



Tıp Fakültesi

**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SEPSİS İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK HASARINI ÖNGÖRMEDE
SIRS VE QSOFA KRİTERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. ÖZLEM ALKAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. İZZET HAKKI ARIKAN

İSTANBUL

2019



Tıp Fakültesi

**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SEPSİS İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK HASARINI ÖNGÖRMEDE
SIRS VE QSOFA KRİTERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. ÖZLEM ALKAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. İZZET HAKKI ARIKAN

İSTANBUL

2019

i

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

ÖZLEM ALKAN

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında benden desteğini esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim ve keyifle çalıştığım değerli hocam Prof. Dr. İzzet Hakkı Arıkan' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığımız boyunca bizlere yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli ve anabilim dalı eski başkanımız Prof. Dr. İshak Çetin Özener hocalarım başta olmak üzere isimlerini yazamadığım tüm değerli hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince ve uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm uzman ağabey ve ablalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık süreci boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, her zaman özveriyle çalışan intörn doktor arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bana her zaman destek olan ve bugünlere getiren değerli annem Habibe Çakal ve babam Ahmet Çakal'a her zaman yanımda olan kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Tanıştığımızdan beri her zaman desteğiyle yanımda olan ve bana güvenen eşim Mücahid Alkan'a ve hayatıma kattığı tüm güzellikler için biricik oğlum İbrahim'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özlem Alkan

2019

İÇİNDEKİLER

BEYAN	ii
ÖNSÖZ	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	xii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiv
ÖZET	xv
ABSTRACT	xvii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sepsis	4
2.1.1. Etiyoloji.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji ve insidans	5
2.1.3. Sepsis ile ilişkili risk faktörleri	6
2.1.4. Tanımlar ve tanı kriterleri	7
2.1.5. Patogenez ve çoklu organ yetmezlik sendromu	12
2.1.5.1. Kardiyovasküler sistem.....	15
2.1.5.2. Solunum sistemi.....	15
2.1.5.3. Gastrointestinal sistem	16

2.1.5.4. Renal sistem	16
2.1.5.5. Sinir sistemi.....	17
2.1.6. Sepsiste tedavi prensipleri.....	17
2.2. Akut Böbrek Hasarı	21
2.2.1. Böbreklerin temel fonksiyonları	21
2.2.2. Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) (GFR) hesaplanması	22
2.2.3. Tanımlar ve sınıflama	23
2.2.4. Epidemiyoloji.....	27
2.2.5. Akut böbrek hasarının tipleri	28
2.2.5.1. Prerenal azotemi.....	29
2.2.5.2. Renal parankimal hastalık.....	29
2.3. Sepsis ve ABH	30
2.3.1. Sepsis ve ABH arasındaki iki yönlü ilişki	31
2.3.2. Sepsis ilişkili ABH'nın patogenezi.....	32
2.3.3. Sepsis ilişkili ABH'nın erken tanısında yeni biyobelirteçler.....	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
3.1. Hasta Seçimi	38
3.2. Veri Toplama Yöntemi	39
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	40

4. BULGULAR.....	41
4.1. Demografik Veriler.....	41
4.2. Başvuruda ve/veya Takipte ABH gelişen Hastaların Verileri	44
4.3. Başvuruda Böbrek Hasarı Olmayıp Takipte ABH Gelişen Hastaların verileri	50
4.4. Mortalite Verileri	55
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKÇA.....	67
8. EKLER.....	75

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABH: Akut böbrek hasarı

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

ACCP: American Collage of Chest Physicians: Amerikan Göğüs Hekimleri Derneği

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative: Akut Diyaliz Kalite Girişimi

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu)

AKIN: Acute Kidney Injury Network: Akut böbrek hasarı ağı

Alb: Albumin

ALI: Acute Lung Injury: Akut akciğer hasarı

ALT: Alanin Aminotransferaz

AOR: Adjusted odds ratio

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ARDS: Acute Respiratuar Disstress Syndrome

ASN: American Society of Nephrology

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATN: Akut tübüler nekroz

ATP: Adenozin trifosfat

ATS: American Thoracic Society: Amerika Torax Topluluğu

BK: WBC: Beyaz küre sayısı

BUN: Blood urea nitrogen: kan üre nitrojeni

Ca: Kalsiyum

CRP: C-Reaktif Protein

CKD: KBH: Chronic Kidney Disease: Kronik böbrek hastalığı

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

DIC: Disemine intravasküler kuagülasyon

EAA: Eğrinin altında kalan alan

ESICM: The European Society of Intensive Care Medicine: Avrupa Yoğun Bakım
Topluluğu

ESRD: End stage renal disease: son dönem böbrek hastalığı

FiO2: Fraksiyone inspiratuvar oksijen

GA: Güven aralığı

GFH: Glomerüler Fİltrasyon Hızı

GH: Büyüme hormonu

GİS: Gastrointestinal sistem

HCO₃: Bikarbonat

Hgb: Hemoglobin

IL: interlökin

INOS: Endojen Nitrik oksit sentezi

INR: International Normalized Ratio

ISN: International Society of Nephrology: Uluslararası Nefroloji Topluluğu

İv: intravenöz

KAH: Koroner arter hastalığı

kD: kilo dalton

KDIGO: Kidney disease/improving global outcomes (Böbrek hastalıkları küresel sonuçları iyileştirme)

KIM-1: Kidney injury molecule tip-1 (böbrek hasar molekülü-1)

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LDH: Laktat dehidrogenaz

LPS: Lipopolisakkarit

L-FABP: Liver fatty acid binding protein (KC yağ asidi bağlayan protein)

MAMPS: Mikrobiyal ilişkili moleküler patern

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study

MIF: Migrasyon inhibitör faktör

MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrome (Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu)

Na: Sodyum

Neu: Nötrofil sayısı

NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin

NKF: National Kidney Foundation: Ulusal Böbrek Vakfı

NO: Nitrik oksit

NSAİİ: Nonsteroid anti-inflamatuar ilaç

O2: Oksijen

OAB: ortalama arteriyel basınç

P: Fosfor

PaCO2: Parsiyel karbondioksit basıncı

PAF: Proteaz aktive edici faktör

PAMPS: Patojen ilişkili moleküler patern

PaO2: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

Pct: Prokalsitonin

PLT: platelet: Trombosit

PPI: Proton pompa inhibitörü

qSOFA: Quick Sequential-Sepsis Related Organ Failure Assesment: Hızlı Tekrarlanan- Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

RIFLE: Risc, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease

RRT: Renal replasman tedavisi

SCCM: Society of Critical Care Medicine: Kritik Bakım Topluluğu

SCr: Serum kreatinin

SD: standart sapma

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

SIS: Surgical Infection Society: Cerrahi Enfeksiyon Topluluğu

SIRS: Systemic İnflammatory Response Syndrome: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SKB: sistolik kan basıncı

SOFA: Sequential-Sepsis Related Organ Failure Assesment: Tekrarlanan-Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

SSS: Santral sinir sistemi

sTNFR: çözümlü tümör nekrozis faktör reseptörü

SVO: Serebro vasküler olay

TLRs: Toll-like reseptörleri

TNF: Tümör nekroz faktörü

VAP: Ventilator ilişkili pnömoni

VTE: Venöz tromboemboli

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: SIRS kriterleri

Tablo-2: Sepsis tanı kriterleri

Tablo-3: Ağır sepsis tanı kriterleri

Tablo-4: Tekrarlanan-Sepsis ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme (Sequential- Sepsis related Organ Failure Assesment) (SOFA) Skoru

Tablo-5: Hızlı Tekrarlanan- Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme (Quick Sequential-Sepsis Related Organ Failure Assesment) (qSOFA) kriterleri

Tablo-6: Sepsis sağkalım komitesi 2018 1. Saat hedefleri

Tablo-7: Böbreğin temel fonksiyonları

Tablo-8: RIFLE Kriterleri

Tablo-9: AKIN tanı kriterleri

Tablo-10: AKIN Evreleme kriterleri (48 saat içinde)

Tablo-11: KDIGO Rehberine göre ABH tanı kriterleri

Tablo-12: KDIGO Rehberine göre ABH evreleri

Tablo-13: Hastaların demografik özellikleri

Tablo-14: Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Tablo-15: Hastaların Enfeksiyon odakları

Tablo-16: Demografik özellikler ile ABH ilişkisi

Tablo-17: Hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin ABH ile ilişkisi

Tablo-18: Enfeksiyon odakları ile ABH arasındaki ilişki

Tablo-19: Çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları

Tablo-20: Takipte ABH gelişen hastaların demografik özellikleri

Tablo-21: Takipte ABH gelişen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Tablo-22: Çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları

Tablo-23: Demografik özellikler ile mortalite ilişkisi

Tablo-24: Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile mortalite arasındaki ilişki

Tablo-25: Çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Sepsiste Çoklu Organ Yetmezliği Patogenezi

Şekil-2: RIFLE kriterlerinin şematik gösterimi

Şekil-3: ABH, akut böbrek hastalıkları ve KBH arasındaki ilişki

Şekil-4: ABH sebepleri

Şekil-5: Sepsis ve sepsis ilişkili ABH patofizyolojisinde anahtar patojenik yollar

Şekil-6: QSOFA skoru ve ABH arasındaki ilişki

Şekil-7: QSOFA skoru ile takipte ABH gelişimi arasındaki ilişki

Şekil-8: ABH evreleri ve mortalite arasındaki ilişki

Şekil-9: QSOFA skoru ile mortalite arasındaki ilişki

ÖZET

Giriş ve Amaç: Sepsis, enfeksiyon kliniğine sekonder gelişen ve hayatı tehdit eden akut organ disfonksiyonuna yol açabilen bozulmuş konakçı yanıtıdır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sepsis sıklığının giderek arttığını göstermektedir ve bu nedenle bir halk sağlığı sorunudur. Akut böbrek hasarı (ABH), sepsis gibi kritik hastalıklara sıklıkla eşlik etmektedir ve hastanede yatış süresinde uzama, yoğun bakım gereksinimi, morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilidir. Sepsisin yol açtığı ABH'nın mekanizması tam olarak bilinmese de farklı bir patogenezi olduğu ve farklı bir yaklaşım gerektirdiği düşünülmektedir ve bu nedenle çalışmaların odak noktası olmuştur. Çalışmamızla acil servise başvuran enfeksiyon şüpheli hastalarda SIRS ve qSOFA kriterlerini karşılaştırarak sepsis ilişkili akut böbrek hasarını öngörmede hangisinin daha değerli olduğunu tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Marmara Üniversitesi Hastanesi Acil Servise başvuran sepsis ön tanımlı 120 hastanın başvuru anında SIRS ve qSOFA skoru hesaplandı. Yaş, cinsiyet ve eşlik eden hastalıkları kaydedildi. Başvuru anındaki ve takipteki laboratuvar değerleri kaydedilerek istatistiksel analizlerle ABH gelişimi ile ilişkili faktörler araştırıldı.

Bulgular: Çalışmada değerlendirilen hastaların %60,8'i (n=73) erkek, %39,2'si (n=47) kadındı. Yaş medyan değeri 66 (18-89) yıldır. Hastaların %96,6'sı (n=116) SIRS kriterlerini, %54,2'si (n=65) qSOFA kriterlerini, %51,7'si ise (n=62) hem SIRS hem de qSOFA kriterlerini karşılamaktaydı. Hastaların %62,5'inde (n= 75) başvuruda ve/veya takipte ABH saptandı. AKIN evrelemesine göre 40 (%53,3) hastada evre 1, 19 (%25,3) hastada evre 2 ve 16 (%21,4) hastada evre 3 ABH gelişti. SIRS kriterleri ile ABH gelişimi arasında ilişki bulunmadı. Ancak qSOFA kriterlerinden 3 puan alan

hastaların hepsinde ABH geliştiği görüldü. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre de yaş, bilinç bozukluğu ve prokalsitonin ile ABH gelişimi arasında ilişki saptandı.

Sonuç: ABH, sepsise sıklıkla eşlik etmektedir ve sepsis ilişkili ABH klinik sonuçlarda kötüleşme ile ilişkilidir, erken tanısı ve tedavisi önemlidir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, qSOFA skoru 3 olan hastalarda ABH riski artarken, SIRS kriterleri ile böyle bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: sepsis, SIRS, qSOFA, sepsis ilişkili ABH,

ABSTRACT

Background and aim: Sepsis is life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Epidemiological studies have shown that the incidence of sepsis is increasing and therefore it is a public health problem. AKI is often associated with critical illnesses such as sepsis, and is associated with prolonged hospital stay, need for intensive care, increased morbidity and mortality. Although the mechanism of sepsis-induced AKI is not fully understood, it is thought that it has a different pathogenesis and requires a different approach and therefore it has been the focus of the studies. The aim of this study was to compare the criteria of SIRS and qSOFA in patients with suspected infection to determine which is more valuable in predicting sepsis associated AKI.

Methods and Materials: SIRS and qSOFA scores of 120 patients with sepsis who were admitted to the Emergency Department of Marmara University Hospital were calculated at the time of admission. Age, gender and chronic diseases were recorded. The laboratory values at the time of admission and follow-up were recorded and the factors associated with the development of AKI were investigated by statistical analysis.

Results: Of the patients evaluated in the study, 60.8% (n = 73) were male and 39.2% (n = 47) were female. The median age was 66 (18-89) years. About 96% (n = 116) of the patients met the SIRS criteria, 54.2% (n = 65) met the qSOFA criteria, and 51.7% (n = 62) met both the SIRS and qSOFA criteria. AKI was found in 62.5% (n = 75) of the patients. According to AKIN staging, 40 (53.3%) patients had stage 1, 19 (25.3%) patients had stage 2 and 16 (21.4%) patients had stage 3 AKI. There was no correlation between SIRS criteria and development of AKI. However, all patients who received 3 points from qSOFA criteria developed AKI. According to the results of multivariate

analysis, age, abnormal mental status and procalcitonin were associated with development of AKI.

Conclusion: Sepsis-associated AKI is related with deterioration in clinical outcomes, early diagnosis and treatment is important. According to our results, the risk of AKI is higher in patients with qSOFA score 3 but not SIRS criteria.

Key Words: sepsis, SIRS, qSOFA, sepsis associated AKI

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Her yıl 20 milyondan fazla sepsis vakası görülmektedir ve yaklaşık 5 milyonu ölümlle sonuçlanmaktadır (1). Sepsis sıklığı giderek artan, global bir halk sağlığı sorunudur (1-3). Sepsis, enfeksiyon kliniğine sekonder gelişen bir sendromdur ve tanısını kolay ve doğru koyduracak altın standart tanı testi yoktur (4).

SIRS “*Systemic inflammatory response syndrome*” kriterleri 1991 yılında tanımlanmıştır: 1. *vücut sıcaklığı* $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$, 2. *Kalp hızı* $>90/\text{dk}$, 3. *Solunum sayısı* $>20/\text{dk}$ veya *PaCO₂* $<32\text{ mm Hg}$, 4. *Beyaz küre sayısı* $>12\ 000$ veya $<4\ 000$ veya $>\%10$ bant formasyonunda olması. Enfeksiyon şüphesi varlığında iki ve daha fazla SIRS kriterinin varlığı sepsis olarak tanımlanmıştır (5). SIRS kriterleri uzun süre kullanılmıştır ancak sonrasında yapılan pek çok araştırmada SIRS kriterlerinin sepsis patofizyolojisini yeterince açıklayamaması, hastalığın ağırlık derecesini ve prognozunu belirlemede yetersiz olması, spesifitesinin yeterli olmaması gibi sebeplerden dolayı 2012 yılında yapılan “*Surviving Sepsis Campaign*” (sepsis sağkalım kampanyası) toplantısında sepsis tanımından çıkarılması gerektiği öngörülmüştür (6).

Şubat 2016’da Sepsis-3 Task Force grubu enfeksiyon şüphesi olan hastalarda “*Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment*” (SOFA) skorunda iki puanlık artışın sepsis için kriter olarak kullanımını önermiştir. SOFA skorunun bilirubin, kreatinin, trombosit sayısı gibi laboratuvar değerlerini gerektirmesi ve bu değerlerin her zaman rutin olarak ölçülmemesi nedeniyle yoğun bakım üniteleri (YBÜ) dışında kullanılmak üzere solunum sayısı, sistolik kan basıncı ve bilinç durumu ile değerlendirilen “*Quick Sequential-Sepsis Related Organ Failure Assessement*” (qSOFA) skoru önerilmiştir (4).

Literatürde birçok çalışmada SOFA, qSOFA ve SIRS kriterleri sepsis ve ilişkili mortalite prediksyonu açısından karşılaştırılmıştır. YBÜ’deki hastalarda SOFA skorunun üstün olduğu görülmüştür, ancak SOFA skorunun YBÜ dışında kullanımı

kısıtlıdır (7, 8). Acil servise başvuran ve enfeksiyon şüphesi olan hastalarda mortalite prediksyonunda qSOFA ve SIRS kriterlerinin karşılaştırıldığı bir metaanalizde qSOFA skoru daha spesifik ancak SIRS skoru daha sensitif bulunmuştur (9).

Sepsis hastalarında mortalite verileri incelendiğinde çeşitli çalışmalarda farklı oranlar verilmekle beraber sepsis için %17 ciddi sepsis ve septik şok içinse %26 mortalite riski vardır ve çoklu organ yetmezliği mortalite riskini arttırmaktadır (1, 10). ABH, sepsis gibi kritik hastalıklara sıklıkla eşlik eden ve hastanede yatış süresinde uzama, yoğun bakım gereksinimi, morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili bir komplikasyondur (11-13). Ciddi sepsis ve septik şoku olan hastaların yaklaşık %50'sinde ABH görülmektedir. Sepsis hastanede yatan ve özellikle YBÜ'de takip edilen hastalarda ABH'nın önemli bir nedenidir (14).

“*Acute Kidney Injury Network*” (Akut Böbrek Hasarı Ağı; AKIN) grubu ABH tanı kriterlerini son 48 saat içinde gelişen; serum kreatinin değerinde ≥ 0.3 mg/ dl artış görülmesi ve/veya serum kreatinin değerinde \geq %50 (bazal kreatinin değerinden 1,5 kat) artış olması, ve/veya idrar çıkışında azalma (son ≥ 6 saatte ≤ 0.5 ml / kg /saat idrar çıkışı) olması olarak tanımlamıştır (15).

Sepsisin yol açtığı ABH'nın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Daha önceden iskeminin neden olduğu hemodinamik bir hastalık olarak kabul edilirken; son araştırmalar böbrekteki hemodinamik değişikliklerin, endotel disfonksiyonu, böbrek parankimine inflamatuvar hücre infiltrasyonu, intraglomerüler tromboz, tübüllerin nekrotik hücreler ve atıklar tarafından tıkanmasının da patogeneizde rol aldığını göstermiştir (13, 16-25).

Sepsis kökenli olmayan ABH ile karşılaştırıldığında, sepsis ilişkili ABH'nın farklı bir patogenezi olduğu ve farklı bir yaklaşım gerektirdiği düşünülmektedir. Bu nedenle sepsis ilişkili ABH'yı diğer ABH etiyolojilerinden ayırt etmek önemlidir (13, 16-25).

ABH, serum kreatinin değerindeki küçük değişiklikler ve/veya idrar çıkışındaki akut azalmalarla teşhis edilebilir. Ancak sepsis ilişkili ABH tanısında serum kreatinin yüksekliğinin beklenmesi tanı koymada ve tedavide gecikmelere neden olabilir. Sepsis

ilişkili ABH'nın tanısında gecikme; daha ileri evre ABH gelişimi, renal replasman tedavisi gereksinimi ve uzun dönemde daha fazla kronik böbrek hastalığı gelişimi gibi klinik sonuçlarda kötüleşme ile ilişkilidir (19, 20).

Günümüzde sepsis ilişkili ABH'yı daha erken evrede tanımak ve klinik sonuçları iyileştirmek için skorlama sistemleri ve yeni biyobelirteçler geliştirme üzerine artan bir beklenti vardır. Bu konuda yapılmış ve yapılmakta olan çalışmalar mevcuttur. Ancak bu biyobelirteçlerin ABH'yı yönetmede pratikte nasıl kullanılabileceğine dair bilgiler sınırlıdır (19, 26-30).

Bu çalışmadaki amacımız Marmara Üniversitesi Acil Servisine başvuran sepsis ön tanılı 120 hastanın başvurusunda hesaplanan SIRS ve qSOFA skorlarını karşılaştırarak sepsis ilişkili ABH'yı öngörmeye hangisinin daha değerli olduğunu ve sepsis ilişkili ABH'yı öngördürebilecek diğer faktörleri tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

Sepsis milyonlarca insanı etkileyen global bir halk sağlığı sorunudur (1). Mortalitesi ve morbiditesi yüksektir, 1990'lı yıllardan beri klinik araştırmaların ve konsensus toplantılarının odak noktası olmuştur. Son yıllarda sepsis ile ilgili giderek artan bilgiler eşliğinde terminoloji ve tanımlamalar netleştirilmeye çalışılmıştır (4, 31, 32).

