileri yaşta olup birden çok ek hastalıkları mevcuttu. Bu nedenle hastalık grubuna göre sınıflandırma yapılamadı. Hemotolojik hastalıkları olan, malignite tanılı ve immün suprese hastalar sepsise yatkın olduğu için çalışma grubumuzun dışında bırakılmadı. Ayrıca yoğun bakımda takipli sepsis ve septik şok hasta grubunda ölüm oranları ve mortalite hızı yüksek olduğu için takip süremiz ancak 3 gün olarak belirlenebildi.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde sepsis ve septik şoka bağlı çoklu organ yetmezliği ilişkili mortalite ve morbidite hala önemli bir sağlık problemidir. Sepsis ve septik şok hastalarında gelişen ABH, kötü prognozla ilişkili olup ölüm oranlarını arttırmaktadır. Bu nedenle erken dönemde ABH'yi saptayarak hastaların çoklu organ yetmezliğine gidişi engellenebilir. Bunun için de daha pratik, kolay uygulanabilir yeni biyokimyasal parametreler ve görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Sepsis ve septik şok ilişkili renal hasarın patogenizinde hipoperfüzyonun da rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle kan akış hızı ve renal vasküler direnç doku beslenmesi ile ilgili bize fikir veren, hasta başı uygulanabilir, non invaziv, pratik ve hızlı bir yol gösterici olan Doppler USG ile RRI ölçümünün ABH'yi ön görmede etkili bir yöntem olabilir.

uNGAL ise günümüzde renal hasarı göstermede güvenilir bir parametre olarak kabul edilmesine rağmen çalışmamızın sonucunda sepsis hastalarında ABH'yi saptamada etkin bulmadık. Ayrıca trombositopeni ABH'yi ön görmede etkin bir parametre olmasına karşın NLR, PLR ve MLR değerleri ek hastalıklardan etkilenebileceği için her hasta grubunda kullanılamayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKÇALAR;

1. Kounatidis D, Vallianou NG, Psallida S, Panagopoulos F, Margellou E, Tsilingiris D, et al. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: Where Are We Now? *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(3).
2. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019;96(5):1083-99.
3. Thomas ME, Blaine C, Dawney A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*. 2015;87(1):62-73.
4. ARIKAN FGÖ. Böbrek Fonsiyonlarının Değerlendirilmesi ve İzlenmesi. *Türkiye Klinikleri Intensive Care-Special Topics*. 2022;8(2):7-10.
5. Ehsan M, Syed MH, Zamzam A, Jahanpour N, Singh KK, Abdin R, Qadura M. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) can potentially predict vascular complications and reliably risk stratify patients with peripheral arterial disease. *Scientific Reports*. 2022;12(1):8312.
6. Otto GP, Hurtado-Oliveros J, Chung HY, Knoll K, Neumann T, Müller HJ, et al. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Primarily Related to Inflammation during Sepsis: A Translational Approach. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124429.
7. Yang H, Chen Y, He J, Li Y, Feng Y. Advances in the diagnosis of early biomarkers for acute kidney injury: a literature review. *BMC Nephrol*. 2025;26(1):115.
8. Spatola L, Andrulli S. Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up. *J Ultrasound*. 2016;19(4):243-50.
9. Geraci G, Ferrara P, La Via L, Sorce A, Calabrese V, Cuttone G, et al. Renal Resistive Index from Renal Hemodynamics to Cardiovascular Risk: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Implications. *Diseases*. 2025;13(6).
10. Agnello L, Giglio RV, Bivona G, Scazzone C, Gambino CM, Iacona A, et al. The Value of a Complete Blood Count (CBC) for Sepsis Diagnosis and Prognosis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(10).
11. Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(21):5376.
12. Agnello L, Giglio RV, Bivona G, Scazzone C, Gambino C, Iacona A, et al. The Value of a Complete Blood Count (CBC) for Sepsis Diagnosis and Prognosis. *Diagnostics*. 2021;11:1881.
13. TÖK G, ERSOY NEO. Sepsis Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Intensive Care-Special Topics*. 2021;7(1):1-4.
14. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*. 2003;31(4):1250-6.
15. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.