2.1.1. Etiyoloji

Sepsis hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ortaya çıkabilir. Bu enfeksiyonlardan en yaygın pnömonidir ve vakaların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Diğer yaygın görünen enfeksiyonlar intraabdominal ve genitoüriner sistem enfeksiyonlarıdır. Kan kültürleri tipik olarak vakaların sadece üçte birinde pozitifdir, birçok vakada ise tüm bölgelerden alınan kültürler negatiftir. Staphylococcus aureus ve Streptococcus pneumoniae en yaygın gram-pozitif izolatlardır. Escherichia coli, Klebsiella türleri ve Pseudomonas aeruginosa en yaygın gram-negatif izolatlardır (33). Son yıllarda, gram-pozitif enfeksiyonlar gram-negatif enfeksiyonlardan daha sık rapor edilse de 75 ülkeden 14 000 hasta ile yapılan yaygınlık çalışmasında, kültür pozitif izolatların % 62'sinin gram negatif bakteri, % 47'sinin gram pozitif bakteri ve % 19'unun mantar olduğunu tespit etmiştir (34).

2.1.2. Epidemiyoloji ve insidans

Sepsis ve septik şok insidansı hangi veri kaynaklarının çalışıldığına, akut organ disfonksiyonu ve enfeksiyonunun nasıl tanımlandığına bağlıdır. Veriler prospektif kohortların vaka tanımlamalarından ve büyük elektronik sağlık kayıtlarından elde edilmektedir. Organ disfonksiyonu genellikle destek tedavisi gereksinimi ile tanımlanır, bu durumda, epidemiyolojik çalışmalarda gerçek insidanstan ziyade “tedavi edilmiş” vakalar sayılmaktadır (33).

Her yıl yirmi milyondan fazla sepsis vakası görülmektedir ve bunların yaklaşık dörtte biri ölümlle sonuçlanmaktadır (1). Amerika Birleşik devletleri’nde (ABD) sepsis insidansı 100 000 kişide 535 olarak tahmin edilmektedir (35). Düşük ve orta gelirli ülkelerde sepsis insidansı ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Gelişmekte olan ülkelerde de sepsis insidansının giderek arttığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir (1-3). Sepsis insidansındaki artışın ilerleyen yaş, immünoşüpresyon ve çoklu ilaca dirençli enfeksiyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir (36).

Ülkemizde sepsis insidansı ile ilgili yeterli veri yoktur ancak ABD’deki oranlara göre yıllık 200 000 civarında sepsis vakası görüldüğü tahmin edilmektedir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada Türkiye’nin 7 coğrafi bölgesinden 132 YBÜ’den 1494 hastanın verileri analiz edildiğinde hastaların %21’inde ciddi sepsis ve septik şok saptanmıştır (37).

Sepsisli hastalarda mortalite verileri incelendiğinde çeşitli çalışmalarda farklı oranlar verilmekle beraber sepsis için %17 ciddi sepsis ve septik şok içinse %26 mortalite riski vardır ve çoklu organ yetmezliğinin mortalite riskini arttırmaktadır (1, 10).

2.1.3. Sepsis ile ilişkili risk faktörleri

Sepsis, septik şok ve buna bağlı çoklu organ yetmezliği (MODS) ABD’de 10. ölüm nedenidir (38). Sepsisin spesifik bir tedavisi yoktur ve önlenmesi için risk faktörlerini bilmek büyük önem taşır. Risk faktörleri, hem hastanın enfeksiyon için eğilimini hem de enfeksiyon gelişirse MODS gelişim riskini gösterir (39). Sepsis ileri yaşta, erkek cinsiyette ve siyah ırkta yüksektir. Sepsis riskinde ırklar arasında farklılık olması sosyoekonomik düzey ve sağlık hizmetine erişim ile tam olarak açıklanamamaktadır. Enfeksiyona duyarlılık ve konakçı cevabındaki farklılıkta kritik proteinlerdeki genetik farklılıklar rol oynayabilir (33).

Sepsis için risk faktörleri;

İleri yaş (≥65 yaş): Yaş ile sepsis insidansı artmaktadır ve yaş sepsis için bağımsız bir mortalite belirteçidir (39).

Etnik grup: Afrika kökenli Amerikalılar ve diğer ırklar beyazlara kıyasla daha fazla sepsis riski taşır (40).

İmmüsupresif durum: konjenital nedenler, edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu (AIDS), immüsupresif ilaç kullanımında sık enfeksiyon görülebilir ve sepsise yatkınlık vardır.

Kronik hastalıklar: Epidemiyolojik çalışmalar sepsis hastalarının %50-65’inde kronik hastalıkların olduğunu göstermiştir (10). Diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı (KBH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik karaciğer hastalığı olanlarda enfeksiyon tablosu ve sepsis sendromuna yatkınlık görülür (41-44).

Kanser: Kanser hastalarında, kanser tedavisinden kaynaklanan veya malignitenin kendisinden kaynaklanan immünosüpresyon, bu popülasyonda daha sık enfeksiyona ve daha sık sepsis gelişimine neden olmaktadır(45, 46). Angus ve arkadaşları 6 ciddi sepsis hastasından birinde altta yatan neoplastik hastalık olduğunu ve bu hastaların

diğer ciddi sepsis hastalarından %30 daha yüksek ölüm riskine sahip olduğunu göstermiştir (41).

Hastanede ve YBÜ’de yatış öyküsü: Hastanede yatış öyküsü ve antibiyotik kullanımı takip eden 3 ay içinde enfeksiyon ve sepsis gelişimi için risk oluşturur (47). YBÜ’de takip edilen hastaların %45-50’sinde enfeksiyon kliniği mevcuttur ve bu hastalarda sepsis riski yüksektir (48).

2.1.4. Tanımlar ve tanı kriterleri

Sepsis enfeksiyon kliniğine sekonder gelişen fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormalliklerin görüldüğü bir sendromdur (4). 1985 yılında Ayres ve arkadaşları sepsisi konakçının enfeksiyona verdiği sistemik cevap olarak tanımlamıştır (49). 1991 yılında Amerikan Göğüs Hekimleri Derneği (ACCP) ve Kritik Bakım Topluluğu (SCCM) bu tanıma “Systemic İnflammatory Response Syndrome (Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu) (SIRS)” kriterleri eklenmiştir (tablo 1). Enfeksiyon şüphesi varlığında iki ve daha fazla SIRS kriteri varlığı “*sepsis*” olarak tanımlanmıştır (5). Bu araştırmacılar, sepsisin akut organ disfonksiyonuyla komplike olduğu vakaları tanımlamak için “*ağır sepsis*” terimini ve yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğu ile seyreden vakalar için “*septik şok*” terimini önermiştir (5, 39)

Tablo 1- SIRS kriterleri (aşağıdaki kriterlerden 2 veya daha fazlası sağlanmalıdır.)

Vücut sıcaklığı >38 °C veya <36 °C.
Kalp hızı>90 atım/dakika
Solunum hızı> 90 /dakika veya PaCO ₂ <32 mm Hg
Lökosit>12.000/mm ³ veya <4.000/mm ³ (ya da %10’dan fazlası immatür)
PaCO ₂ : Parsiyel arteryal karbondioksit basıncı

2001 yılında Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM), SCCM, ACCP, Amerika Toraks Topluluğu (ATS) ve Cerrahi enfeksiyon Topluluğu (SIS) tarafından düzenlenen Uluslararası Sepsis Tanı konferansında sepsis, ağır sepsis, septik şok tanımlamaları faydalı bulunmuş ve enfeksiyona karşı konakçı yanıtını değerlendirmede SIRS kriterlerinin kullanımının devamı önerilmiştir. Ancak bu kriterlerin hastalığın ağırlığını ve progresyonunu belirlemede yetersiz olduğu düşünülerek daha geniş bir belirti ve bulgular listesinin kullanımı önerilmiştir (tablo 2) (6, 50).

Tablo 2- Sepsis Tanı Kriterleri
Enfeksiyon (dökümente veya şüpheli) ve aşağıdakilerden bazılarının eşlik etmesi
Genel parametreler Ateş (vücut sıcaklığı >38,3°C) Hipotermi (vücut sıcaklığı <36°C) Kalp hızı >90 atım/dakika Takipne (solunum sayısı > 30/dakika) Değişmiş mental durum Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte > 20 ml/kg) Hiperglisemi (diyabet yokluğunda plazma glukozu >140 mg/dl)
İnflamatuvar parametreler Lökositoz (Beyaz küre >12.000 mm ³) Lökopeni (Beyaz küre <4.000 mm ³) Normal beyaz küre ancak >%10 immatür form Plazma c-reaktif protein (CRP) normal değerden >2 SD olması Plazma prokalsitonin normal değerden >2 SD olması
Hemodinamik parametreler Arteryal hipotansiyon (SKB <90mmHg, OAB <70 mmHg, SKB'de >40mmHg düşüş olması) Mix venöz oksijen saturasyonu >%70 olması
Organ disfonksiyon parametreleri Arteryal hipoksemi (PaO ₂ /FiO ₂ <300) Akut oliguri (idrar çıkışı <0,5ml/kg/saat -en az iki saat yeterli sıvı tedavisine rağmen) Kreatinin artışı >0,5 mg/dl Kuagülasyon anormalliği (INR >1,5 veya aPTT >60 saniye) İleus Trombositopeni (trombosit sayısı < 100.000mm ³) Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dl)

Tablo 2- Sepsis Tanı Kriterleri (devamı)

Doku perfüzyon parametreleri

Hiperlaktatemi (laktat >1 mmol/l)

Azalmış kapiller geri dönüş veya benekli görünüm

SD:standart sapma, **SKB:**sistolik kan basıncı, **OAB:** ortalama arteriyel basınç, **INR;**international normalized ratio, **aPTT;**aktive parsiyel tromboplastin zamanı, **PaO2:**Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, **FiO2:** Fraksiyone inspiratuvar oksijen

“*The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee*” sepsiste sağkalım kampanyası 2008 yılında başlatılmış ve 2012 yılında güncellenmiştir. Bu kılavuzda ağır sepsis tanı kriterleri tanımlanmıştır ve sepsis yönetimine yönelik öneriler verilmiştir (tablo 3) (6).

Tablo 3- Ağır sepsis tanı kriterleri

Ağır sepsis: Sepsis nedenli doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu olması (ek olarak enfeksiyon nedeniyle aşağıdakilerden herhangi birisinin eşlik etmesi)

Sepsis nedenli hipotansiyon

Laktat yüksekliği

Oliguri

ALI (PaO₂/FiO₂<250) (enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni olmaması durumunda)

ALI (PaO₂/FiO₂<200) (enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni olması durumunda)

Kreatinin>2 mg/dl

Bilirubin>2 mg/dl

Trombosit<100.000 mm³

Kuagülopati (INR>1,5)

ALI:akut akciğer hasarı, **INR:** international normalized ratio, **PaO2:** Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, **FiO2:** Fraksiyone inspiratuvar oksijen

Yapılan pek çok araştırmada SIRS kriterlerinin; sepsis patofizyolojisini yeterince açıklayamaması, hastalığın ağırlık derecesini ve prognozu belirlemede yetersiz olması, spesifitesinin yeterli olmaması gibi sebeplerle 2012 yılında sepsis tanımından çıkarılması gerektiği öngörölmüştür.

şubat 2016’da ESICM ve SCCM tarafından tanımlamaları yeniden düzenlemek için üçüncü uluslararası konsensus komitesi bir araya gelmiştir. Bu komite sepsisi, “*akut organ fonksiyon bozukluğuna yol açan enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtı*” olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım öldürücü olabilecek sepsisi organ disfonksiyonuna veya ölüme yol açmayan hafif seyirli ve komplike olmayan enfeksiyonlardan ayırır. Yine bu komite septik şoku, alta yatan dolaşım ve hücresel/metabolik anormalliklerin, ölüm riskini önemli ölçüde artıracak kadar derin olduğu sepsis vakalarının bir alt kümesi olarak tanımlamıştır (4, 31). Sepsis 3’ün tanımlamasına göre sepsis enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıtın eşlik etmesinden daha karmaşık bir patofizyoloji ile organ disfonksiyonunu içerir. Bu tanımlama ile beraber ağır sepsis tanımlaması gereksiz hale gelmiştir. Yine SIRS kriterlerinin enfeksiyon dışı sebeplerle de meydana gelmesi nedeniyle sepsis 3 komitesi bu kriterlerin kullanımının bırakılmasını önermiştir. Organ disfonksiyonunu belirlemede SOFA skorunda 2 puanlık artışın kullanılması önerilmektedir (4). SOFA kriterleri 1996 yılında Vincent ve arkadaşları tarafından 16 ülkede 40 YBÜ’de yatan hastaların verileri derlenerek oluşturulmuştur ve toplam 6 organ sistemini değerlendirir (tablo 4) (51, 52). Hastanede yatan ve enfeksiyon şüphesi olan hastalarda SOFA skorunda iki veya daha fazla artış varsa bu hastaların mortalite riski %10 olarak tahmin edilmektedir (4, 32). SOFA skorunun hesaplanmasında kreatinin, bilirubin, trombosit sayısı gibi laboratuvar değerlerinin bilinmesi gerekmektedir. Bu nedenle YBÜ dışı servislerde ve acil serviste kullanımı pratik değildir. Sepsis 3 toplantısında YBÜ dışında kullanılmak üzere qSOFA kriterleri önerilmiştir (tablo 5)

Tablo-4 Tekrarlanan-Sepsis ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme (Sequential- Sepsis related Organ Failure Assesment) (SOFA) Skoru						
Skor	0	1	2	3	4	
Sistem						
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	>400	≤400 MV var/yok	≤300 MV var/yok	≤200 MV var	≤100 MV var	
Koagülasyon Trombosit 103/mm 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	yok	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤5 ve herhangi bir dozda Dobutamin*	Dopamin 5.1-15 veya Adrenalin ≤0.1 veya Noradrenalin≤0.1*	Dopamin > 15 veya Adrenalin > 0.1 veya Noradrenalin>0.1*	
Boşaltım Kre. mg/ dL veya idrar çıkışı	<1.2	1.2- 1.9	2.0- 3.4	3.5- 4.9 ≤500 ml/gün	>5 idrar debisi ≤200 ml/gün	
Nörolojik GKS	15	13- 14	10- 12	6- 9	<6	
Toplam skor						

*Verilen adrenerjik ajanlar en az 1 saat µg/kg/dk dozunda verilmiş olmalı;

Tablo-5 Hızlı Tekrarlanan- Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme (Quick Sequential- Sepsis Related Organ Failure Assesment) (qSOFA) kriterleri *
Solunum sayısı ≥22/dk
Mental durum değişikliği
Sistolik kan basıncı ≤100 mmHg
Enfeksiyon şüphesinde 2 veya daha fazla kriterin karşılanması sepsis olarak kabul edilmektedir.

*Sepsis-3 konsensus kılavuzundan uyarlanmıştır.

2.1.5. Patogenez ve çoklu organ yetmezlik sendromu

Uzun yıllar boyunca sepsisin klinik özellikleri, aşırı inflamatuvar konakçı tepkisi (SIRS) sonucu olarak kabul edildi. Yakın zamanda, enfeksiyonun daha önce düşünülenden çok daha karmaşık, değişken ve uzun süreli bir konakçı tepkisini tetiklediği anlaşılmıştır. Her hastanın enfeksiyona lokal ve/veya sistemik yanıtı patojene (yük ve virülans) ve konakçıya (genetik ve komorbiditeler) bağlıdır. Genel olarak, pro-inflamatuvar reaksiyonlar (patojenlerin elimine edilmesine yönelik) sepsisteki "kollateral" doku hasarından sorumluyken, anti-inflamatuvar yanıtlar, ilerleyen zamanlarda ortaya çıkan ikincil enfeksiyonlara karşı artan duyarlılıkta rol oynamaktadır. Bu mekanizmaya göre hem patojen hem de konağın immün yanıtı organlara doğrudan zarar vermektedir. Konağın bu hasara tolerans ve direnç gösterme kabiliyeti komplike olmayan enfeksiyonun sepsis olup olmayacağını belirleyecektir (33).

Son on yılda, patojenleri tanıma bilgimiz artmıştır. Patojenler Toll-like reseptörleri (TLRs), gibi tanıma reseptörleri ile etkileşime geçerek immün sistem hücrelerini aktive ederler. Mikrobiyal moleküler yapıların bu reseptörler tarafından tanınması, inflamatuvar gen transkripsiyonunun düzenlenmesi ve immün yanıtın başlamasıyla sonuçlanır. Monositler, makrofajlar ve nötrofillerin yüzeyi üzerindeki lipopolisakarit (LPS) bağlayıcı proteine bağlanan lipit A sinyaliyle diğer hücreleri ve dokuları uyaran tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinler üretilerek serbest kalır (53). Pro-inflamatuvar sitokinlerin aktive olması ile beraber, sepsisin patogenezinde yer alan kompleman sistemi, trombosit aktive edici faktör, araşidonik asit metabolitleri ve nitrik oksit de aktive edilir (53-55).

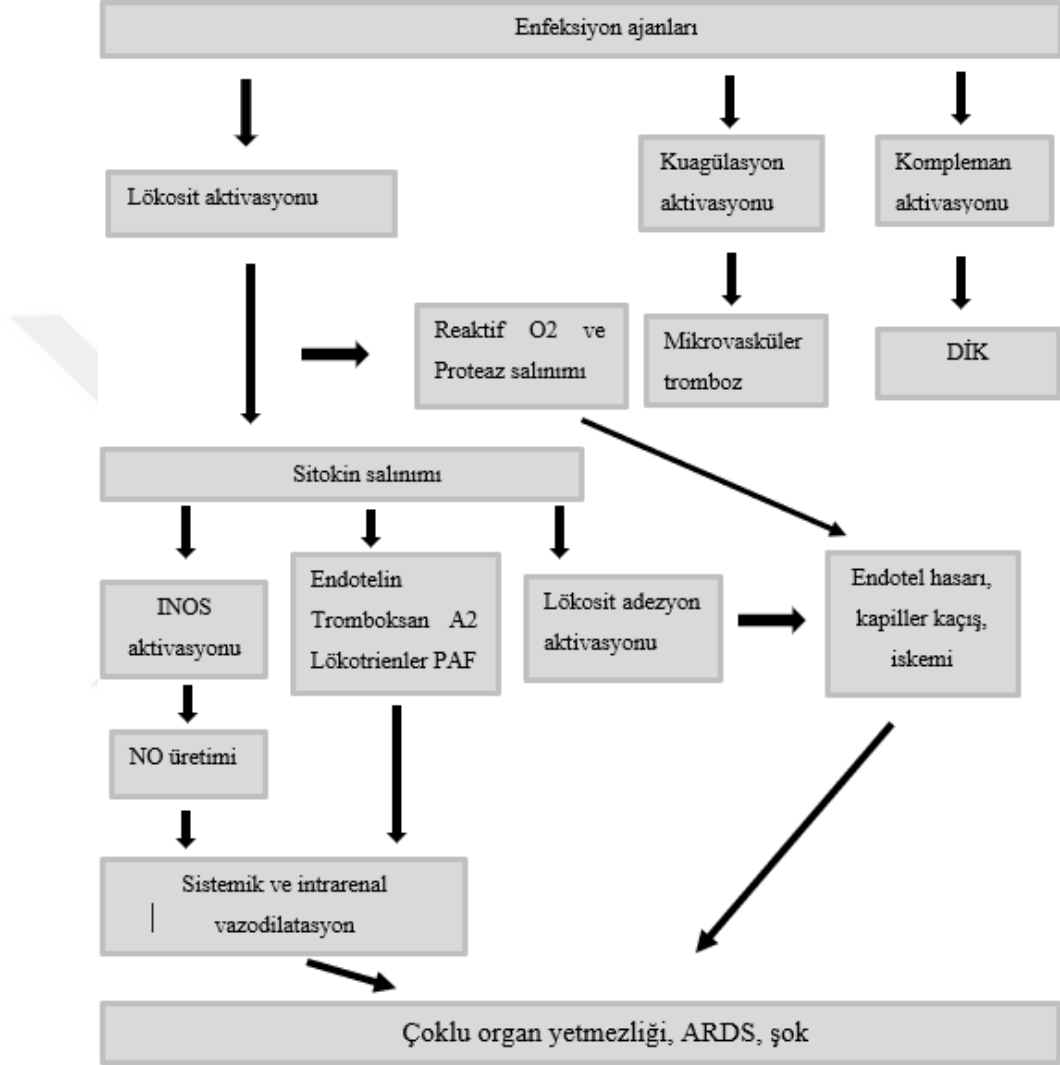
Sepsis yaygın olarak kuagülasyon bozuklukları ile ilişkilidir ve sıklıkla dissemine intravasküler kuagülasyona (DIC) neden olur. Kuagülasyon anormalliklerinin patojen mikroorganizmaları izole ettiği ve/veya enfeksiyon ve iltihabın diğer doku ve organlara yayılmasını önlediği düşünülmektedir. Aşırı fibrin birikimi, çeşitli hücre tipleri tarafından eksprese edilen bir transmembran glikoproteini olan doku faktörü ile

pıhtılaşma kaskatının aktive edilmesiyle, protein C sistemi ve anti-trombin dahil antikoagülan mekanizmalarının bozulması ve fibrinolitik sistemin depresyonu nedeniyle oluşmaktadır. Kuagülasyon yolağındaki (ve diğer) proteazlar, proteazla aktive olan reseptörler yoluyla inflamasyonu daha da artırır. Meningokoksemi gibi endotel baskınlığı olan enfeksiyonlarda bu mekanizmalar yaygın ve ölümcül olabilir (56, 57).

Çoklu organ yetmezliği (MODS) akut bir hastalığa bağlı gelişen destek tedavisi verilmediğinde homeostazisin sağlanamadığı birden çok organ veya sistemin etkilendiği klinik bir sendromdur. MODS gelişimi özellikle YBÜ’de yatan hastalarda mortaliteyi ve morbiditeyi ciddi oranda arttırmaktadır. Sepsis, septik şok ve diğer şok nedenleri, yanıklar, ciddi travma ve birçok nonenfektif inflamatuvar durumda MODS gelişebilir. (58).

Sepsisdeki organ yetmezliğinin altında yatan mekanizmalar kısmen bilinmektedir. Bozulmuş doku oksijenizasyonu anahtar rol oynamaktadır. Hipotansiyon, azalmış eritrosit deformabilitesi ve mikrovasküler tromboz gibi çeşitli faktörler sepsiste ve septik şokta oksijen dağıtımının azalmasına katkıda bulunur. İnflamasyon bariyer bütünlüğünün kaybıyla vasküler endotelde işlev bozukluğuna ve subkutan doku ve vücut boşluğunda ödeme neden olur (33). Endotel disfonksiyonu ve bozulmuş mikrovasküler fonksiyon sepsiste organ fonksiyon bozukluğuna ve ölüme katkıda bulunan anahtar özellikler olarak kabul edilmektedir (54). Endotoksin, TNF- α , interlökin 1 beta (IL-1 β), proteaz aktive edici faktör (PAF), lökotrienler, tromboksan A2 ve nitrik oksit (NO) gibi maddeler endotel geçirgenliğini artırır. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarına katkıda bulunur. Komplemanın aktivasyonu, damar geçirgenliğini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla bozar. Damar geçirgenliğinin artması ve endotel hasarı, ekstrasvazasyon ve mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Bir anatomik yerde yeterli endotel hasarı oluşunca, orada organ perfüzyonu bozulurak organ yetersizliği gelişmektedir (59). Ek olarak, oksidatif strese ve diğer mekanizmalara bağlı mitokondriyal hasar hücrel oksijen kullanımını engeller. Bazal hücrel fonksiyonlar için gerekli enerji (ATP) glikoliz ve fermentasyonla üretilir karşılığında H iyonu ve laktat ortaya çıkar. Şiddetli veya uzun

sürekli durumda toksik reaktif oksijen ürünleri serbest kalır ve apoptozisle geri dönüşümsüz hücre ölümü ve organ yetmezliğine yol açar (33).



O2: Oksijen, **INOS:** Endojen NO sentezi, **NO:** Nitrik oksit, **PAF:** Proteaz aktive edici faktör, **DİK:** Dissemine intravasküler kuagülasyon, **ARDS:** Akut respiratuar distress sendromu

Şekil-1: Sepsiste Çoklu Organ Yetmezliği (MODS) Patogenezi

2.1.5.1. Kardiyovasküler sistem

Sepsis ve septik şokta dolaşım sistemi hem makro-dolaşım hem de mikro-dolaşım düzeyinde etkilenir. Doku perfüzyonu ve normal organ fonksiyonları tehlikeye girer (60). Kardiyovasküler yetmezlik tipik olarak hipotansiyon ile ortaya çıkar. Bunun nedeni hipovolemi, yaygın kapiller kaçak nedeniyle kan hacminin yanlış dağılımı, azalmış sistemik vasküler direnç ve depresif miyokard fonksiyonu olabilir. Yeterli hacim genişlemesinden sonra hipotansiyon sıklıkla devam eder ve vazopressörlerin kullanılmasını gerektirir. Şokun erken döneminde volüm durumu azaldığında yüksek sistemik vasküler direnç ve düşük kalp debisi görülür (33). Yeterli sıvı replasmanı ile tablo hızla değişir ve düşük sistemik vasküler direnç ile yüksek kalp debisi görülebilir ancak miyokard depresyonu devam eder. Miyokard depresyonu, sepsise sıklıkla eşlik eder. Karakteristik olarak ventriküler dilatasyon ve ejeksiyon fraksiyonunun azalması ile oluşur ve 7-14 gün içerisinde düzelir (61). Yüksek NO üretiminin sepsis ilişkili miyokard disfonksiyonunda anahtar bir faktör olduğu düşünülmektedir (58).

2.1.5.2. Solunum sistemi

Akciğerler sepsis ilişkili MODS'da erken dönemde etkilenir (58). Sepsis sırasında pulmoner damar yapısındaki endotel hasarıyla kapiller kan akımı bozulur ve mikrovasküler geçirgenlik artar. İnterstisyel ve alveoler pulmoner ödem oluşur. Akciğer kapiller dolaşımına nötrofillerin göçü ile alveolokapiller membran hasarı başlar ve/veya artar. Sonuçta pulmoner ödem oluşur ve ventilasyon-perfüzyon eşitsizliği ile hipoksemi meydana gelir (62). Solunum yetmezliği klasik olarak şüpheli enfeksiyondan 7 gün içinde ortaya çıkan, kardiyak kökenli olmayan hipoksemi ve bilateral infiltratlar olarak tanımlanan "Akut respiratuar distress sendromu" (ARDS) olarak ortaya çıkar. ARDS, Berlin kriterlerine göre hafif (PaO_2/FiO_2 : 201–300 mm Hg), orta (101–200 mm Hg) veya şiddetli (≤ 100 mm Hg) olarak sınıflandırılabilir.

Ayırıcı tanıda kardiyak yetmezliğe veya aşırı yüke bağlı hidrostatik ödem yer alır. Her ne kadar geleneksel olarak pulmoner arter kateterinden yüksek pulmoner kapiller kama ölçümleri (> 18 mm Hg) ile tanımlanmış olsa da kalp yetmezliği klinik değerlendirme veya ekokardiyografi ile objektif olarak değerlendirilebilir (33).

2.1.5.3. Gastrointestinal sistem

Sepsisdeki makrovasküler ve mikrovasküler dolaşım bozuklukları nedeniyle bağırsağın bariyer görevi bozularak sistemik dolaşıma bakteri ve endotoksin translokasyonu meydana gelebilir. Bağırsaktan portal sisteme giren bakteri ve bakteri ürünlerinin temizlenmesinde retiküloendotelial sistem savunmasının ilk basamağı karaciğer görev alır. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda bağırsak kaynaklı endotoksin ve bakteri ürünleri temizlenemez ve bu ürünler sistemik dolaşıma direkt olarak yayılır ve septik cevabın artışına sebep olur (62, 63).

2.1.5.4. Renal sistem

ABH oliguri, azotemi ve yükselen serum kreatinin değerleri ile kendini gösterir ve sıklıkla diyaliz gerektirir. Sepsise ABH sıklıkla eşlik eder ve sepsiste mortalite riskini arttırmaktadır Sepsis ilişkili ABH'nın patofizyolojisi kompleks ve multifaktöriyeldir. Sepsis ilişkili ABH, daha önceleri iskeminin neden olduğu hemodinamik bir hastalık olarak kabul edilirken, son araştırmalar böbrekteki hemodinamik değişiklikler, endotel disfonksiyonu, böbrek parankimine inflamatuvar hücre infiltrasyonu, intraglomerüler tromboz, tübüllerin nekrotik hücreler ve atıklar tarafından tıkanmasının da patogeneizde rol aldığını göstermiştir (13, 16-25).

2.1.5.5. Sinir sistemi

Septik hastalar ajitasyon, konfüzyon ve koma gibi ensefalopatinin klinik özellikleri ile başvurabilir. Otopsi çalışmalarında, iskemi, kanama, mikrotrombüs, mikroapseler ve multifokal nekrotizan lökoensefalopati de dahil olmak üzere çeşitli serebral lezyonlar bulunmuştur (64). Sepsise bağlı ensefalopatinin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak santral sinir sisteminin farklı yollarla mikroorganizmaları ve inflamasyonu algıladığı düşünülmektedir. Kan beyin bariyerinin bozulması ile mikroorganizmalara ait LPS gibi yapılar ve inflamatuvar sitokinler direk santral sinir sistemini uyarıyor olabilir. Beyin daha sonra hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı, sempatik sinir sistemi ve kolinerjik sistem ile güçlü bir modülatör yanıtı başlatabilir. Nöroendokrin sistem kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), vazopressin, oksitosin, adrenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin, büyüme hormonu (GH), katekolaminler ve glukokortikoidler, gibi hormonlar ile strese karşı gelişen yanıtı düzenler. Ancak sepsiste bu mekanizmalar bozulmuştur ve böylece diğer organlarda da fonksiyon bozukluğu gelişimi kolaylaşır (65, 66).

2.1.6. Sepsiste tedavi prensipleri

Sepsis ve septik şok tedavisinde enfeksiyonun, hemodinamik sorunların ve diğer organ fonksiyon bozukluklarının erken tanısı ve yönetimi tedavinin temel taşlarından (67). Sepsis sağ kalım kampanyası komitesinin 2016 yılında yayınladığı Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Yönetimi Kılavuzunun başlıca önerileri aşağıda anlatılmıştır (68).

Başlangıç resüsitasyonu: sepsis ve sepsis şok acil durumlardır tedavi ve resüsitasyonun hemen başlanması önerilir. Sepsis ilişkili hipoperfüzyonun resüsitasyonunda ilk 3 saat içinde en az 30 ml/kg intravenöz (iv) kristaloid sıvı

verilmesi önerilir. Başlangıç sıvı tedavisi sırasında ve sonrasında hemodinamik durumun pasif bacak kaldırma, strok volüm ölçümü gibi dinamik ölçümlerle sık aralıklarla takip edilmesi ve sıvı replasmanının düzenlenmesi önerilir. Vazopressör ihtiyacı olan hastalarda OAB hedefi 65 mm Hg'dır. Doku hipoperfüzyon göstergesi olan laktatın yüksek olduğu hastalarda laktat seviyesini düşürmek hedeflenmelidir.

Tanı: sepsis ve septik şok şüphesi olan hastalarda tedavide gecikmeye neden olmayacak ise ampirik antimikrobiyal başlanmadan önce olası enfeksiyon odağına yönelik mikrobiyal kültürler alınması ve bu kültürlerin en az 2 kan kültürünü içermesi önerilir.

Antimikrobiyal tedavi: sepsis ve septik şok tanısı konulan hastalara en kısa sürede veya en geç 1 saat içinde muhtemel mikrobiyal ajanları kapsayan bir veya daha fazla geniş spektrumlu intravenöz antimikrobiyal başlanması önerilir. Patojen belirlenip duyarlılığı gösterildiğinde antimikrobiyal tedavinin daraltılması önerilir.

Kaynak kontrolü: sepsis ve septik şoklu hastalarda kaynak kontrolü gerektirecek bir enfeksiyon odağı olup olmadığı hızlıca belirlenmelidir. Kaynak kontrolü gerektirecek odak tespit edildiğinde en kısa sürede kaynak kontrolü sağlanmalıdır.

Sıvı tedavisi: sepsis ve septik şoklu hastalarda başlangıç resüsitasyonu ve sonrasında volüm replasmanı amacıyla kristaloid kullanımı önerilir. Yüksek miktarda kristaloid gereksinimi varlığında kristaloide ek olarak albümin kullanımı önerilir. Damar içi volüm replasmanında hidroksietil nişasta kullanılması önerilmemektedir.

Vazoaktif ilaçlar: OAB 65 mm Hg'nin altında olan septik şoklu hastalarda ilk önerilen vazoaktif ilaç norepinefrindir. OAB hedefini sağlamak veya norepinefrin dozunu azaltmak amacıyla vazopressin veya epinefrin eklenmesi tavsiye edilir. Yeterli sıvı yüklemesi ve vazopressör ajana rağmen inatçı hipotansiyon kanıtları olan hastalarda dobutamin kullanılması tavsiye edilir.

Kortikosteroidler: Septik şok hastalarının tedavisinde yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedavi hemodinamik stabiliteyi sağlayamıyorsa 200 mg/gün iv hidrokortizon önerilir.

Kan ürünleri: Eritrosit transfüzyonunu miyokard iskemisi, şiddetli hipoksemi veya akut kanama gibi durumlar yoksa erişkinlerde hemoglobün 7.0 g/dL altına düştüğünde önerilir. Belirgin kanama yok ise <10 000/mm³, kanama riski varsa <20 000/mm³, aktif kanaması olan ya da invaziv prosedür veya cerrahi planlanan hastada <50 000/mm³ sınırında trombosit transfüzyonu önerilir.

İmmünoglobulinler: Sepsis veya septik şoklu hastalarda IV immünoglobulin kullanımı önerilmemektedir.

Mekanik ventilasyon: sepsis ilişkili ARDS'li hastalarda 6ml/kg (tamini vücut ağırlığı) tidal volüm kullanılması ve plato basıncı üst sınırının 30 cm H₂O'ya ayarlanması önerilmektedir. Aspirasyon riskini azaltmak ve ventilatör ilişkili pnömoni (VAP) gelişimini önlemek için hastalarının yataklarının başının 30-45° kaldırılması önerilir.

Sedasyon ve analjezi: Mekanik ventilatöre bağılı hastalarda devamlı veya aralıklı sedasyonun mümkün olan en az seviyeye indirilmesi önerilir.

Glukoz kontrolü: Ardışık iki kan şekeri seviyesi > 180 mg/ dL olduğunda, insülin tedavisi başlanması önerilir. Kan şekerinin 140-180 mg/dL aralığında tutulması önerilir. İnsülin infüzyonu alan hastalarda glukoz değerleri ve insülin infüzyon hızları sabit olana kadar her 1-2 saatte bir daha sonra her 4 saatte bir kan şekeri değerlerinin izlenmesini önerilir.

Bikarbonat tedavisi: pH \geq 7.15 olan, hipoperfüzyonun neden olduğu laktik asidemili hastalarda hemodinamiyi düzeltmek ve vazopressör ihtiyacını azaltmak için sodyum bikarbonat tedavisi önerilmez.

Venöz tromboemboli (VTE) profilaksisi: VTE profilaksisinde, kullanımına kontrendike durum yoksa düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılması ve mümkünse mekanik profilaksi kombinasyonu önerilir.

Stres ülseri profilaksisi: Gastrointestinal sistem (GİS) kanaması için risk faktörleri bulunan sepsis ve septik şok hastalarında stres ülser profilaksisi amacıyla proton pompa inhibitörü (PPI) veya H2 reseptör blokerleri kullanılması tavsiye edilir.

Beslenme: Sepsis veya septik şoktaki kritik hastalarda enteral olarak beslenebiliyorsa tek başına erken enteral beslenme veya yeterli enteral beslenemiyorsa parenteral beslenme ve enteral beslenme kombine edilmesi önerilir (68).

2018 yılında sepsis sağ kalım komitesi tekrar toplanmış ve 2016 sepsis yönetiminde çeşitli güncellemeler yapılmıştır. Daha önce kullanımı önerilen ilk 3 saat ve ilk 6 saat hedefleri ilk 1saat hedefleri altında birleştirilmiştir (tablo 6). Böylece sepsis ve septik şok tedavisinin ve yönetiminin daha hızlı başlanması ve hastalarda sağkalımı arttırması hedeflenmiştir (69).

Tablo-6 Sepsis sağkalım komitesi 2018 1. Saat hedefleri

Laktat düzeyini ölçün ve başlangıç laktat >2mmol/L ise tekrar ölçün
Antibiyotik öncesi kan kültürü alın
Geniş spektrumlu antibiyotik başlayın
Hipotansiyon varsa veya laktat ≥ 4 mmol/ L ise hızla 30 ml/ kg kristaloid uygulayın
Hasta sıvı resüsitasyonu sırasında veya sonrasında hipotansif ise OAB ≥ 65 mm Hg hedefleyerek vazopressör uygulayın

2.2. Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarda saatler ve/veya günler içinde gelişen azalma ile karakterize kreatinin ve üre gibi metabolizma son ürünlerinin birikiminin ve/veya idrar çıkışında azalmanın görüldüğü klinik bir sendromdur (70, 71). Tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen ABH yakın ve uzun dönemde artmış mortalite, diyalize bağımlılığı, hastane yatışında uzama, ve tedavi maliyetlerinde artış ile ilişkilidir ve bu nedenle çalışmaların odak noktası olmuştur (72).

2.2.1. Böbreklerin temel fonksiyonları

Böbrekler retroperitoneal bölgede bulunur ve her biri yaklaşık 100-150 g ağırlığındadır. Her iki böbrekte glomerül ve tübüllerden oluşan yaklaşık 2 000 000 nefron vardır. Glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyon ile kandaki atık maddeler uzaklaştırılır, su ve tuz dengesini korunur (73). Böbreğin temel görevleri tablo 7'de belirtilmiştir (74).

Tablo-7 Böbreğin temel fonksiyonları
1.Vücut sıvı elektrolit dengesinin korunması: Su, sodyum, potasyum, hidrojen, bikarbonat, kalsiyum, fosfor, magnezyum.....
2.Metabolik artık ürünlerin atılımı: Üre, ürik asit, kreatinin...
3.İlaçlar, toksinler ve metabolitlerinin detoksifikasyonu ve atılımı
4.Ekstrasellüler sıvı hacmi ve kan basıncının hormonal düzenlenmesi: Renin-anjiyotensin sistemi, renal prostaglandinler, renal kallikrein-kinin sistemi
5.Hormon üretimi ve metabolizmasına katkı: Eritropoietin, D vitamini...
6.Peptid hormonların yıkımı: İnsülin, glukagon, parathormon, kalsitonin, büyüme hormonu...
7.Küçük molekül ağırlıklı proteinlerin yıkımı: Hafif zincirler, beta2-mikroglobülin
8.Metabolik etki: Glukoneogenez, lipid metabolizması...

2.2.2. Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) (GFR) hesaplanması

Böbrek fonksiyonlarının klinik olarak değerlendirilmesi rutin tıbbi uygulamanın bir parçasıdır. Genel sağlık durumunun değerlendirilmesi, semptom ve bulguların yorumlanması, böbrekler üzerinden itrah edilen ilaçlar için uygun doz seçilmesi, invaziv tanı ve tedavi süreçlerine hazırlık ve en önemlisi; akut ve kronik böbrek hastalıklarının saptanması, değerlendirilmesi ve izlenmesinde kullanılır (75). Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), sağlık ve hastalık durumunda en iyi genel böbrek fonksiyon indeksi olarak kabul edilir (76). Normal genç erişkinlerde GFH yaklaşık 120-130 ml/dk/1.73 m²'dir. GFH ölçülmesinde en sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir.

Kreatinin klirensi iki farklı formüllerle hesaplanabilir:

1.24 saat idrar toplanarak:

$$\text{Kreatinin klirensi} \left(\frac{\text{ml}}{\text{dk}} \right) = \frac{\text{İdrar kreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) \times \text{Günlük idrar hacmi (ml)}}{\text{Serum kreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) \times 1440}$$

2.Sadece serum kreatinin değeri ile hesaplanarak (Cockcroft-Gault formülü):

$$\text{Kreatinin klirensi} \left(\frac{\text{ml}}{\text{dk}} \right) = \frac{(140 - \text{yaş}) \times (\text{ideal vücut ağırlığı})}{72 \times \text{Serum kreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)}$$

(Çıkan sonuç kadınlarda 0.85 ile çarpılır.)

Cockcroft-Gault formülünde aynı yaşta ve cinsiyette olan kişiler arasında ve aynı kişilerde zaman içinde ortaya çıkabilecek kreatinin üretimindeki farklılıklar dikkate alınmaz. Obez ve ödemli kişilerde hesaplanan GFH gerçekte olduğundan daha yüksek

ölçülebilir (77). Bu nedenlerle tahmini GFH'ı hesaplamak üzere yaş, cinsiyet, ırk gibi faktörlerin dikkate alındığı MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases Study) ve CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) gibi formüller geliştirilmiştir (78, 79).