16. MOÇİN ÖY. Sepsis Tanı ve Kliniği. *Türkiye Klinikleri Intensive Care-Special Topics*. 2021;7(1):25-30.
17. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-247.
18. Koçak Tufan Z, Kayaaslan B, Mer M. COVID-19 and Sepsis. *Turk J Med Sci*. 2021;51(Si-1):3301-11.

19. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11.
20. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA, Angus DC. Infection Rate and Acute Organ Dysfunction Risk as Explanations for Racial Differences in Severe Sepsis. *JAMA*. 2010;303(24):2495-503.
21. Gopalan PD. Pathophysiology of sepsis. *Southern African Journal of Anaesthesia & Analgesia*. 2022;28:S23-S9.
22. EDİBOĞLU Ö, ŞENEL E. Sepsis Patogenezi. *Turkiye Klinikleri Intensive Care-Special Topics*. 2021;7(1):5-9.
23. Joffe J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):361-70.
24. Iba T, Umemura Y, Wada H, Levy JH. Roles of Coagulation Abnormalities and Microthrombosis in Sepsis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Archives of Medical Research*. 2021;52(8):788-97.
25. HALAÇLI B. Sepsis İmmünolojisi. *Turkiye Klinikleri Intensive Care-Special Topics*. 2021;7(1):10-4.
26. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):862-74.
27. Pan S, Lv Z, Wang R, Shu H, Yuan S, Yu Y, Shang Y. Sepsis-Induced Brain Dysfunction: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:1328729.
28. ATÇEKEN G, ÖCAL S. Sepsis ve Akciğerler. *Turkiye Klinikleri Intensive Care-Special Topics*. 2021;7(1):50-5.
29. BİLİR Y, AKBUDAK İH. Sepsis ve Kalp. *Turkiye Klinikleri Intensive Care-Special Topics*. 2021;7(1):47-9.
30. Caraballo C, Jaimes F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *Yale J Biol Med*. 2019;92(4):629-40.
31. Williams B, Zou L, Pittet JF, Chao W. Sepsis-Induced Coagulopathy: A Comprehensive Narrative Review of Pathophysiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management Strategies. *Anesth Analg*. 2024;138(4):696-711.
32. Kuwabara S, Goggins E, Okusa MD. The Pathophysiology of Sepsis-Associated AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(7):1050-69.
33. HANCI P. Sepsis Tedavisi. *Turkiye Klinikleri Intensive Care-Special Topics*. 2021;7(1):31-8.
34. Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, Calandra T, Daneman N, DeWaele J, et al. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit Care*. 2021;25(1):307.
35. Zou H, Yi F, Wang Q. Efficacy and safety of glucocorticoid in the treatment of sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2023;46(7):2912-4.
36. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7).
37. Wang Z, Zhang W, Chen L, Lu X, Tu Y. Lymphopenia in sepsis: a narrative review. *Crit Care*. 2024;28(1):315.
38. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, Chiuțu LC, Tomescu P, Geormăneanu C, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)—A Useful Tool for the Prognosis of Sepsis in the ICU. *Biomedicines*. 2022;10(1):75.
39. Chung H, Lee JH, Jo YH, Hwang JE, Kim J. Circulating Monocyte Counts and its Impact on Outcomes in Patients With Severe Sepsis Including Septic Shock. *Shock*. 2019;51(4):423-9.
40. BÜYÜKKOÇAK Ü. Sepsis ve Koagülasyon Bozuklukları. *Turkiye Klinikleri Intensive Care-Special Topics*. 2023;9(3):54-62.

41. Wang G, Mivefroshan A, Yaghoobpoor S, Khanzadeh S, Siri G, Rahmani F, Aleseidi S. Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio in Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2022;2022:9056363.
42. Moinuddin Z, Dhanda R. Anatomy of the kidney and ureter. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2015;16(6):247-52.
43. GÜLMEZ DD. Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Intensive Care-Special Topics.* 2022;8(2):1-6.
44. Bazira PJ. Anatomy of the kidney and ureter. *Surgery (Oxford).* 2022;40(8):481-8.
45. Pollak MR, Quaggin SE, Hoenig MP, Dworkin LD. The glomerulus: the sphere of influence. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(8):1461-9.