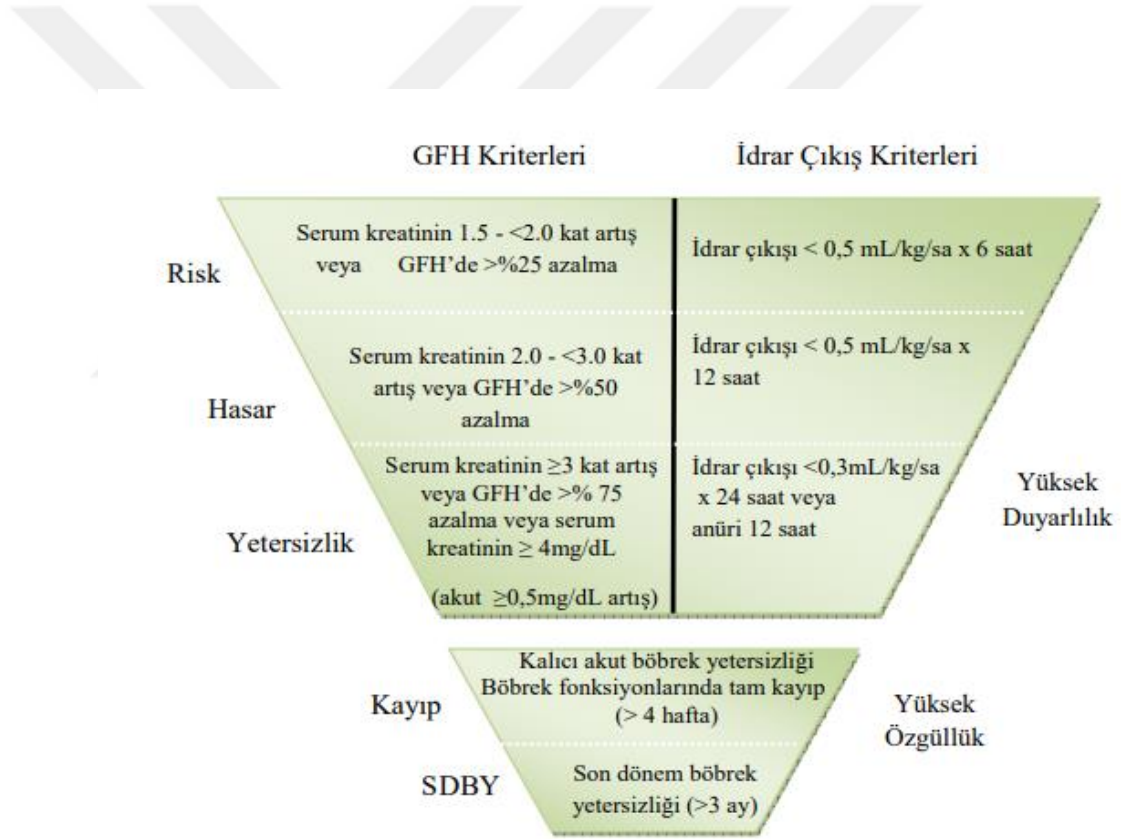
2.2.3. Tanımlar ve sınıflama

Akut böbrek yetmezliği (ABY), çeşitli klinik tablolarda ortaya çıkan serum kreatinin değerindeki minimum yükseklikten anürik böbrek yetmezliğine kadar oldukça geniş bir aralıkta görülebilen karmaşık bir hastalıktır (15). ABY'nin mortalite artışı, KBH ve diyaliz bağımlılığına ilerleyişle ilişkili olduğu yapılan epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (80-82).

Literatürde akut böbrek yetmezliğini (ABY) tanımlamak için 35 farklı tanım kullanıldığı görülmüştür (83). Bu durum kavram karışıklığına neden olur ve karşılaştırmaları zorlaştırır. Bu kavram kargaşası içinde bir fikir birliği sağlanması amacıyla 2004 yılında Akut Diyaliz Kalite Girişimi (Acute Dialysis Quality Initiative, ADQI) grubu tarafından ortak bir uzlaşma raporu sunulmuştur. ABY tanısında ve evrelemede kullanılmak üzere RIFLE sınıflaması önerilmiştir. Buna göre akut böbrek hasarı *risk* (**R**isc), *hasar* (**I**njury), *yetmezlik* (**F**ailure), *kayıp* (**L**oss) ve *son dönem böbrek yetmezliği* (**E**nd stage renal disease) olarak derecelendirilmiş ve her birinin baş harfi bu sınıflandırmayı oluşturan RIFLE kelimesini oluşturmuştur (tablo 8) (şekil 2). Risk, hasar ve yetmezlikten oluşan ilk üç evre ABH tanımını kapsarken; kayıp ve son dönem böbrek yetmezliğinden oluşan son iki evre ise ABH seyrindeki klinik sonuçları kapsamaktadır (84).

Tablo-8 RIFLE Kriterleri		
Sınıf	GFH veya Serum Kreatinin Kriterleri	İdrar Çıkış Kriterleri
R-Risk	SCr x1.5 yükselmesi veya %25<GFH azalışı	6 saattir <0,5 ml/kg/saat
I-Injury (Hasar)	SCr x2 yükselmesi veya %50<GFH azalışı	12 saattir <0.5 ml/kg/saat
F-Failure (Yetmezlik)	SCr x3 yükselmesi veya %75<GFH azalışı veya SCr>4mg/dl olması	24 saattir <0.3 ml/kg/saat veya 12 saattir anüri
L-Loss (Kayıp)	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
E-ESRD (SDBY)	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

SCr:Serum kreatinin değeri, GFH:Glomerüler filtrasyon hızı, ESRD: End Stage Renal Disease, SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği



Şekil-2: RIFLE kriterlerinin şematik gösterimi

ABH, glomerüler filtrasyon hızının (GFH) saatler-haftalar içinde aniden azalması ile birlikte kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin gibi atık maddelerin birikimi ile karakterize bir sendromdur (71, 76, 77).

ADQI grubu, Amerikan Nefroloji Topluluğu (ASN), Uluslararası Nefroloji Topluluğu (ISN), Ulusal Böbrek Vakfı (NKF) ve Avrupa Yoğun Bakım Topluluğu (ESICM) temsilcileri 2004'te bir araya gelerek AKIN kurulmuştur. ABH, böbrek fonksiyonlarında akut bir düşüş olarak tanımlanmış ve ABY'nin yerine kullanımı önerilmiştir (15). Yine aynı grup 2007 yılında ABH tanı ve evreleme kriterleri yayınlamıştır (tablo 9 ve tablo 10) (15).

Tablo-9 AKIN tanı kriterleri

Böbrek fonksiyonlarında ani bir (48 saat içinde) azalma,
Serum kreatinin değerinde $\geq 0,3$ mg/dl (veya ≥ 26.4 μ mol/L) artış olması,
Serum kreatinin değerinde $\geq 50\%$ artış (bazal kreatinininden 1,5 kat) olması,
İdrar çıkışında azalma (≥ 6 saat bir süre için saatte 0.5 ml / kg'dan az idrar çıkışı) olması

Yukarıda kriterler ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi ile ilgili varyasyonları karşılamak ve bazal bir kreatinin ihtiyacını azaltmak amaçlanmıştır ancak 48 saat içinde iki ayrı ölçümü gerektirmektedir. İdrar çıkışı kriteri tek başına kullanılacaksa idrar çıkışını engelleyecek diğer nedenler dışlanmalıdır (üriner sistem obstrüksiyonu gibi).

Tablo-10 AKIN Evreleme kriterleri (48 saat içinde)

Evre	Serum kreatinin Kriteri	İdrar çıkış Kriteri
1	Kreatinin artışı 1,5-2 kat ya da $\geq 0,3$ mg/dl (bazal kreatinine göre)	$<0,5$ ml/kg/saat (en az 6 saattir)
2	Kreatinin artışı 2-3 kat (bazal kreatinine göre)	$<0,5$ ml/kg/saat (en az 12 saattir)
3*	Kreatinin artışı >3 kat ya da serum kreatinin > 4 mg/dl (en az $\geq 0,5$ mg/dl akut artış) ya da RRT gereksinimi	$<0,3$ ml/kg/saat (en az 24 saattir) ya da anüri (en az 12 saattir)

RRT: Renal replasman tedavisi * Diyaliz gereksinimi diğer kriterlerden bağımsız olarak ABH evre 3 olarak kabul edilmelidir.

AKIN ve RIFLE kriterlerinin birlikte kullanıldığı çalışmalarda AKIN kriterlerinin tanı koymada daha duyarlı olduğu gösterilmiş ama mortalite öngörmede birbirlerine bir üstünlük gösterememişlerdir (85, 86).

2012 yılında “*The Kidney Disease/Improving Global Outcomes*” (Böbrek Hastalığı/Küresel Sonuçları İyileştirme) (KDIGO), RIFLE ve AKIN kriterlerinin geçerliliğini temel alarak klinik uygulamalar, araştırmalar ve halk sağlığı çalışmaları için tek ve bir basit tanımlama geliştirilmiştir. Bu sınıflamada da RIFLE ve AKIN kriterlerinde olduğu gibi tanıda serum kreatinin değerleri ve idrar çıkışı kullanılmıştır. AKIN kriterlerinden farklı olarak son 7 gün içinde gerçekleştiği bilinen veya tahmin edilen serum kreatinin değerinde bazale göre 1,5 kat artış tanımlamalara eklenmiştir ve ABH 3 evreye ayrılmıştır (tablo 11 ve tablo 12) (76).

Tablo-11 KDIGO Rehberine göre ABH tanı kriterleri

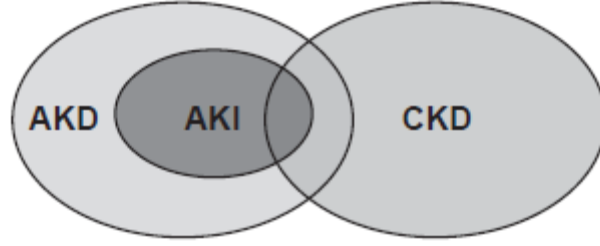
48 saat içinde serum kreatinin değerinde $\geq 0,3$ mg/dL artış olması, Son 7 gün içinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin değerinde başlangıca göre $\geq 1,5$ kat artış olması, İdrar çıkışının son 6 saattir $0,5$ mL/kg/saatten az olması

Tablo-12 KDIGO Rehberine göre ABH evreleri

Evre	Serum kreatinin kriteri	İdrar çıkış kriteri
1	SCr artışı 1,5-1,9 kat veya $\geq 0,3$ mg/dl (bazal SCr değerine göre)	$<0,5$ ml/kg/saat (6-12 saattir)
2	SCr artışı 2-2,9 kat (bazal SCr değerine göre)	$<0,5$ ml/kg/saat (>12 saattir)
3	SCr artışı >3 kat veya SCr değeri > 4 mg/dl (en az $\geq 0,5$ mg/dl akut artış) veya RRT gereksinimi veya <18 yaş hastalarda eGFH’ın <35 ml/dk/1.73 m2 olması	$<0,3$ ml/dk (24 saattir) veya ≥ 12 saat anüri

SCr: serum kreatinin. Evreleme için GFH değişikliklerini kullanılmaz. Tek istisna 18 yaşın altındaki çocuklardır.

Böbrek yapısını ve fonksiyonunu etkileyen durumlar sürelerine bağlı olarak akut veya kronik olarak kabul edilebilir. ABH, akut böbrek hastalıklarından biridir ve diğer akut veya kronik böbrek hastalıkları veya bunlar olmadan ortaya çıkabilir (Şekil 3) (76).



AKD: akut böbrek hastalığı, **AKI:** (ABH) akut böbrek hasarı, **CKD:** (KBH) kronik böbrek hastalığı

Şekil-3: ABH, akut böbrek hastalıkları ve KBH arasındaki ilişki

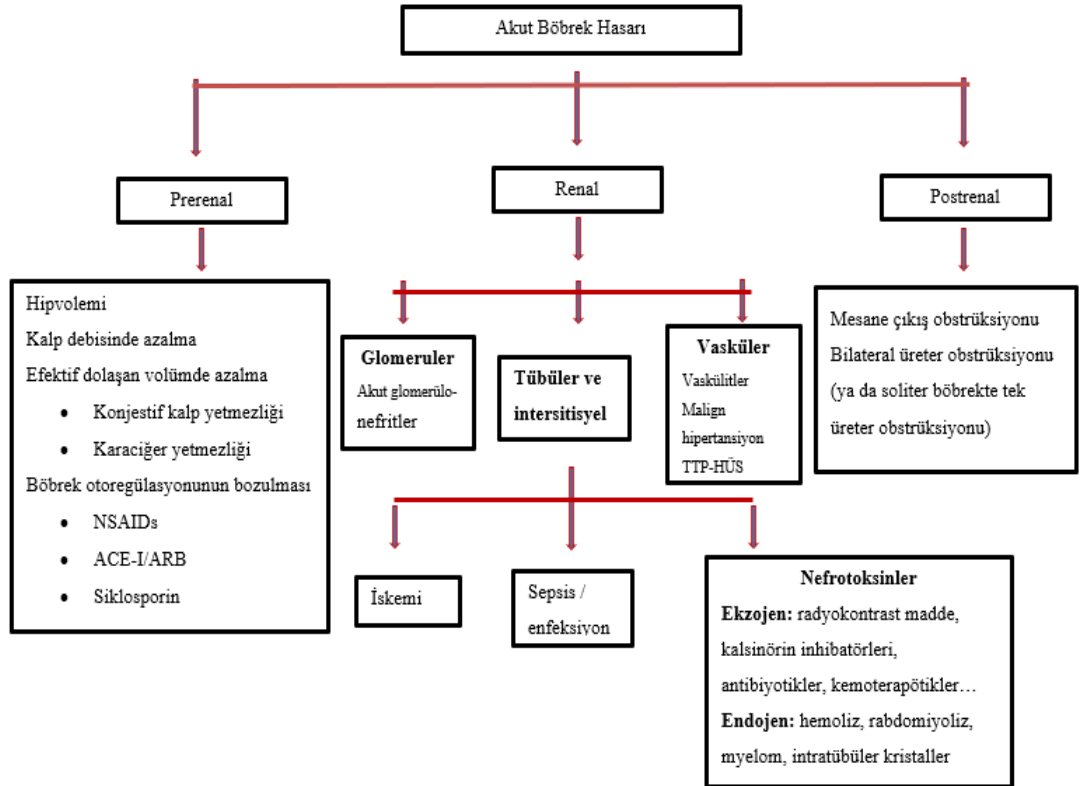
2.2.4. Epidemiyoloji

ABH klinisyenler için sık görülen, tanı ve tedavisi önemli bir klinik durumdur. İnsidansı kullanılan tanımlamalara göre ve popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Hastanedeki hastaların %5-7'sinde ve YBÜ'deki hastaların %30'unda başvuruda veya takipte ABH gelişmektedir. ABD'de 1080'lerden günümüze ABH insidansında yaklaşık 4 kat artış olduğu ve ABH insidansının 1 000 000 kişi başına yıllık 500 vaka olduğu tahmin edilmektedir (14). Yakın zamanda yayınlanan KDIGO tanımını kullanan 154 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde hastaneden yatan yetişkin hastaların %21,6'sında ABH geliştiği ve ABH gelişen hastaların %23,9'unda mortalite geliştiği gösterilmiştir (87). ABH, yatan hastalarda özellikle de YBÜ'de

takip edilen hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir. ABH'nın özellikle yaşlı popülasyonda sıklığı giderek artmaktadır. KBH gelişimini ve/veya kötüleşmesini ve diyaliz bağımlılığı gelişim riskini artırır. Tüm bu nedenlerle bir halk sağlığı sorunudur (14).

2.2.5. Akut böbrek hasarının tipleri

ABH nedenleri prerenal azotemi, renal parankimal hastalık ve postrenal obstrüksiyon olmak üzere üç geniş kategoriye ayrılmıştır (şekil 4) (14).



Harrison's Principles of Internal Medicine 20. Edisyondan uyarlanmıştır.

Şekil-4: ABH sebepleri

2.2.5.1. Prerenal azotemi

Prerenal azotemi ABH'nın en yaygın şeklidir. Normal glomerüler filtrasyonu sağlayacak renal plazma akımının ve intraglomerüler hidrostatik basıncın olmaması nedeniyle serum kreatinin ve/veya BUN konsantrasyonunda artış meydana gelmesidir. Hipovolemi, kalp debisinde azalma, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve anjiyotensin II inhibitörleri prerenal azoteminin en sık sebepleridir. Diğer prerenal azotemi nedenleri şekil 4'te gösterilmiştir. Tanım olarak, prerenal azotemi, böbrek parankimine zarar vermez. Parankimal kan akımı ve intraglomerüler hemodinamikler düzeltildiğinde geri dönüşümlüdür. Ancak uzun süren prerenal azotemi akut tübüler nekroz (ATN) olarak adlandırılan iskemik hasara yol açabilir (14).

2.2.5.2. Renal parankimal hastalık

Böbrek dokusundaki sorunlardan kaynaklanan ABH tablosudur. Glomerüler, tübüler ve intersitisyel, vasküler olmak üzere anatomik yapılara göre sınıflandırılmaktadır (şekil 4). En sık görülen formu %85 ile ATN'dir. Diğer intrinsek ABH nedenleri şekil 4'de gösterilmiştir. ATN patogenezi genellikle multifaktöriyeldir ve iskemi, inflamasyon ve toksin üçlüsünün değişik oranlarda karışımı ile ortaya çıkar. İntrensek ABH'nın en sık sebepleri sepsis, iskemi ve nefrotoksinlerdir (endojen ve eksojen) (14).

2.2.5.3. Postrenal obstrüksiyon

İdrarın akımının engellenmesi ile ortaya çıkan ABH'dır. Mesane çıkışı obstrüksiyonunda, bilateral üreter obstrüksiyonunda veya soliter böbreği olanlarda tek taraflı üreter obstrüksiyonunda görülür (14). Erkek uretrasının daha uzun olması ve prostat patolojilerinin görülebilmesi sebebiyle erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Üriner sistem neoplastik hastalıkları ve üriner sistem taş hastalığı diğer nedenleridir (77). Obstrüksiyon saatler veya günler içinde üriner sistemin lümen içi basıncını yükseltir. Pelvis renalis ve toplayıcı tübüller aracılığı ile artan basınç glomerüllere yansır. Bunun sonucunda GFH azalır. Obstrüksiyonun erken döneminde böbrek kan akımı artarken, sonrasında arteriollerde vazokonstrüksiyon gelişimi ile GFH'nın daha da düşmesine neden olur (14).

2.3. Sepsis ve ABH

Sepsis, enfeksiyon kliniğine sekonder gelişen ve hayatı tehdit eden akut organ disfonksiyonuna yol açabilen bozulmuş konakçı yanıtıdır (4). ABH, böbrek fonksiyonlarda saatler veya günler içinde gelişen azalma ile karakterize kreatinin ve üre gibi metabolizma son ürünlerinde birikiminin ve/veya idrar çıkışında azalmanın görüldüğü klinik bir sendromdur (70, 71). ABH, sepsis gibi kritik hastalıklara sıklıkla eşlik etmektedir ve hastanede yatış süresinde uzama, yoğun bakım gereksinimi, morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilidir (11-13). Sepsis ve sepsis ilişkili ABH'nın erken tanı ve tedavisi önemlidir.

2.3.1. Sepsis ve ABH arasındaki iki yönlü ilişki

Ciddi sepsis ve septik şoklu hastaların %50'sinden fazlasına ABH eşlik etmektedir. Sepsis hastanede yatan hastalarda ve özellikle YBÜ'de ABH'nın önemli bir nedenidir (14). ABH, sepsisin seyrinde kötüleşmeye neden olmaktadır ve aynı zamanda sepsis gelişimi için risk faktörüdür. Mehta ve arkadaşlarının yaptığı gözlemsel bir çalışmada ABH ve sepsis arasındaki ilişki incelendiğinde 611 ABH tanısı almış hastanın; %28'inde ABH gelişiminden önce sepsis tanısı olduğu, %40'ında ABH sonrasında sepsis geliştiği, %32'sinde sepsis gelişmediği saptanmıştır. Mortalite oranlarına bakıldığında ise ABH sonrasında sepsis gelişenlerde %44, sepsis gelişmeyenlerde ise % 21 saptanmıştır (88).

Akut böbrek hasarı birçok klinik durumda morbidite, mortalite ve hastane dışı uzun dönem sağ kalımı etkilemektedir. Birçok gözlemsel çalışmada sepsis ilişkili ABH'nın sepsis dışı ABH ve sepsisten demografik ve klinik özellikler bakımından farklılık gösterdiği görülmüştür. Sepsis ilişkili ABH olan hastaların sepsis dışı ABH olanlara oranla birçok yandaş hastalığa sahip olduğu, akut hastalığın daha ciddi olduğu ve fizyolojik değişikliklerin daha belirgin olduğu saptanmıştır (89).

Hastaneden taburcu olan sepsis ilişkili ABH gelişen hastaların uzun dönem sonuçları hakkında yeterli bilgiye sahip olmamakla birlikte, böbrek fonksiyonlarının çoğu hastada geri dönmeye rağmen iki yıl içinde ölüm riskinin 3,2 kat arttığı gösterilmiştir (90). Sepsis ilişkili ABH sonrası uzun dönemdeki kötü prognozun altında yatan mekanizma bilinmemektedir.

Çoğu zaman ABH, sepsis ve septik şokun erken döneminde çoklu organ yetmezliği sendromunun bir parçası olarak gelişir (91). Diğer organların işlev yetersizliklerinden sorumlu patofizyolojik mekanizmaları paylaşmasına rağmen, nefronun yüksek derecede organize yapısı hasara karşı farklı yanıtı neden olur. Bununla birlikte yeni kanıtlar sepsis ilişkili ve sepsis dışı ABH'nın farkı patolojik mekanizmalara sahip olduğunu göstermiştir (92).

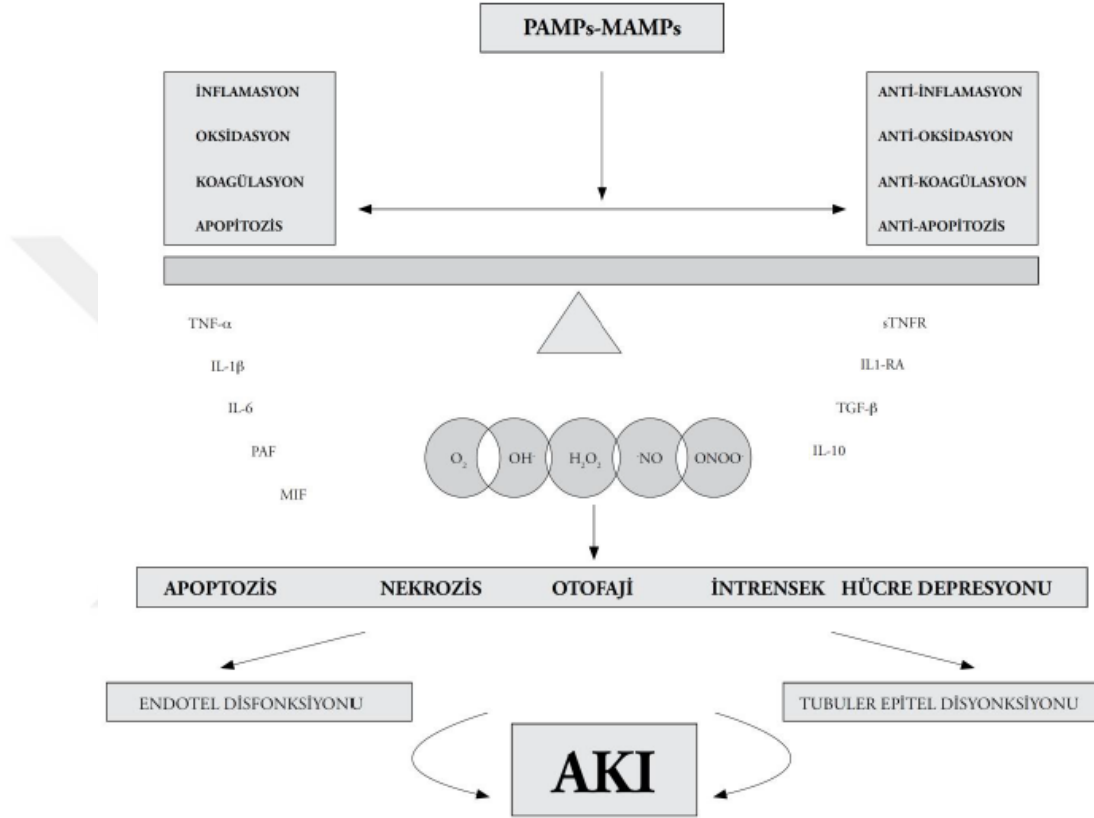
2.3.2. Sepsis ilişkili ABH'nın patogenezi

Sepsis ilişkili ABH'nın mortalite riski yüksektir bu nedenle hızlı tanı konmalıdır ve uygun tedavilere erken başlanmalıdır. Ancak insanlarda histopatolojik verilerin elde edilmesindeki kısıtlılıklar nedeniyle ABH'nın ve özellikle sepsis ilişkili ABH'nın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Sepsis ilişkili ABH'nın patogenezi ile ilgili bilgilerimiz çoğunlukla hayvan modellerine ve kan ve/veya idrar bileşenlerinin incelenmesi gibi dolaylı verilere dayanmaktadır. Üstelik bu hayvan modelleri çoğunlukla iskemi-reperfüzyon hasarına ve/veya ilaca bağlı hasara dayanmaktadır. Bu modeller sepsis ilişkili ABH ile ilgili değildir ve bu modellerden elde edilen bilgiler yanıltıcı olabilir (24).

Sepsis ilişkili ABH'nın patofizyolojisi kompleks ve multifaktöriyeldir. Sepsis ilişkili ABH, daha önceleri iskeminin neden olduğu hemodinamik bir hastalık olarak kabul edilirken, son araştırmalar böbrekteki hemodinamik değişiklikler, endotel disfonksiyonu, böbrek parankimine inflamatuvar hücre infiltrasyonu, intraglomerüler tromboz, tübüllerin nekrotik hücreler ve atıklar tarafından tıkanmasının da patogeneizde önemli rol aldığını göstermiştir (13, 16-25).

Sepsiste inflamatuvar yanıt, enfeksiyonu temizlemek ve daha sonra doku iyileşmesini teşvik etmek için temel olmakla birlikte doku hasarına ve organ disfonksiyonuna neden olabilir. Sitokin seviyeleri ile sepsis ilişkili ABH gelişimi arasındaki güçlü ilişki, sistemik inflamasyonun bu sürecin önemli bir aracı olduğu hipotezini desteklemektedir (22, 93). Sepsis ilişkili immün yanıt pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar mekanizmaların sıralı şekilde aktivasyonunu içermektedir (54, 55) (Şekil 5). Konak ve mikroorganizmanın ilk etkileşiminden sonra, humoral ve hücrel bileşenleri içeren geniş tabanlı bir immün yanıt oluşur. IL-1, TNF- α , IL-6 gibi çeşitli sitokinlerin salınmasına yol açar; sonrasında süreç sitokin fırtınası, hemodinamik instabilite, organ disfonksiyonu ve septik şoka doğru ilerler (53). Bu pro-inflamatuvar fazı kompanse eden anti-inflamatuvar faz takip eder. Bu immünsuprese durum monositlerdeki

sitokin üretiminde ve antijen sunumunda değişme, lenfosit proliferasyonunda azalma ve apoptozisin artışı ile karakterizedir (53-55, 94, 95).



PAMPs: patojen ilişkili moleküler kalıplar; **MAMPs:** mikrobiyal ilişkili moleküler kalıplar; **TNF:** tümör nekrozis faktör; **IL:** interlökin ; **PAF:** proteaz aktive edici faktör; **MIF:** migrasyon inhibitör faktör; **sTNFR:** çözümlü tümör nekrozis faktör reseptörü; **AKI:** akut kidney injury-ABH

Şekil-5: Sepsis ve sepsis ilişkili ABH patofizyolojisinde anahtar patojenik yollar

Çeşitli pro-inflamatuar sitokinler sepsis gelişimine katkıda bulunurlar, rekombinant IL-1 ve TNF- α uygulanmasıyla oluşan yanıt, lipopolisakkaridlerle karşılaşınca oluşan veya sepsisteki yanıtı benzerdir (96, 97). Anti-TNF- α monoklonal antikorlarının yararlı etkileri hayvan sepsis modellerinde görülse de, klinik çalışmalarda insanlar üzerinde yararlı etkileri saptanmamıştır (98).

Patojenler Toll-like reseptörleri (TLRs), gibi tanıma reseptörleri ile etkileşime geçerek immün sistem hücrelerini aktive ederler (53). Patojenlerde, konakta bulunmayan, patojen ya da mikrobiyal ilişkili moleküler kalıplar (Pathogen associated molecular patterns; PAMPs veya “Microbial associated molecular patterns”; MAMPs) olarak adlandırılan bileşenler bulunmaktadır (şekil 5).

Enfeksiyon sırasında sadece immün sistem hücreleri (monosit/makrofaj serisi) değil epitel hücreleri de patojen ilişkili moleküler kalıpları TLRs aracılığı ile tanırlar (99). Son zamanda yapılan çalışmalarla memelilerde böbrek tübül epitel hücrelerinin TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonu ettiği ve bu hücrelerin, LPS gibi inflammatuar medyatörleri, TLR-4'e bağımlı bir şekilde tanıyabildiği gösterilmiştir (100, 101). Farelerdeki deneysel peritonit modelinde hepatik ve splenik makrofajlarda TLR-4 ve TLR-2 tanımlanmasında önemli bir artış görülmektedir (102). Bu bulgular sepsiste organ hasarı tedavisinde TLRs modülasyonunun yeni hedef olabileceğini göstermektedir. Sepsis aynı zamanda kompleman kaskadı, koagülasyon sisteminin aktivasyonu, damar yaralanması gibi birçok sistemi etkilemektedir. Sonuç olarak sepsisin bu karmaşık yapısı, kendisini etkileyen birçok sistemden sadece birini tedavide hedef seçen modalitelerin başarısızlığını açıklar (22).

Sepsis ilişkili ABH patofizyolojisinde en tartışmalı noktalardan biri, böbrek kan akımının nasıl değiştiğidir. Hipodinamik şokta ABH'nın, uzamış hipoperfüzyon ve böbrek iskemisi sonucu oluştuğu düşünülmüştür. Ancak bazı hayvan çalışmalarında, ağır sepsis ve septik şokta böbrek kan akımının ve medüller kan akımının arttığı gösterilmiştir (24). Bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde ABH tanısı almış sekiz hastaya perkütan olarak termodilüsyon böbrek kan akımı kateteri yerleştirilmiş ve normal böbrek kan akımına rağmen sepsis ilişkili ABH oluşabileceğini gösterilmiştir (103).

Sepsis makrovasküler ve mikrovasküler kan akımında değişikliklere neden olur. Mikrovasküler değişikliklerle sürekli kan akışı olan (besleyici) kapiller sayısında azalma ve aralıklı kan akışı olan kapiller sayısında artış ile ilişkili olarak bölgesel kan akımı heterojenitesinde artış meydana gelir (22). Yakın zamanda yapılan hayvan çalışmaları renal mikro sirkülasyonun, sepsis ilişkili ABH'da normal veya artan böbrek kan akımı olsa bile bozulduğunu göstermiştir (104, 105). Oluşan mikrovasküler şantlar ile hipoperfüzyon ve hipoksi bölgeleri oluşmaktadır. Vazoaktif medyatörlerin yanı sıra endotel ile de bölgesel ihtiyaçlara göre mikrodolaşım otoregülasyonu sağlanmaktadır (22) Tyml ve ark. çalışmalarında LPS kaynaklı endotel hasarında mikrodolaşım regülasyonunun bozulduğunu saptamıştır (106). Benzer şekilde endotel disfonksiyonu, vasküler geçirgenliğin artmasına ve intersitisyel ödemin kötüleşmesine neden olur. Sonuç olarak intersitisyel ödem oksijenin hücrelere ulaşması için aşılması gereken difüzyon mesafesini artırır ve hipoksi riskini artırır (107). Böbreğin kapsüllü bir organ olduğu göz önüne alındığında, doku ödemi, venöz çıkış basınçlarının artmasına, konjesyonun artmasına ve sonuç olarak mikrovasküler perfüzyon değişikliklerinin devam etmesine katkıda bulunur (108, 109).

Renal kan akımının korunmasına ve bazı durumlarda artmasına rağmen sepsis ilişkili ABH azalmış GFH ile ilişkilidir. Öne sürülen mekanizma böbrek kan akımının korunmasına rağmen efferent arteriolün afferent arteriole göre daha fazla dilate olması nedeniyle glomerül içindeki basıncın düşmesidir. Ancak insandaki sepsis ilişkili ABH tablosunda bu mekanizmanın ne kadar geçerli olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Sepsisin yol açtığı ABH'nın patogeneğinde bu çoklu mekanizmaların rolünü ve zamanlamasını daha iyi anlamak ve bu hasta popülasyonundaki sonuçları iyileştirmek için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır (22).

2.3.3. Sepsis ilişkili ABH'nın erken tanısında yeni biyobelirteçler

Günümüzde sepsis ilişkili ABH'da klinik sonuçları iyileştirmek için, uygulanan tedavilerin daha başarılı olabileceği erken evrede tanı koydurabilecek biyobelirteçler geliştirmeye yönelik artan bir çaba mevcuttur (30). Böbrek yetmezliğini

değerlendirmek için kullanılan kreatinin hastanın yaşına, cinsiyetine, kas kitlesine göre değişmektedir. Ayrıca böbrek fonksiyonlarda yaklaşık %50 azalma olmadan serum kreatininini yükselmeyebilir (27). Bu nedenle ABH'nın daha erken dönemde tanınmasını sağlayacak testler üzerinde çalışılmaktadır. Yeni ABH belirteçlerinin sepsis ilişkili ABH'yı serum kreatininin yüksekliği gelişmeden önce tanıyabildikleri gösterilmiştir.

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) nötrofillerde ve proksimal kıvrımlı tübülü de içeren epitel hücrelerinde sentezlenen bir proteindir. NGAL, ABH gelişiminden sonraki 2 saat içinde hem serumda hem de idrarda saptandığı için böbreğin troponini olarak adlandırılmaktadır. Kardiyopulmoner bypass, kontrast nefropati veya sepsis ilişkili ABH'da serum kreatininini 24-48 saat içinde yükselmeye başlarken, serum ve idrarda NGAL düzeyleri 2 saat içinde yükselmeye başlar (26, 110). Plazma ve idrar NGAL değerleri sepsis ilişkili ABH olan 83 hastada sepsis ilişkili olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (26).

Sistatin-C, 13-kD büyüklüğünde bir proteindir. Serum sistatin C, çekirdekli tüm hücrelerde sentez edilip sabit bir hızla kana karışan, nonglikolize bir proteindir. Serum kreatinin seviyesinde meydana gelen değişikliklerin monitarizasyonu ile karşılaştırıldığında, ABH gelişim riskini 1-2 gün önceden belirlemektedir. Serum konsantrasyonu yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi ve hidrasyon durumundan etkilenmez (111).

Böbrek hasar molekülü-1 (kidney injury molecule tip-1: KIM-1) tübüler kaynaklı bir transmembran proteinidir. Hayvan modellerinde iskemik veya toksik ABH'ya cevap olarak KIM-1'in proksimal tübül epitel hücrelerinde belirgin arttığı gösterilmiştir (112). ABH tanısında ve prognozunda KIM-1'in klinik kullanılabilirliği değerlendirildiğinde, kalp ameliyatlarından 2 saat sonra ABH gelişenlerde gelişmeyenlere oranla KIM-1 düzeylerinde anlamlı derecede artış görülmüştür. Kalp cerrahisinden sonraki 24 saat içinde ABH'nın öngörülmesinde KIM-1 duyarlılığı %92-100 arasında bulunmuştur (113). Netrin-1 lamininle ilişkili bir kılavuz moleküldür. Netrin-1 ve KIM-1 sağlıklı böbreklerde idrarda saptanmazken ABH geliştiğinde upregüle olurlar. Yuexing ve ark. 150 sepsis hastasında yaptıkları

çalışmada idrarda netrin-1 ve KIM-1 değerlerinin ABH'nın erken tanınmasında etkili olduğunu saptamıştır (114).

Pro-inflamatuar bir sitokin olan interlökin-18 (IL-18) inflamasyon ve iskemik doku hasarının bir belirteçidir. Deneysel çalışmalarda caspase-1 aracılı IL-18 aktivasyonunun ABH'nın oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. ABH'yı takiben proksimal tübülden salınımı artar ve idrarda tespit edilir. İdrarda IL-18 düzeylerinin iskemik ABH için daha özgül olduğu ve kronik böbrek hasarı, idrar yolu enfeksiyonu veya nefrotoksik hasardan etkilenmediği düşünülmektedir (115).

Karaciğer yağ asidi bağlayan protein (liver fatty acid binding protein: L-FABP) serbest yağ asitlerini hücre içine taşıyan küçük sitoplazmik bir proteindir. Böbrekte proksimal tübülde sentezlenir. Hayvan modellerinde idrar L-FABP düzeyinin tübülointersitelyel hasarın derecesini yansıttığı saptanmıştır (116). Koroner by-pass ameliyatı geçiren pediyatrik hastalarda girişim sonrası 4. saatteki düzeyleri ABH'nın risk belirleyicisi olarak değerlendirilmiştir (117).

Günümüzde ABH'yı erken tanıma adına çalışılmış ve çalışılmakta olan birçok biyobelirteç olsa da bu biyobelirteçlerin klinisyenlerce nasıl kullanılacağına yönelik bilgilerimiz kısıtlıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu prospektif, gözlemsel kohort çalışmasına Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servise 1 Mayıs-1 Ağustos 2019 tarihleri arasında başvuran sarı veya kırmızı alanda değerlendirilen 18 yaş üstü ve sepsis ön tanılı hastalar kendilerinden veya birinci derece yakınlarından onam alındıktan sonra dahil edilmişlerdir. Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Protokol Kodu: 09.2019.504)

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 1.18 yaşından büyük olmak,
2. Enfeksiyon şüphesi taşımak,
3. SIRS ve/veya qSOFA kriterlerinden iki ve üzerinde puan almak,
4. Takip ve tedavinin hastanemizde devam etmesi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 1.18 yaş altı olmak,
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmemek,
3. Devam eden gebelik,
4. Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle rutin hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisinde olmak,

5. Başvuru anında SIRS ve/veya qSOFA skorunun hesaplanamaması (vital bulguların eksik kaydedilmesi vb nedeniyle),

6. Başvuru esnasında başka bir akut böbrek hasarı sebebinin eşlik etmesi (diyabetik ketoasidoz koması, kanama, ishal, hidronefroz, kontrast madde maruziyeti, ilaç intoksikasyonu... vb)

7. İlk 24 saat içinde exitus olmak.

3.2. Veri Toplama Yöntemi

Hazırlamış olduğumuz “Sepsis ilişkili akut böbrek hasarını öngörmede SIRS ve qSOFA kriterelerinin karşılaştırılması” takip formu ile hastaların cinsiyet, yaş gibi demografik bilgileri, diyabetes mellitus, hipertansiyon, malignite gibi bilinen eşlik eden hastalıkları, başvuru anında ki sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, vücut sıcaklığı, dakika solunum sayısı, dakika nabız sayısı, gibi vital bulguları ve bilinç durumu kaydedildi. Başvuru anında SIRS ve qSOFA skorları hesaplanarak kaydedildi. Acil servise başvurusunda gönderilen hemogram, kan gazı, prokalsitonin, CRP, BUN ve kreatinin değerlerini içeren laboratuvar sonuçları kaydedildi. Hastaların enfeksiyon odakları başvuru anındaki şikayetleri, fizik muayene bulguları, tam idrar tetkiki, kan ve/veya idrar ve/veya balgam kültür sonuçları ve tomografi ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemlerine ait bulguları değerlendirilerek 6 kategoride kaydedildi. SIRS ve/veya qSOFA skorundan iki veya daha fazla puan alan ve klinik enfeksiyon şüphesi olan hastalar sepsis ön tanısıyla çalışmaya dahil edildi. Hastane veri sistemimizde kayıtlı ise son 6 ay içerisindeki serum kreatinin değeri bazal kreatinin olarak kaydedildi. Hastaların acil serviste ve/veya takip edilen birimde gönderilen 48. Saat ve 1. haftaya ait laboratuvar tetkikleri de takip formuna kaydedildi. Acil serviste idrar çıkış takip verilerine ulaşılamaması nedeniyle ABH tanısında ve evrelemesinde AKIN kriterlerindeki serum kreatinin değişimleri kullanıldı. Hastaların başvuru anındaki serum kreatinin değerlerine göre CKD-EPI formülü kullanılarak başvuru GFH değerleri hesaplandı. İlk 24 saat içinde exitus olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Başvurusunda veya takibinde ABH geliştirebilecek ek akut kliniği (diyabetik ketoasidoz koması, kanama, ishal, hidronefroz, kontrast madde maruziyeti, ilaç

intoksikasyonu... vb) olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastane kayıt sisteminden faydalanılarak hastalarda ilk 28 günde mortalite gelişip gelişmediği kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 23.0 software; Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekliliği olan değişkenler için “*Kolmogorof Simirnov testi*” ile normalite test edildikten sonra uygunluğuna göre ortalama (\pm SD) veya medyan (min- max) olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız iki grup karşılaştırmaları “*Independent samples t-test*”, normal dağılım koşulunu sağlamadığında “Mann Whitney U test” ile yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında “*Ki-kare (chi-square)* ve *Fisher exact testi*” kullanıldı. Üç veya daha fazla sayıda grubu, bir değişken bakımından karşılaştırmak için “*One-way anova testi*” kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler için, p değeri $<0,05$ anlamlı kabul edildi. ABH gelişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli analizlerde anlamlılık saptanan ve birbirleriyle ilişkili olmayan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine 1 Mayıs-1 Ağustos 2019 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü ve sepsis ön tanılı, son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz veya periton diyaliz tedavisinde olmayan, çalışma için onamı alınan, takip ve tedavisi hastanemizde devam eden 136 hastanın 16'sı diyabetik ketoasidoz koması, kanama, ishal, hidronefroz, kontrast madde maruziyeti, ilaç intoksikasyonu gibi ek ABH etyolojisi olması nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Çalışmamızda 120 hastanın verileri değerlendirildi.

4.1. Demografik Veriler

Çalışmada değerlendirilen hastaların %60,8'i (n=73) erkek, %39,2'si (n=47) kadındı. Yaş medyan değeri 66 (18-89) yılı ve 72 hasta 65 yaş ve üzerinde idi. Hastaların %96,6'sı (n=116) SIRS kriterlerini, %54,2'si (n=65) qSOFA kriterlerini, %51,7'si ise (n=62) hem SIRS hem de qSOFA kriterlerini karşılamaktaydı.