46. Walsh SB, Unwin RJ. Renal tubular disorders. *Clin Med (Lond).* 2012;12(5):476-9.
47. Lescay HA, Jiang J, Leslie SW, Tuma F. *Anatomy, Abdomen and Pelvis Ureter.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
48. Chade AR. Renal vascular structure and rarefaction. *Compr Physiol.* 2013;3(2):817-31.
49. Liu M, Agreda P, Crow M, Racusen L, Rabb H, editors. Effects of delayed rapamycin treatment on renal fibrosis and inflammation in experimental ischemia reperfusion injury. *Transplantation proceedings;* 2009: Elsevier.
50. Ogoburo I, Tuma F. *Physiology, Renal.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
51. ÖZCAN AA. Elektrolit Denge Bozuklukları. *Türkiye Klinikleri Intensive Care-Special Topics.* 2022;8(2):17-26.
52. TURAN D. Metabolik Asidoz ve Alkaloz. *Türkiye Klinikleri Intensive Care-Special Topics.* 2022;8(2):11-6.
53. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
Copyright © 2000-2025, MDText.com, Inc.; 2000.
54. Schoener B, Borger J. Erythropoietin Stimulating Agents. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
55. John A, Pasha T. Laboratory tests of renal function. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2024;25(5):303-7.
56. Büget Mİ, Özkilitçi E, Küçükgergin C, Seçkin Ş, Küçükay S, Yenigün Y, et al. Akut Böbrek Yetmezliğinde Erken Tanı: Nötrofil Gelatinoz İlişkili Lipokain (NGAL), Kidney İnjury Molekül-1 (KİM-1), ve İnterlokın-18 (İL-18), Sistatin-C. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care / Türk Yogun Bakım Dernegi Dergisi.* 2014;12(3):94-100.
57. Bilgili B, Haliloğlu M, Cinel İ. Sepsis ve Akut Böbrek Hasari. *Turkish Journal of Anesthesia & Reanimation.* 2014;42(6):294-301.
58. Wani N, Pasha T. Laboratory tests of renal function. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2021;22(7):393-7.
59. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(13):10470.
60. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int J Mol Sci.* 2023;24(13).
61. Baldridge IC. *Kidney disorders.* Salem Press Encyclopedia of Health: Salem Press; 2024.

62. Rydén L, Hertzberg D, Sartipy U, Holzmann M. [Acute kidney injury is a common and serious condition. The clinical significance is great and probably underestimated]. *Lakartidningen*. 2016;113.
63. KARAYEL A, YANATMA S. Akut ve Kronik Böbrek Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Intensive Care-Special Topics*. 2022;8(2):27-38.
64. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J*. 2013;6(1):8-14.
65. Levi TM, de Souza SP, de Magalhães JG, de Carvalho MS, Cunha AL, Dantas JG, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(4):290-6.
66. Wang D, Sun T, Liu Z. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Intensive Care Research*. 2023;3(4):251-8.
67. ALTINTAŞ ND. Sepsis ve Böbrekler. *Türkiye Klinikleri Intensive Care-Special Topics*. 2021;7(1):56-61.
68. Pais T, Jorge S, Lopes JA. Acute Kidney Injury in Sepsis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11).
69. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(17):1583-93.
70. Post EH, Kellum JA, Bellomo R, Vincent JL. Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation. *Kidney Int*. 2017;91(1):45-60.
71. Oglat AA, Matjafri MZ, Suardi N, Oqlat MA, Abdelrahman MA, Oqlat AA. A Review of Medical Doppler Ultrasonography of Blood Flow in General and Especially in Common Carotid Artery. *J Med Ultrasound*. 2018;26(1):3-13.
72. Shah A, Irshad A. Sonography doppler flow imaging instrumentation. 2022.
73. Odak M, De Jesus O. Vascular technology color flow imaging. 2020.
74. Singla RK, Kadatz M, Rohling R, Nguan C. Kidney Ultrasound for Nephrologists: A Review. *Kidney Med*. 2022;4(6):100464.
75. Lilly CM, Irwin RS, Boyle WA, Kelly WF. *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine: eBook without Multimedia*: Lippincott Williams & Wilkins; 2023.
76. Le Dorze M, Bouglé A, Deruddre S, Duranteau J. Renal Doppler Ultrasound: A New Tool to Assess Renal Perfusion in Critical Illness. *Shock*. 2012;37(4):360-5.
77. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2015;35(1):2-11.
78. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *The Lancet*. 2005;365(9466):1231-8.
79. Devarajan P. NGAL for the detection of acute kidney injury in the emergency room. *Biomark Med*. 2014;8(2):217-9.
80. Liu P, Cai X, Zhang Y, Li Y, Liu L. The clinical application of ultrasound for acute kidney injury during sepsis-from macroscopic to microscopic renal perfusion perspectives. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2023;49(9):2017-24.
81. Spatola L, Andrulli S. Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up. *Journal of Ultrasound*. 2016;19(4):243-50.
82. Törnblom S, Nisula S, Petäjä L, Vaara ST, Haapio M, Pesonen E, Pettilä V. Urine NGAL as a biomarker for septic AKI: a critical appraisal of clinical utility-data from the observational FINNAKI study. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):51.
83. Tan D, Zhao L, Peng W, Wu FH, Zhang GB, Yang B, Huo WQ. Value of urine IL-8, NGAL and KIM-1 for the early diagnosis of acute kidney injury in patients with ureteroscopic lithotripsy related urosepsis. *Chin J Traumatol*. 2022;25(1):27-31.

84. 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*. 2024;19(4):971-81.
85. Brogi E, Rago R, Forfori F. Evaluation of Renal Function with Urinary NGAL and Doppler Ultrasonography in ICU Patients: A 1-Year Observational Pilot Study. *Pathophysiology*. 2024;31(2):190-6.
86. Cruz EG, Broca Garcia BE, Sandoval DM, Gopar-Nieto R, Gonzalez Ruiz FJ, Gallardo LD, et al. Renal Resistive Index as a Predictor of Acute Kidney Injury and Mortality in COVID-19 Critically Ill Patients. *Blood Purif*. 2022;51(4):309-16.
87. Lerolle N, Guérot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl JL, Fagon JY. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med*. 2006;32(10):1553-9.
88. Venkata C, Kashyap R, Farmer JC, Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *Journal of intensive care*. 2013;1(1):9.
89. Bayraktar YŞ, Açıkgöz A, Eyiöl H, Bayram HHs, Kara İ, Duman A, Çelik J. The Incidence of Thrombocytopenia and Its Association with Mortality in Patients with Sepsis Followed in Intensive Care Unit. *Eurasian journal of emergency medicine*. 2023.
90. Kana S, Nachiappa Ganesh R, Surendran D, Kulkarni RG, Bobbili RK, Jeby JO. Urine microscopy and neutrophil-lymphocyte ratio are early predictors of acute kidney injury in patients with urinary tract infection. *Asian J Urol*. 2021;8(2):220-6.
91. Bu X, Zhang L, Chen P, Wu X. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio to acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: A retrospective study. *International Immunopharmacology*. 2019;70:372-7.
92. Uçkun S, Saruhan F. Predictive value of neutrophil/lymphocyte ratio for developing acute renal failure in patients with sepsis using colistin in intensive care units. *Istanbul Medical Journal*. 2023.
93. Li X, Chen Y, Yuan Q, Zhou H, Lu L, Guo R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio associated with 28-day all-cause mortality in septic patients with coronary artery disease: a retrospective analysis of MIMIC-IV database. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):749.
94. Liberski PS, Szewczyk M, Krzych ŁJ. Haemogram-Derived Indices for Screening and Prognostication in Critically Ill Septic Shock Patients: A Case-Control Study. *Diagnostics*. 2020;10(9):638.
95. Xiaoli B, Qi A, Tingting C, Caihua L. Prognostic value of peripheral blood inflammatory index in sepsis associated with acute kidney injury. *J Clin Emerg*. 2024;25(2):62-8.
96. Wang B, Chen G, Cao Y, Xue J, Li J, Wu Y. Correlation of lactate/albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock. *Journal of Critical Care*. 2015;30(2):271-5.
97. Xiao X, Wu J-J, Liu Y, Suo Z, Zhang H, Xu H-B. Increased lactate dehydrogenase to albumin ratio is associated with short-term mortality in septic ICU patients: A retrospective cohort study. *Medicine*. 2024;103(52):e40854.