Hastaların eşlik eden kronik hastalıkları değerlendirildiğinde hipertansiyon %43,3 (n=52), malignite %32,5 (n=39), diyabetes mellitus %30 (n=36), kronik böbrek hastalığı %19,2 (n=23), kronik obstrüktif akciğer hastalığı %19,2 (n=23), hastada mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri tablo 13'te verilmiştir.

Tablo-13 Hastaların demografik özellikleri				
Özellik		medyan	n	yüzde (%)
Yaş * (yıl)		66 (18-89)		
Cinsiyet	Kadın		47	39,2
	Erkek		73	60,8
Hipertansiyon			52	43,3
Malignite			39	32,5
Diyabetes Mellitus			36	30
Kronik böbrek hastalığı			23	19,2
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı			23	19,2
Koroner arter hastalığı			21	17,5
Serebro vasküler olay			11	9,2
Konjestif kalp yetmezliği			8	6,7
Alzheimer/ demans			6	5
Benign prostat hipertrofisi			6	5
Atrial fibrilasyon			5	4,2
Kronik karaciğer hastalığı			3	2,5
* Normal dağılım koşulları karşılanmadığı için medyan (minimum, maksimum) değerleri verildi.				

Hastaların SS 24 (18-55) / dk, nabız sayısı 105±20/ dk, vücut sıcaklığı 37,5±1C°, SKB 106±24 mm Hg, DKB 66±17 mm Hg olarak hesaplandı. Çalışmamızda 39 (%32,5) hastada bilinç bozukluğu mevcuttu. Hastaların vital bulguları ve laboratuvar sonuçları tablo 14'te verilmiştir.

Tablo-14 Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri			
Özellik	ortalama/ medyan	Özellik	ortalama/ medyan
SS * (/dk)	24 (18- 55)	Na (mEq/L)	135 ± 5,7
Nabız (/dk)	105± 20	K (mEq/L)	4,4 ± 0,9
Vücut sıcaklığı (C°)	37,5± 1	Ca * (mg/dL)	8,4 (5,3-10,9)
SKB (mm Hg)	106± 24	P * (mg/dL)	3,1 (0,8-8,4)
DKB (mm Hg)	66± 17	Albümin (g/L)	31,0 ± 6,7
Bilinç bozukluğu (n)	39 (%32,5)	AST * (U/ L)	31 (8-982)
WBC * (x 10 ³ /µL)	11.3 (0.2-31.0)	ALT * (U/ L)	22 (4-363)
NEU * (x 10 ³ /µL)	8.0 (0.1-25.7)	LDH * (U/L)	329 (137-2841)
Lenfosit* (x 10 ³ /µL)	0.9 (0.1-15.4)	pH	7,38± 0,09
Hgb (g/dL)	10,7 ± 2,3	CO2 * (mm Hg)	35 (15-96)
Plt * (x 10 ³ /µL)	228 (3-851)	HCO3 (mmol/L)	22,5 ± 6,2
BUN * (mg/dL)	26 (9-183)	Laktat * (mmol/ L)	2,1 (0,7-13,3)
BUN 48.sa (mg/dL) *	28 (4-158)	Pct başvuru * (µg/L)	0,9 (0,1-100)
Bazal kreatinin * (mg/dL)	0,84 (0,3-3,30)	Pct 48. saat * (µg/L)	1,28 (0,1-100)
Kreatinin * (mg/dL)	1,07 (0,25-7,04)	CRP başvuru * (mg/L)	109 (3,0-385)
Kreatinin 48.sa * (mg/dL)	1,02 (0,25-5,30)	CRP 48. saat * (mg/L)	110 (2,7-383)
* Normal dağılım koşulları karşılanmadığı için medyan (minimum, maksimum) değerleri verildi.			

Hastaların enfeksiyon odakları anamnezleri, fizik muayene bulguları, tam idrar tetkiki, kan ve/veya idrar ve/veya balgam kültür sonuçları ve tomografi ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemlerine ait bulguları değerlendirilerek 6 kategoride kaydedildi. Sırası ile pnömoni %64,2 (n=77), üriner sistem enfeksiyonu %13,3 (n=16), intraabdominal enfeksiyon %13,3 (n=16), cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu %2,5 (n=3), santral sinir sistemi enfeksiyonu %2,5 (n=3) hastada mevcuttu. Beş (%4,2) hastada odak saptanamadı (Tablo 15).

Tablo-15 Hastaların Enfeksiyon odakları		
	n	Yüzde (%)
Pnömoni	77	64,2
Üriner sistem enfeksiyonu	16	13,3
İntraabdomial enfeksiyon	16	13,3
Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu	3	2,5
SSS enfeksiyonu	3	2,5
Odak yok/diğer	5	4,2
Toplam	120	100

SSS: Santral sinir sistemi

4.2. Başvuruda ve/veya Takipte ABH gelişen Hastaların Verileri

Hastaların %62,5'inde (n= 75) başvuruda ve/veya takipte ABH saptandı. AKIN evrelemesine göre 40 (%53,3) hastada evre 1, 19 (%25,3) hastada evre 2 ve 16 (%21,4) hastada evre 3 ABH gelişti.

ABH gelişen hastalarda yaş medyan değeri 73 (18-89) yıl, gelişmeyen hastalarda yaş medyan değeri 58,5 (28-85) yıl olarak hesaplandı ve iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0,029). Hastalar yaşlarına göre 65 yaş üstü ve altı olarak değerlendirildiğinde de 65 yaş ve üzeri hastalarda ABH daha fazla idi (p= 0,002). Cinsiyet ile ABH arasında ilişki saptanmadı (p= 0,530).

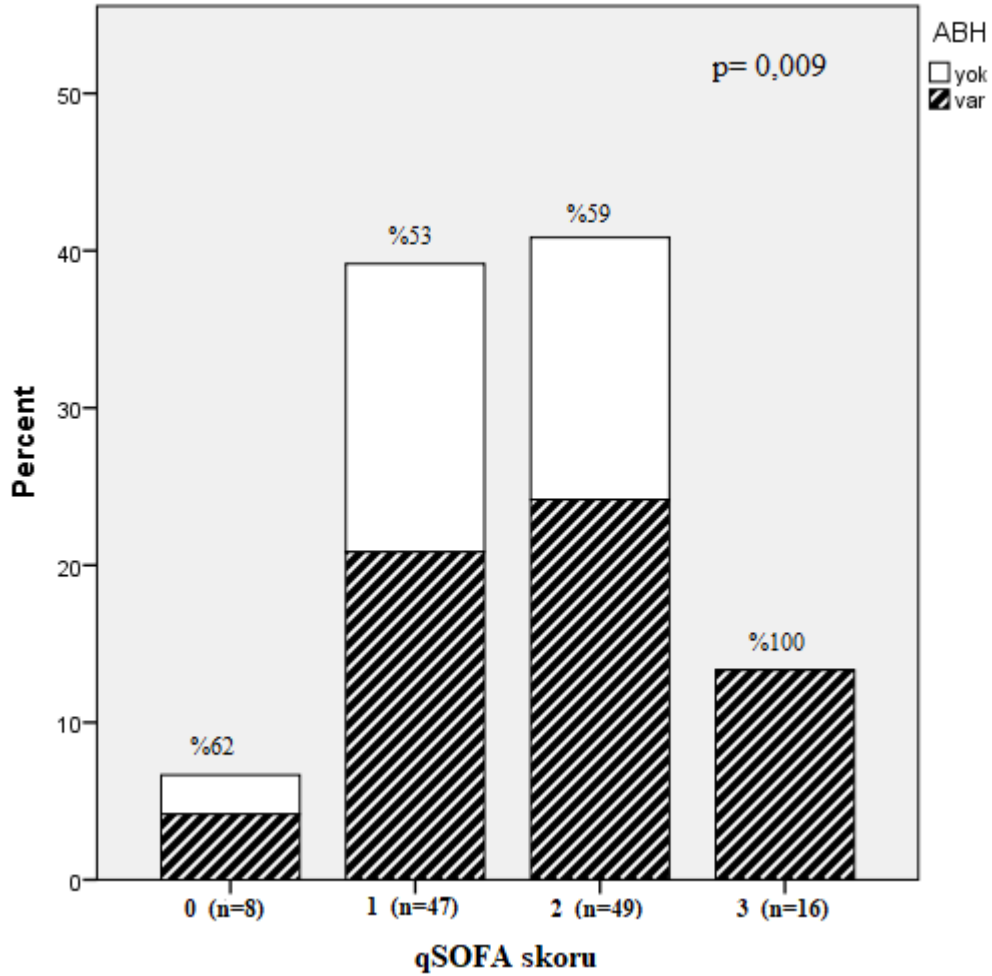
Eşlik eden kronik hastalıkları incelendiğinde; HT (p= 0,004) ve DM (p= 0,024) ile ABH arasında anlamlı ilişki saptandı. HT tanılı hastaların %76,9'unda, DM tanılı hastaların da %77,8'inde ABH gelişti. Diğer eşlik eden hastalıklar ile ABH arasında ilişki saptanmadı (tablo 16).

Tablo-16 Demografik özellikler ile ABH ilişkisi						
Özellik		ABH var		ABH yok		p değeri
		n(%)	median	n(%)	median	
Yaş* (yıl)			73 (18-89)		58,5 (28-85)	0,029
Yaş <65		22 (48,8)		26 (54,2)		0,002
Yaş ≥65		53 (73,6)		19 (26,4)		
Cinsiyet	kadın	31 (65,9)		16 (34,1)		0,530
	erkek	44 (60,3)		29 (39,7)		
HT		40 (76,9)		12 (33,1)		0,004
DM		28 (77,8)		8 (32,2)		0,024
Malignite		22 (56,4)		17 (43,6)		0,339
KBH		18 (78,2)		5 (21,8)		0,082
KAH		17 (80,9)		4 (19,1)		0,054
KOAH		11 (47,8)		12 (52,2)		0,106
KKY		6 (75)		2 (25)		0,709
SVO		7 (63,6)		4 (36,4)		1,000
* Normal dağılım koşulları karşılanmadığı için medyan (minimum, maksimum) değerleri verildi.						

HT: Hipertansiyon, **DM:** Diyabetes mellitus, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **KOAH:** Kronik obstruktif akciğer hastalığı, **KKY:** Konjestif kalp yetmezliği, **SVO:** Serebro vasküler olay

Hastaların %96,6'sı (n=116) SIRS kriterlerini, %54,2'si (n=65) qSOFA kriterlerini, %51,7'si ise (n=62) hem SIRS hem de qSOFA kriterlerini karşılamaktaydı. SIRS kriterlerini karşılayan hastaların %63'ünde (n=73) ABH gelişirken %37'sinde (n= 43) ABH gelişmedi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0,630).

QSOFA kriterlerini karşılayan hastaların %69,2'sinde (n= 45) ABH gelişirken qSOFA kriterlerini karşılamayan hastaların %54,5'inde (n=30) ABH gelişmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0,098). Ancak tüm qSOFA skor grupları incelendiğinde ABH gelişimiyle qSOFA skoru arasında anlamlı ilişki mevcuttu (p= 0,009) (şekil 6). Skoru 3 olan 16 hastanın hepsinde (%100), skoru 2 olan 49 hastanın 29'unda (%59,2), skoru 1 olan 47 hastanın 25'inde (%53,2) ABH gelişti. Tek yönlü Anova testine göre skoru 3 olan hastalar skoru 2 olan ve skoru 1 olan hastalarla karşılaştırıldığında ABH gelişimi açısından anlamlı fark saptandı (sırasıyla p= 0,002 ve p= 0,001).



Şekil-6: QSOFA skoru ve ABH arasındaki ilişki

QSOFA bileşenleri incelendiğinde; SS (p=0,907) ve SKB (p= 0,419) ile ABH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak bilinç durumu ile ABH arasında anlamlı ilişki saptandı (p= 0,001). Bilinç bozukluğu olan 39 hastanın 33'ünde (%84,5) ABH gelişti. Hastaların diğer vital bulguları incelendiğinde; DKB ortalaması ABH gelişen hastalarda daha düşüktü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,016). Dakika nabız sayısı, dakika solunum sayısı ve vücut sıcaklığı ile ABH gelişimi arasında ilişki bulunmadı (tablo 17).

Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde fosfor (p≤ 0,001), pH (p≤ 0,001), HCO₃ (p≤ 0,001), başvuru prokalsitonin (p≤ 0,001) ve 48.saat prokalsitonin (p≤ 0,001) ile ABH gelişimi arasında anlamlı ilişki bulundu. AST, ALT, LDH, laktat, CRP, değerlerinde iki grup arasında fark bulunmadı (tablo 17).

Tablo-17 Hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin ABH ile ilişkisi			
Özellik	ABH var	ABH yok	p değeri
	ortalama/ medyan	ortalama/ medyan	
SS * (/dk)	24 (18-55)	24 (18-38)	0,907
Nabız (/dk)	104,9 ± 26,7	105,4 ± 19,5	0,837
Vücut sıcaklığı (C°)	37,5 ± 1,1	37,6 ± 1,0	0,645
SKB (mm Hg)	104,9 ± 26,7	108,6 ± 19,6	0,419
DKB (mm Hg)	63,2 ± 17,8	70,6 ± 13,5	0,016
Bilinç bozukluğu (n %)	33 (%84,5)	6 (%15,5)	0,001
WBC * (x 10 ³ /μL)	11.4 (0.2-31.0)	3.9 (0.4-23.0)	0,114
NEU * (x 10 ³ /μL)	10.0 (0.1-25.7)	3.1 (0.1-17.9)	0,057
Lenfosit* (x 10 ³ /μL)	0.7 (0.1-4.1)	0.6 (0.1-15.4)	0,563
Hgb (g/dL)	10,7 ± 2,2	10,6 ± 2,5	0,782
Plt * (x 10 ³ /μL)	201 (55-695)	171 (11-452)	0,885

BUN * (mg/dL)	32 (14-183)	15 (10-49)	≤0,001
Bazal kreatinin * (mg/dL)	0,89 (0,3-2,64)	0,65 (0,35-1,5)	≤0,001
Kreatinin * (mg/dL)	1,5 (0,54-4,81)	0,80 (0,3-1,55)	≤0,001
Na (mEq/L)	134,8 ± 6,1	135,6 ± 5,2	0,479
K (mEq/L)	4,5 ± 0,9	4,3 ± 0,7	0,080
Tablo-17 Hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin ABH ile ilişkisi (devamı)			
Özellik	ABH var	ABH yok	p değeri
	ortalama/ medyan	ortalama/ medyan	
Ca * (mg/dL)	8,6 (7,3-10,0)	8,1 (5,3-9,2)	0,090
P * (mg/dL)	3,1 (0,8-8,4)	2,4 (1,2-4,5)	≤0,001
Albümin (g/L)	31,5 ± 6,4	30,3 ± 7,1	0,355
AST * (U/ L)	31 (12-982)	23 (8-322)	0,140
ALT * (U/ L)	22 (11-330)	15 (4-363)	0,061
LDH * (U/L)	337 (152-654)	300 (137-2054)	0,116
pH	7,35 ± 0,09	7,43 ± 0,06	≤0,001
CO2 * (mm Hg)	35 (22-72)	35 (23-69)	0,789
HCO3 (mmol/L)	21,0 ± 6,4	25,0 ± 5,0	≤0,001
Laktat * (mmol/ L)	2,7 (1-8,4)	2 (1-10,5)	0,116
Pct başvuru * (µg/L)	3,7 (0,1-100)	0,49 (0,1-26,2)	≤0,001
Pct 48. saat * (µg/L)	3,7 (0,1-100)	0,64 (0,1-52)	≤0,001
CRP başvuru * (mg/L)	152 (7,4-385)	100 (3,0-324)	0,240
CRP 48. saat * (mg/L)	127 (3,0-327)	141 (2,7-383)	0,236
* Normal dağılım koşulları karşılanmadığı için medyan (minimum, maksimum) değerleri verildi.			

Tablo-18 Enfeksiyon odakları ile ABH arasındaki ilişki				
	ABH var (n)	ABH yok (n)	Toplam	p değeri
Pnömoni	43	34	77	0,044

Üriner sistem enfeksiyonu	15	1	16	0,006
İntraabdomial enfeksiyon	10	6	16	1,000
Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu	3	0	3	0,291
SSS enfeksiyonu	2	1	3	1,000
Odak saptanamadı	2	3	5	1,000

Enfeksiyon odakları ile ABH gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,23). Üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan 16 hastanın 15'inde ABH gelişmiştir (p=0,006). Pnömoni tanısı alan 77 hastanın 43'ünde ABH gelişmiştir (p= 0,044) (tablo 18).

Tek değişkenli analizlerde ABH gelişimi ile anlamlı ilişkili saptanan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Yaş (AOR:2,41 p= 0,040), bilinç bozukluğu (AOR:20,40 p=0,001), prokalsitonin (AOR:1,07 p=0,037), fosfor (AOR:3,27 p= 0,001) ve üriner sistem enfeksiyonu (AOR:18,8 p=0,036) ABH gelişimi için bağımsız belirleyiciler olarak bulundu (tablo 19).

Tablo-19 Çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları			
Özellik	AOR	p	%95 GA
Cinsiyet *	0,92	0,849	0,39- 2,14
Yaş*	2,41	0,040	1,04- 5,58
HT*	1,90	0,212	0,69- 5,21
DM*	1,52	0,440	0,52- 4,41
Bilinç bozukluğu **	20,40	0,001	3,68- 113,1
DKB**	0,96	0,108	0,93- 1,00
SS **	0,96	0,958	0,25- 3,70
P**	3,27	0,001	1,66- 6,42
Pct**	1,07	0,037	1,005- 1,14
HCO ₃ **	0,97	0,732	0,86- 1,10
ÜSE**	18,84	0,036	1,20- 294,3
Pnömoni **	1,01	0,986	0,20- 4,92

AOR: Adjusted Odds Ratio, **GA:** güven aralığı, **HT:** hipertansiyon, **DM:** diyabetes mellitus, **Pct:** prokalsitonin **P:** fosfor, **HCO3:** bikarbonat **DKB:** diyastolik kan basıncı, **SS:** solunum sayısı **ÜSE:** üriner sistem enfeksiyonu

*: özellikler aynı regresyon modelinde incelenmiştir. Kadın cinsiyet indikatör olarak seçilmiştir. <65 yaş indikatör olarak seçilmiştir.

** : özellikler aynı regresyon modelinde incelenmiştir. Pct 48.saatte değerlendirilmiştir. Bilinç durumunda değişiklik olmayanlar indikatör olarak seçilmiştir.

4.3. Başvuruda Böbrek Hasarı Olmayıp Takipte ABH Gelişen Hastaların verileri

Çalışmamızdaki 120 hastanın %55' inin (n=66) acil servise başvuruda hesaplanan eGFH'ı 60 ve üzerinde idi. Bu hastanın 26'sı (%39,4) kadın, 40'ı (%60,6) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 57,9± 19 yıl olarak hesaplandı. Altmış altı hastanın %39,5' inde (n= 26) takipte ABH gelişti.

Yirmi altı hastanın 12'si (%46) kadın, 14'ü (%56) erkekti; cinsiyet ile ABH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p= 0,365). Hastaların 30'u (%45) 65 yaş ve üzerindeydi ve bu hastaların %53'ünde ABH gelişti. Altmış beş yaş altı hasta sayısı 36 idi ve bu hastaların %27,7'sinde ABH gelişti, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0,034).

HT, DM, malignite, gibi eşlik eden hastalıklar her iki grupta değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. P değerleri tablo 20'de verilmiştir.

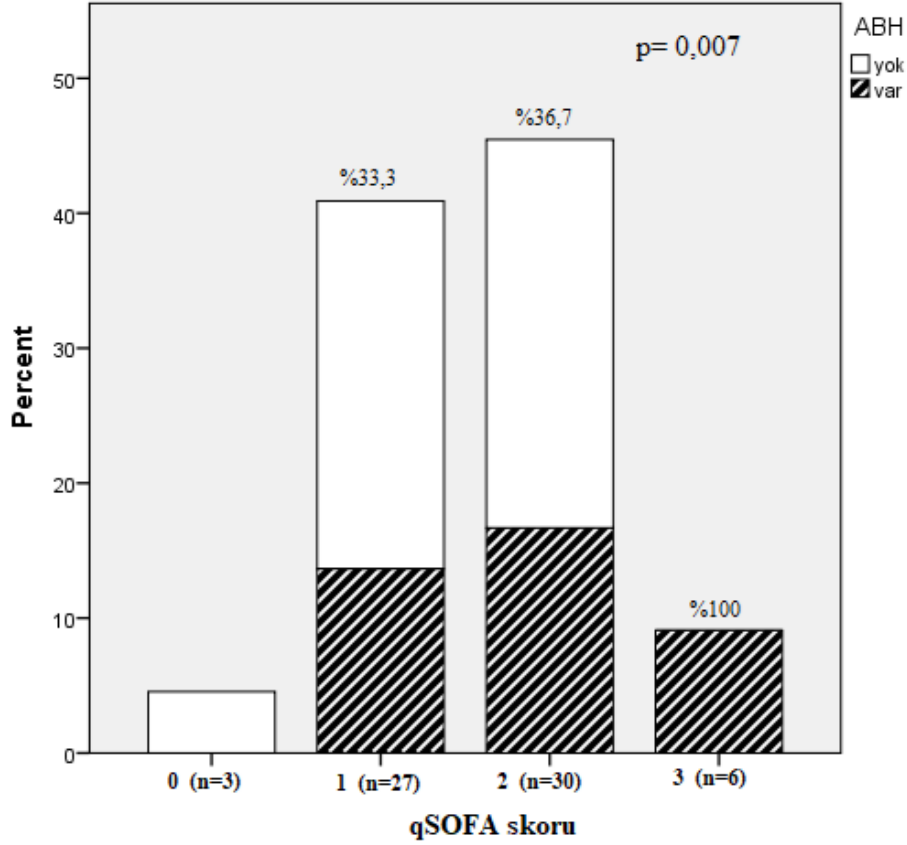
Özellik	ABH var		ABH yok		p değeri	
	n	yüzde(%)	n	yüzde(%)		
Yaş< 65	10	27,7	26	72,3	0,034	
Yaş≥ 65	16	53	14	47		
Cinsiyet	kadın	12	46,1	14	53,8	0,365
	erkek	14	35	26	65	
HT	10	52,6	9	47,4	0,162	

DM	8	50	8	50	0,312
Malignite	10	37	17	63	0,744
KAH	3	42,8	4	57,2	1,000
KOAH	3	23	10	77	0,179

HT: Hipertansiyon, **DM:** Diyabetes mellitus, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **KOAH:** Kronik obstruktif akciğer hastalığı,

Başvuruda eGFH'ı 60 ve üzerinde olan 66 hastanın %94'ü (n=62) SIRS kriterlerini, %54,5' i (n=36) qSOFA kriterlerini, %50' si (n=33) ise hem SIRS hem de qSOFA kriterlerini karşılamaktaydı. SIRS kriterlerini karşılayan hastaların %36,5'inde (n=24) ABH gelişirken %63,5'inde (n= 38) ABH gelişmedi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0,644).

QSOFA kriterlerini karşılayan hastaların %47,2'sinde (n=17) ABH gelişirken qSOFA kriterlerini karşılamayan hastaların %30'ünde (n=9) ABH gelişmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0,154). Ancak tüm qSOFA skor grupları incelendiğinde ABH gelişimiyle anlamlı ilişki mevcuttu (p= 0,007) (şekil 7). Skoru 3 olan 6 hastanın hepsinde (%100), skoru 2 olan 30 hastanın 11'inde (%36,7), skoru 1 olan 27 hastanın 9'unda (%33,3) ABH gelişti. Tek yönlü Anova testine göre skoru 3 olan hastalar skoru 2 olan ve skoru 1 olan hastalarla karşılaştırıldığında ABH gelişimi açısından anlamlı fark saptandı (sırasıyla p= 0,005 ve p= 0,003).



Şekil-7: QSOFA skoru ile takipte ABH gelişimi arasındaki ilişki

QSOFA bileşenleri incelendiğinde; SS ($p=0,916$) ve SKB ($p= 0,525$) ile ABH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak bilinç bozukluğu olan 17 hastanın %70,5'inde ($n=12$) ABH geliştiği saptandı ($p= 0,002$). Hastaların diğer vital bulguları incelendiğinde; DKB, dakika nabız sayısı, dakika solunum sayısı ve vücut sıcaklığı ile ABH gelişimi arasında ilişki bulunmadı (tablo 21).

Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde; pH ($p=0,016$), başvuru prokalsitonin ($p=0,007$) ve 48.saat prokalsitonin ($p=0,004$) ile ABH arasında anlamlı ilişki bulundu (tablo 21).

Tablo-21 Takipte ABH gelişen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri			
Özellik	ABH var	ABH yok	p değeri
	ortalama/ medyan	ortalama/ medyan	
SS * (/dk)	24 (18-44)	24 (18-38)	0,916
Nabız (/dk)	104± 27	105± 21	0,764
Vücut sıcaklığı (C°)	37,9 ± 1,2	37,6 ± 0,9	0,375
SKB (mm Hg)	103,4± 28,	107 ± 20,3	0,525
DKB (mm Hg)	62,7 ± 20,6	71,4 ± 13,5	0,088
Bilinç bozukluğu (n %)	12 (%70,5)	5 (%29,5)	0,002
WBC * (x 10 ³ /µL)	8.2 (0.2- 27.6)	2.8 (0.4- 23.0)	0,651
NEU * (x 10 ³ /µL)	7.6 (0.1- 24.4)	2.3 (0.1- 17.9)	0,322
Lenfosit* (x 10 ³ /µL)	0.5 (0.1- 1.9)	0.5 (0.1- 15.4)	0,992
Hgb (g/dL)	10,7± 2,5	9,3± 2	0,699
Plt * (x 10 ³ /µL)	199 (57- 376)	144 (11-452)	0,487
BUN * (mg/dL)	20 (14- 36)	13 (10-30)	0,013
Bazal kreatinin (mg/dL)	0,70± 0,21	0,64± 0,25	0,329
Kreatinin (mg/dL)	0,98± 0,7	0,70± 0,25	0,022
Na (mEq/L)	133,5± 5,2	136± 5,6	0,492
K (mEq/L)	4,1± 0,7	3,9± 0,7	0,939
Tablo-21 Takipte ABH gelişen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri (devamı)			
Özellik	ABH var	ABH yok	p değeri
	ortalama/ medyan	ortalama/ medyan	
Ca (mg/dL)	8,4± 0,8	8,0± 1,1	0,142
P (mg/dL)	3,2± 1,2	2,7± 0,8	0,054
Albümin (g/L)	30,0± 6,1	29,2± 6,6	0,714
AST * (U/ L)	39 (14- 107)	24 (8- 322)	0,474
ALT * (U/ L)	22 (11- 77)	17 (4- 363)	0,309
LDH * (U/L)	339 (186- 611)	300 (137-2054)	0,778
pH	7,39± 0,06	7,45± 0,06	0,016

CO2 * (mm Hg)	34 (22- 41)	33,5 (23-69)	0,748
HCO3 (mmol/L)	22,5± 5,0	24,0± 4,1	0,229
Laktat * (mmol/ L)	2,6 (1,0- 7,9)	2 (1-10,5)	0,550
Pct başvuru * (µg/L)	1,5 (0,1- 65)	0,36 (0,1-26,2)	0,007
Pct 48. saat * (µg/L)	1,2 (0,1- 30)	0,50 (0,1- 52)	0,004
CRP başvuru * (mg/L)	149 (44,6- 363)	94,5 (3,0- 324)	0,107
CRP 48. saat * (mg/L)	42 (55-253)	138 (2,7-383)	0,156
* Normal dağılım koşulları karşılanmadığı için medyan (minimum, maksimum) değerleri verildi.			

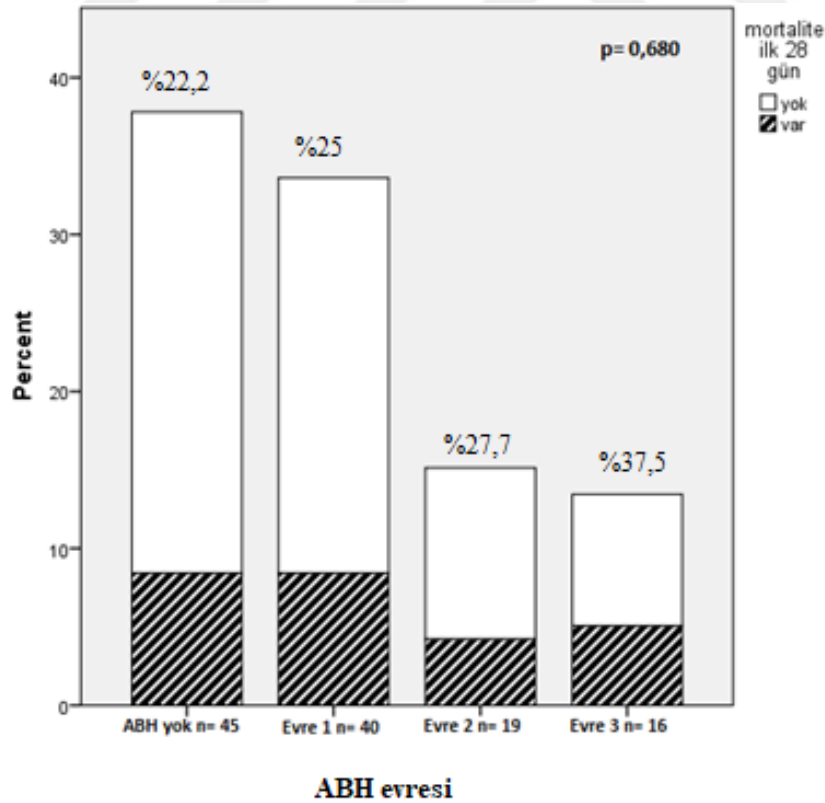
Tek değişkenli analizlerde ABH gelişimi ile anlamlı ilişkili saptanan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Bilinç bozukluğu (AOR:17,67 p=0,016) ve prokalsitonin (AOR:1,07 p=0,047) ABH gelişimi için bağımsız belirleyiciler olarak bulundu (tablo 22).

Tablo-22 Çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları			
Özellik	AOR	p	%95 GA
Yaş	1,89	0,461	0,34- 10,44
SS	2,68	0,361	0,32- 22,36
Bilinç bozukluğu	17,67	0,016	1,69- 184,16
Pct	1,07	0,047	1,01- 1,16
DKB	0,94	0,080	0,88- 1,00
P	2,76	0,063	0,95- 8,05
AOR: Adjusted Odds Ratio, GA: güven aralığı, Pct: prokalsitonin, P: fosfor DKB: diyastolik kan basıncı SS: solunum sayısı			
Tüm özellikler aynı regresyon modelinde incelenmiştir. <65 yaş indikatör olarak seçilmiştir. Bilinç durumunda değişiklik olmayanlar indikatör olarak seçilmiştir. Pct 48.saatte değerlendirilmiştir.			

4.4. Mortalite Verileri

Çalışmamızda sekonder sonlanım noktası olarak ilk 28 günde tüm nedenlere bağlı mortalite gelişimi incelendi. İki hastanın mortalite verilerine ulaşamadı. Yüz on sekiz hastanın 31'inde (%26,1) ilk 28 günde mortalite gelişti. Malignite tanısı olan 39 hastanın 17'sinde (%43,5) mortalite gelişti ($p=0,002$). Yaş, cinsiyet ve eşlik eden diğer hastalıklarla mortalite arasında ilişki saptanmadı.

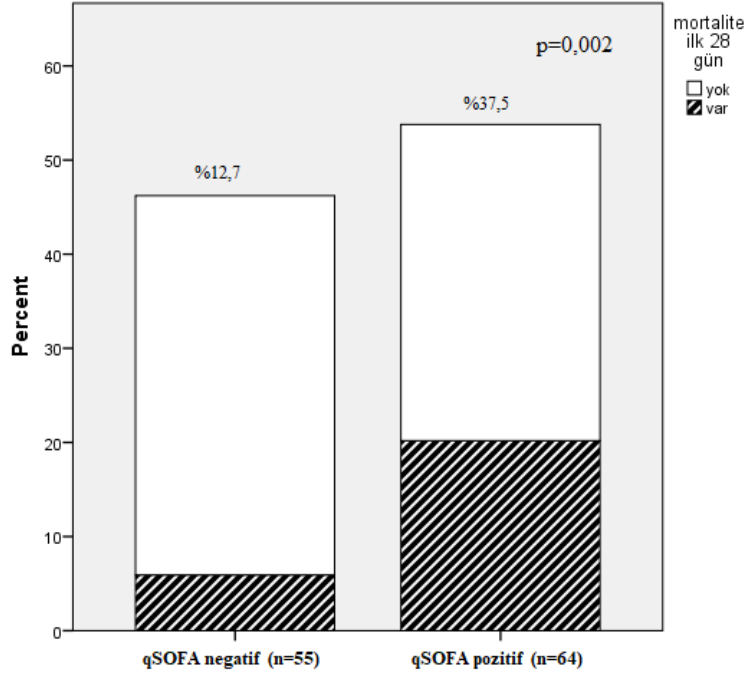
ABH ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde ABH olan 75 hastanın 21'inde (%28,3) mortalite gelişirken ABH olmayan 45 hastanın 10'unda (%22,2) mortalite gelişmiştir ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,458$) (şekil 8). Tüm demografik özellikleri ve p değerleri tablo 23'te verilmiştir.



Şekil-8: ABH evreleri ve mortalite arasındaki ilişki

Özellik		Mortalite yok n (yüzde)	Mortalite var n (yüzde)	p değeri
Cinsiyet	kadın	33 (71,8)	13 (28,2)	0,663
	erkek	55 (62,5)	18 (58,1)	
Yaş yıl (medyan)		68 (18-89)	68 (22-83)	0,744
DM		26 (75,4)	10 (24,6)	0,771
HT		39 (76,5)	12 (23,5)	0,587
KBY		18 (78,3)	5 (21,7)	0,600
KAH		16 (76,2)	5 (23,8)	0,797
KKY		5 (62,5)	3 (37,5)	0,428
Malignite		22 (66,5)	17 (43,5)	0,002
ABH	var	53 (71,7)	21 (28,3)	0,458
	yok	35 (77,8)	10 (22,2)	

SIRS kriterleri ile mortalite gelişimi arasında ilişki saptanmadı ($p=1,000$). QSOFA kriterleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,002$) (şekil 9). QSOFA kriterlerini karşılayan 64 hastanın %37,5'inde ($n=24$) mortalite gelişirken qSOFA kriterlerini karşılamayan 55 hastanın %12,7'sinde ($n=7$) mortalite gelişti.



Şekil-9: QSOFA skoru ile mortalite arasındaki ilişki

Hastaların klinik ve laboratuvar değerleri ile mortalite gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde hemoglobin ($p=0,026$), albümin ($p=0,047$), BUN ($p=0,049$) değerleri ve bilinç durumu ($p=0,006$) ile ilk 28 günde mortalite gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Bilinç bozukluğu olan 39 hastanın %36,8'inde ($n=14$) mortalite gelişti.

Hemoglobin ortalaması mortalite gelişenlerde $9,9\pm 2,4$ mg/dL, mortalite gelişmeyenlerde $11,0\pm 2,3$ mg/dL hesaplandı ve mortalite gelişen hastaların hemoglobin değeri daha düşük bulundu ($p=0,026$). Albümin değeri mortalite gelişenlerde 27 ± 7 mg/dL, mortalite gelişmeyenlerde $31,8\pm 6,5$ mg/dL hesaplanmış olup mortalite gelişen hastalarda daha düşük bulundu ($p=0,047$) (tablo 24).

Tablo-24 Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile mortalite arasındaki ilişki			
Özellik	Mortalite ilk 28 gün		
	yok (mean/ median)	var (mean/ median)	p değeri
SS * (/dk)	24 (18-55)	24 (18-35)	0,677
Nabız (/dk)	105 ± 19	103,5 ±23	0,670
Ateş (C°)	37,7 ± 1,1	37,4 ± 0,9	0,275
SKB (mm Hg)	108,5 ± 24,5	100,5 ±22	0,104
DKB (mm Hg)	66,5 ± 16	65 ± 18	0,625
Bilinç bozukluğu (n %)	24 (%63,2)	14 (%36,8)	0,006
WBC * (x 10 ³ /µL)	11.6 (0.2- 31.0)	10.6 (0.7- 29.4)	0,513
NEU * (x 10 ³ /µL)	8.4 (0.1- 25.7)	6.9 (0.1- 24.8)	0,235
Lenfosit* (x 10 ³ /µL)	1.0 (0.1- 15.4)	1.0 (0.1- 7.0)	0,298
Hgb (g/dL)	11,0 ± 2,3	9,9 ± 2,4	0,026
Plt * (x 10 ³ /µL)	237 (3- 851)	220 (11-687)	0,412
BUN * (mg/dL)	25 (9-132)	29 (14-183)	0,049
Bazal kreatinin * (mg/dL)	0,85 (0,18- 3,30)	0,75 (0,35- 1,70)	0,332
Kreatinin * (mg/dL)	1,10 (0,25- 7,05)	1,20 (0,25- 4,70)	0,521
Na (mEq/L)	135,6 ± 6	133,5 ± 4,2	0,061
K (mEq/L)	4,4 ± 0,8	4,5 ± 0,9	0,387
Ca * (mg/dL)	8,6 (5,3- 10)	8,3 (5,3- 10,9)	0,354
P * (mg/dL)	2,9 (0,8- 8,4)	3,6 (1,3- 8,0)	0,067
Albümin (g/L)	31,8 ± 6,5	27 ± 7	0,047
AST * (U/ L)	32 (8- 982)	28 (12- 716)	0,971
ALT * (U/ L)	22 (4-363)	20 (5- 312)	0,646
LDH * (U/L)	316 (137- 1401)	355 (174- 2841)	0,384
pH	7,39 ±0,09	7,37 ± 0,1	0,358
CO2 * (mm Hg)	35 (22-72)	35 (15- 96)	0,656
HCO3 (mmol/ L)	22,6 ± 5,6	22,2 ± 7,7	0,753
Tablo-24 Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile mortalite arasındaki ilişki (devamı)			
Özellik	Mortalite ilk 28 gün		
	yok (mean/ median)	var (mean/ median)	p değeri
Laktat * (mmol/ L)	2,1 (0,7- 13,2)	2,1 (0,9- 13,3)	0,845
Pct başvuru * (µg/L)	0,9 (0,1-100)	0,5 (0,1- 92)	0,556

Pct 48. saat * ($\mu\text{g/L}$)	1,2 (0,1-100)	1,25 (0,1-61)	0,873
CRP başvuru * (mg/L)	108 (3,0- 385)	109 (3,0- 350)	0,888
CRP 48. saat * (mg/L)	107 (2,7- 383)	117 (3,0- 320)	0,960

İlk 28 günde mortalite gelişimi ile ilişkili saptanan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; malignite tanısı (AOR:3,40 P=0,024) mortalite gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak saptandı (tablo 25).

Tablo-25 Çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları			
Özellik	AOR	p	%95 GA
Malignite	3,40	0,024	1,17- 9,84
Bilinç bozukluğu	2,64	0,077	0,89- 7,76
Hgb	0,916	0,472	0,72- 1,16
Alb	0,95	0,254	0,87-1,03
BUN	1,02	0,050	1,00- 1,05

AOR: Adjusted Odds Ratio, **GA:** güven aralığı, **Alb:** albumin, **Hgb:** hemoglobin
Tüm özellikler aynı regresyon modelinde incelenmiştir. Bilinç durumunda değişiklik olmayanlar indikatör olarak seçilmiştir.

5. TARTIŞMA

Sepsis, enfeksiyon kliniğine sekonder gelişen ve hayatı tehdit eden akut organ disfonksiyonuna yol açabilen bozulmuş konakçı yanıtıdır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sepsis sıklığının giderek arttığını göstermektedir ve bu nedenle bir halk sağlığı sorunudur. Mortalitesinin ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle çalışmaların odak noktası olmuştur. ABH, sepsis gibi kritik hastalıklara sıklıkla eşlik etmektedir ve hastanede yatış süresinde uzama, yoğun bakım gereksinimi, morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilidir. Hastalara erken müdahale edebilmek için güvenilir tanısal araçlar aranmaktadır. Çalışmamızla acil servise başvuran enfeksiyon şüpheli hastalarda SIRS ve qSOFA kriterleri değerlendirilerek sepsis ilişkili ABH gelişimini öngörmedeki olası rolleri araştırıldı. Sonuçta, qSOFA skoru 3 olan hastalarda ABH riskinin arttığı buna karşın SIRS skorları ile böyle bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

ABH, böbrek fonksiyonlarında saatler veya günler içinde gelişen ani bozulmadır. Sepsis, hastanede yatan ve özellikle YBÜ’de takip edilen hastalarda ABH’nın önemli bir nedenidir. ABH, serum kreatinin değerindeki küçük değişiklikler ve/veya idrar çıkışındaki akut azalmalarla teşhis edilebilir. Ancak serum kreatinin yüksekliğiyle tanı konması sepsis ilişkili ABH’nın tanısında gecikme; daha ileri evre ABH gelişimi, daha fazla renal replasman tedavisi gereksinimi ve uzun dönemde daha fazla kronik böbrek hastalığı gelişimi ve daha fazla mortalite gibi klinik sonuçlarda kötüleşme ile ilişkilidir. Sepsisin yol açtığı ABH'nın mekanizması tam olarak bilinmese de farklı bir patogenezi olduğu ve farklı bir yaklaşım gerektirdiği düşünülmektedir. Mortalite riskini azaltmak ve tüm klinik sonuçları iyileştirmek için sepsis ilişkili ABH’yı erken tanıyarak uygun ve etkili tedavilere erken başlamak ve ABH riski yüksek hastalarda nefrotoksik ajanlardan kaçınmak önemlidir.

Sepsis ilişkili ABH’nın prediktörlerine yönelik kısıtlı veriler bulunmaktadır ve çalışmalar daha çok biyobelirteç geliştirmeye yöneliktir. Ancak bu biyobelirteçlerin ABH yönetiminde klinisyenlerce nasıl kullanılabileceğine dair bilgiler sınırlıdır.

Üstelik biyobelirteçler maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle daha çok akademik çalışmalarda kullanılmaktadır.

Literatürde SOFA, qSOFA ve SIRS kriterlerinin sepsis ve sepsis ilişkili mortalite prediksyonu açısından karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur ve YBÜ'deki hastalarda SOFA kriterlerinin üstün olduğu görülmüştür. Ancak SOFA kriterlerinin YBÜ dışında kullanımı kısıtlıdır. Öte yandan 2016 yılında Sepsis-3 Task Force grubunun önerisiyle YBÜ dışında qSOFA kriterleri kullanılmaya başlanmıştır ve validasyon çalışmalarının yeterince yapılmadığı öne sürülerek beraberinde tartışmaları da getirmiştir.

Sepsis ilişkili ABH hakkındaki veriler kısıtlıdır. Bagshaw ve ark. YBÜ'de yatan hastalarda sepsis ilişkili olan ve olmayan ABH'nın klinik özelliklerini tanımlamak amacıyla yaptıkları çok merkezli bir çalışmada; SOFA skorunu sepsis ilişkili ABH grubunda $11,5\pm 3,4$ diğer grupta ise $9,5\pm 3,4$ saptadılar. Yine aynı çalışmada sepsis ilişkili ABH olan hastaların %65'i nonseptik ABH olan hastalarının ise %51'i SIRS kriterini karşılamaktaydı. Çalışmalarında sepsis ilişkili ABH'nın daha yüksek hastalık skorları ve daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu buldular (89).

Yakın zamanda Zhou ve ark. YBÜ'de takip edilen 2331 hasta ile yaptıkları çalışmada; sepsis ilişkili ABH gelişimi ile ilişkili faktörleri tespit etmeyi ve bunlar ile YBÜ'de kullanılmak üzere bir risk skoru geliştirmeyi amaçlamıştır. Geliştirdikleri skor sisteminde yaş, DM, HT, KBH, hipotansiyon, hipoproteinemi, laktik asidoz, hgb düzeyi, YBÜ'de kalış süresi gibi bağımsız risk faktörleri belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda risk skorundan yüksek puan alan hastalarda daha çok ABH geliştiği bulunmuştur. Ancak çalışmaları sadece YBÜ'de takip edilen hastaları içermektedir, retrospektif olarak yapılmıştır ve hastalık skorlarını içermemektedir. (118).

Biz de bu çalışma ile acil servise başvuran sepsis ön tanılı hastalarda SIRS ve qSOFA kriterlerini karşılaştırarak sepsis ilişkili ABH gelişimini öngörmede hangisinin daha değerli olduğunu ve sepsis ilişkili ABH gelişimi ile ilişkili diğer faktörleri saptamayı amaçladık.

Sepsis ABH'nın en yaygın sebeplerinden biridir tüm vakaların %50'sinden fazlasını oluşturur. Sepsis tanılı hastaların da %50'sinden fazlasında ABH geliştiği görülmüştür (91, 119). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak hastaların %62'sinde (n= 75) ABH geliştiği görüldü.

Çalışmamızda AKIN evrelemesine göre %53 (n= 40) hastada evre 1, %25 (n= 19) hastada evre 2 ve %22 (n= 16) hastada evre 3 ABH gelişti. Zhou ve ark. çalışmasında ise ABH gelişen hastaların % 45'inde evre 3 ABH mevcuttur (118). Bagshaw ve ark. çalışmasında ise hastaların %71'inde renal replasman tedavisi gerekmiştir (89). Çalışmamızdan farklı olarak bu iki çalışma sadece YBÜ'de takip edilen hastaları içermektedir ve dolayısıyla hastaların çoğunda daha ileri evre ABH olması beklenen bir bulgudur.

Finkelsztejn ve ark. enfeksiyon şüphesi olup takibinde YBÜ ihtiyacı gelişen hastalarda yaptıkları çalışmada; herhangi bir organ disfonksiyonu ve/veya böbrek disfonksiyonu gelişmeden geçen süre ile qSOFA ve SIRS kriterleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (120). Bizim çalışmamızda da SIRS kriterleri ile ABH gelişimi arasında ilişki bulunmadı. Ancak qSOFA kriterlerinden 3 puan alan hastaların hepsinde ABH geliştiği görüldü. QSOFA'nın bileşenlerini incelediğimizde ise SS ve SKB ile ABH gelişimi arasında ilişki saptanmadı. Ancak bilinç bozukluğu olan 39 hastanın 33'ünde ABH geliştiği görüldü ve aradaki fark hem tek değişkenli analizde (p=0,001) hem de çok değişkenli regresyon analizinde (AOR:20,40 %95 GA:3,68-113,1 p=0,001) anlamlı bulundu.

Çalışmamızda hastaların %55'inin (n=66) başvuruda hesaplanan eGFH'ı 60 ve üzerinde idi. Bu alt gruptaki hastalar incelendiğinde de qSOFA'dan 3 puan almanın ABH gelişimini öngördürebildiği saptanmıştır. Tek başına bilinç bozukluğu olması da ABH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (AOR:17,67 %95 GA:1,69- 184,1 p=0,016). Bilinç bozukluğu bir organ disfonksiyon bulgusudur ve ABH gelişimi ile ilişkili bulunması şaşırtıcı bir bulgu değildir. Ancak literatürde daha önceden bildirilmemesi nedeniyle bu bulgunun önemli olduğu ve klinisyenlerce sepsis ilişkili ABH riski taşıyan hastaların tahmin edilmesine ve uygun tedavilerin erken başlanmasına yardımcı olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer olarak ileri yaşı hastalarda daha çok sepsis ilişkili ABH geliştiği saptandı. Her ne kadar çok değişkenli analizlerde anlamlı bulunmasa da DM, HT, KBH gibi kronik hastalıkların da özellikle kronik zeminde gelişen ABH ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz (118).

Çalışmamızda çok değişkenli regresyon analizinde ABH gelişiminde prokalsitonin değeri bağımsız faktör olarak bulunmuştur. ABH gelişen hastalarda prokalsitonin değeri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. CRP değeri ile ABH arasında ise ilişki saptanmadı. Prokalsitoninin bakteriyel enfeksiyonu tanımda, enfeksiyonun ve sepsisin ciddiyetini değerlendirmede erken, hassas ve doğru bir belirteç olduğu daha önceki çalışmalarla kanıtlamıştır (121). Yine önceki çalışmalarda prokalsitoninin enfeksiyon ve sepsis tanısında CRP, WBC, IL-6, gibi diğer akut faz reaktanlarından daha faydalı olduğu çünkü diğer akut faz reaktanlarının enfeksiyon dışı inflamasyon durumlarında da yükselebileceği gösterilmiştir (45, 122).

Nie ve ark. Çin'de enfeksiyon şüphesi olan hastalarda prokalsitonin değeri ile ABH gelişimi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında; daha yüksek prokalsitonin değerleri daha fazla ABH gelişimi ve daha yüksek serum üre, kreatinin ve sistatin C değerleri ile ilişkili bulunmuştur (122). Zhou ve ark. çalışmasında da prokalsitonin düzeyleri ile ABH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamıştır (118). Biz de daha yüksek prokalsitonin değerlerinin ciddi enfeksiyonu ve sepsisi ve dolayısıyla da ABH gelişim riskini tahmin etmede önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Tüm hastalar incelendiğinde serum fosfor değeri ile ABH gelişimi arasında anlamlı ilişki bulundu. Ancak hasta grubumuz KBH olan ve başvuru anından itibaren ABH gelişmiş hastaları içermektedir ve bu grupta fosfor değerinin yüksek saptanması beklenen bir bulgudur. Başvuruda böbrek fonksiyonu normal olup takibinde ABH gelişen hasta grubu incelendiğinde ise serum fosfor değeri ile ABH gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer olarak pnömoni en sık görülen enfeksiyon odağıydı, bunu intraabdominal enfeksiyonlar ve üriner sistem enfeksiyonları izliyordu (89, 118). Suh ve ark. sepsis tanımlı hastalarda ABH gelişimine yol açan risk faktörlerini

inceledikleri çalışmalarında; üst üriner sistem enfeksiyonunda, böbreklerin doğrudan zarar görebileceği için ABH'nın daha fazla gelişeceğini varsaymışlar ancak verileriyle bunu gösterememişlerdir (123). Bizim çalışmamızda ise çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda üriner sistem enfeksiyonu ABH gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulundu (AOR:18,84 %95 GA:1,20- 294,3 p=0,036). Ancak çalışmamızda üriner sistem enfeksiyonu olan hasta sayısının az olması nedeniyle daha fazla hasta içeren çalışmalarla tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın ikincil amacı ilk 28 günde mortalite ile ilişkili faktörleri tespit etmek idi. Diğer çalışmalara benzer şekilde çalışma hastalarımızın %26,1'inde (n=31) mortalite gelişti (1, 10). Angus ve ark. altı ciddi sepsis hastasından birinde altta yatan malignite olduğunu ve bu hastaların diğer ciddi sepsis hastalarından % 30 daha yüksek ölüm riskine sahip olduğunu göstermiştir (41). Biz de çalışmamızda benzer şekilde malignite tanısının mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğunu saptadık (AOR:3,40 %95 GA:1,17-9,84 p=0,024).

Freund ve ark. acil servise başvuran enfeksiyon şüpheli 879 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmalarında mortalite tahmininde qSOFA'nın (EAA:0,80) SIRS'dan (EAA:0,65) daha üstün olduğunu tespit etmiştir (124). Jiang ve ark. acil servise başvurmuş 52 849 enfeksiyon şüpheli hasta ile yaptıkları metaanalizde; mortalite prediksyonunda qSOFA ve SIRS kriterlerini karşılaştırmıştır. QSOFA kriterleri daha spesifik ancak SIRS kriterleri ise daha sensitif bulunmuştur (9). Finkelsztejn ve ark. enfeksiyon şüphesi olup takibinde YBÜ ihtiyacı gelişen 152 hastada klinik sonuçları öngörmede qSOFA ve SIRS kriterlerini karşılaştırmıştır. Hastane içi mortaliteyi tahmin etmede qSOFA kriterleri (EAA:0,74 %95 GA:0,66- 0,81) SIRS kriterlerinden (EAA:0,59 %95 GA:0,51- 0,67) üstün bulunmuştur (120). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde qSOFA kriterlerini karşılayan hastalarda mortalite riski daha yüksek saptandı (p=0,002). Ancak SIRS kriterleri ile mortalite arasında ilişki saptanmadı.

Literatürdeki çalışmalar ABH gelişiminin sepsiste mortaliteyi arttırdığını göstermektedir. Ancak çalışmalar ağırlıklı olarak ileri evre ABH olan ve YBÜ'de takip edilen hastaları içermektedir (88, 89, 91, 118, 119). Çalışmamızda ABH gelişen

hastaların %28,3'ünde ABH gelişmeyen hastaların %22,2'sinde mortalite geliştiğini saptandık. Bizim çalışmamız acil servise başvuran hastalar ile yapılmıştır ve ileri evre ABH gelişen hastamız nispeten azdır. Üstelik YBÜ endikasyonu doğan ve takibine hastanemizde devam edilemeyen hastalar çalışmamız dışında bırakılmıştır. Hasta sayımız diğer çalışmalara göre nispeten azdır. Mortalite oranları arasındaki farkın bunlarla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız, literatürdeki sepsis ilişkili ABH ile ilgili birçok çalışmadan farklı olarak acil servise başvuran hastaları içermektedir. Başvurusunda veya takibinde akut böbrek hasarı geliştirebilecek ek etiyolojisi (diyabetik ketoasidoz koması, kanama, ishal, hidronefroz, kontrast madde maruziyeti, ilaç intoksikasyonu... vb) olan ve SIRS ve/veya qSOFA skorunun hesaplanmasına engel olacak veri eksikliği olan hastaların çalışma dışında bırakılmasının çalışmamızın gücünü arttırdığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Saatlik idrar çıkışı ile ilgili güvenilir veriler elde edilemediği ve idrar çıkışının diüretik tedavilerden etkilenebildiği için ABH tanısında sadece kreatinin değişimleri kullanılmıştır ve hastalarımızın ne kadarında oligüri geliştiği tespit edilememiştir. Hastalarımızın takipte ne kadarında YBÜ ihtiyacı ve/veya renal replasman tedavisi gerektiğine dair verileri güvenilir bir şekilde elde edemedik. Hastaların almış oldukları sıvı resüsitasyonu ve antimikrobiyal tedavi gibi bilgileri çalışmamıza dahil etmedik. YBÜ endikasyonu doğan ancak dış merkeze sevk edilen hastaları çalışma dışında bıraktık. Literatürdeki benzer çalışmaları incelediğimizde çalışmamız nispeten az sayıda hasta içermektedir ve bu durum sonuçları etkileyebilir. Tüm bunlara rağmen çalışmamızın acil servise başvuran hastaları içermesi ve kolayca hesaplanabilen SIRS ve qSOFA skorunu ABH gelişimi açısından karşılaştıran ilk çalışma olması nedeniyle değerli olduğunu kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Sepsis sıklığı giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. Mortalite ve morbiditesi yüksektir. Sepsis ilişkili ABH tanısında gecikme; daha ileri evre ABH gelişimi, daha fazla renal replasman tedavisi gereksinimi ve uzun dönemde daha fazla kronik böbrek hastalığı gelişimi ve daha fazla mortalite gibi klinik sonuçlarda kötüleşme ile ilişkilidir. Sepsis ilişkili ABH gelişiminin erken öngörülmesi hasta sonuçlarını düzeltmede yararlı olabilir. Son yıllarda sepsis ilişkili ABH'nın prediktrlerine yönelik çalışmalar yapılmaktadır ancak bulunan biyobelirteçlerin klinisyenlerce nasıl kullanılacağına dair bilgilerimiz sınırlıdır. Çalışmamızda acil servise başvuran ve sepsis düşünülen hastalarda qSOFA ve SIRS kriterlerini karşılaştırılmıştır. QSOFA skorundan 3 puan alan veya bilinç bozukluğu olan hastalarda ABH riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak bu konuda daha fazla hasta sayısı içeren prospektif çalışmaların gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;193(3):259-72.
2. Group SCCT. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive care medicine*. 2016;42(12):1980-9.
3. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007). *Chest*. 2011;140(5):1223-31.
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*. 2013;39(2):165-228.
7. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Jama*. 2017;317(3):290-300.
8. Gaini S, Relster MM, Pedersen C, Johansen IS. Prediction of 28-days mortality with sequential organ failure assessment (SOFA), quick SOFA (qSOFA) and systemic inflammatory response syndrome (SIRS)—A retrospective study of medical patients with acute infectious disease. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019;78:1-7.
9. Jiang J, Yang J, Mei J, Jin Y, Lu Y. Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: a meta-analysis. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2018;26(1):56.
10. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(16):1546-54.
11. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(1):223-8.
12. Lafrance J-P, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(2):345-52.
13. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(6):999-1006.
14. Waikar SS, Bonventre JV. Acute Kidney Injury. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.

15. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care*. 2007;11(2):R31.
16. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(3):672-9.
17. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, Kellum JA, et al. Improving outcomes from acute kidney injury. *Am Soc Nephrol*; 2007.
18. Doi K, Yuen PS, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A, Schnermann J, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(6):1217-21.
19. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *Bmj*. 2019;364:k4891.
20. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive care medicine*. 2017;43(6):816-28.
21. Fani F, Regolisti G, Delsante M, Cantaluppi V, Castellano G, Gesualdo L, et al. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury. *Journal of nephrology*. 2018;31(3):351-9.
22. Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury. *Critical Care Nephrology: Elsevier*; 2019. p. 524-33. e3.
23. Di Giantomasso D, Morimatsu H, May CN, Bellomo R. Intrarenal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock: effect of norepinephrine. *Critical care medicine*. 2003;31(10):2509-13.
24. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Critical care medicine*. 2008;36(4):S198-S203.
25. Wan L, Bellomo R, Di Giantomasso D, Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Current opinion in critical care*. 2003;9(6):496-502.
26. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive care medicine*. 2010;36(3):452-61.
27. Coca S, Yalavarthy R, Concato J, Parikh C. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney international*. 2008;73(9):1008-16.
28. Dai X, Zeng Z, Fu C, Zhang Sa, Cai Y, Chen Z. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Critical care*. 2015;19(1):223.
29. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Westhuyzen J, Shaw GM, Frampton CM, et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Critical Care*. 2010;14(3):R85.
30. Pozzoli S, Simonini M, Manunta P. Predicting acute kidney injury: current status and future challenges. *Journal of nephrology*. 2018;31(2):209-23.
31. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):775-87.
32. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):762-74.

33. Seymour CW, Angus DC. Sepsis and Septic Shock. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
34. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*. 2009;302(21):2323-9.
35. Walkey AJ, Lagu T, Lindenauer PK. Trends in sepsis and infection sources in the United States. A population-based study. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(2):216-20.
36. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *Jama*. 2014;311(13):1308-16.
37. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Critical Care*. 2018;22(1):93.
38. Vincent J-L, Abraham E, Annane D, Bernard G, Rivers E, Van den Berghe G. Reducing mortality in sepsis: new directions. *Critical Care*. 2002;6(3):S1.
39. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):840-51.
40. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006;129(6):1432-40.
41. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*. 2001;29(7):1303-10.
42. Almirall J, Bolibar I, Balanzo X, Gonzalez C. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *European Respiratory Journal*. 1999;13(2):349-55.
43. Ernst P, Coulombe J, Brassard P, Suissa S. The risk of sepsis with inhaled and oral corticosteroids in patients with COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;14(2):137-42.
44. Koh G, Peacock S, Van der Poll T, Wiersinga W. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2012;31(4):379-88.
45. Chan T, Gu F. Early diagnosis of sepsis using serum biomarkers. *Expert review of molecular diagnostics*. 2011;11(5):487-96.
46. Chanock S. Evolving risk factors for infectious complications of cancer therapy. *Hematology/Oncology Clinics*. 1993;7(4):771-93.
47. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, Langa KM, Iwashyna TJ. Hospitalization type and subsequent severe sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(5):581-8.
48. Vincent J-L, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin M-H, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *Jama*. 1995;274(8):639-44.
49. Ayres SM. SCCM's new horizons conference on sepsis and septic shock. *Critical care medicine*. 1985;13(10):864-6.
50. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Intensive care medicine*. 2003;29(4):530-8.

51. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive care medicine*. 1996;22(7):707-10.
52. Vincent J-L, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Critical care medicine*. 1998;26(11):1793-800.
53. Cavaillon J-M, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2003;35(9):535-44.
54. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Current opinion in infectious diseases*. 2007;20(4):345-52.
55. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Critical care medicine*. 2009;37(1):291-304.
56. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2003;16(1-2):43-7.
57. Levi M, ten Cate H, van der Poll T, van Deventer SJ. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Jama*. 1993;270(8):975-9.
58. Ramírez M. Multiple organ dysfunction syndrome. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2013;43(10):273-7.
59. Vincent J-L, editor *Microvascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology*. Critical Care; 2001: BioMed Central.
60. Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, Creteur J, Vincent J-L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Critical care medicine*. 2004;32(9):1825-31.
61. Parker MM, SHELHAMER JH, BACHARACH SL, GREEN MV, NATANSON C, FREDERICK TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Annals of internal medicine*. 1984;100(4):483-90.
62. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Critical care medicine*. 2007;35(10):2408-16.
63. Fink MP, Delude RL. Epithelial barrier dysfunction: a unifying theme to explain the pathogenesis of multiple organ dysfunction at the cellular level. *Critical care clinics*. 2005;21(2):177-96.
64. Sharshar T, Annane D, de la Gradmaison GL, Brouland JP, Hopkinson NS, Gray F. The neuropathology of septic shock. *Brain pathology*. 2004;14(1):21-33.
65. Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *European journal of pharmacology*. 2003;463(1-3):235-72.
66. Sharshar T, Gray F, de la Grandmaison GL, Hopkinson NS, Ross E, Dorandeu A, et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *The Lancet*. 2003;362(9398):1799-805.
67. Howell MD, Davis AM. Management of sepsis and septic shock. *Jama*. 2017;317(8):847-8.
68. 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 medicine*. 2017;43(3):304-77.
69. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive care medicine*. 2018;44(6):925-8.
70. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*. 2013;158(11):825-30.

71. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *The Lancet*. 2012;380(9843):756-66.
72. Negi S, Koreeda D, Kobayashi S, Yano T, Tatsuta K, Mima T, et al., editors. *Acute kidney injury: epidemiology, outcomes, complications, and therapeutic strategies. Seminars in dialysis*; 2018: Wiley Online Library.
73. Cogan MG. *Fluid & electrolytes: physiology & pathophysiology*: McGraw-Hill/Appleton & Lange; 1991.
74. SUNGUR İC, AKPOLAT T. BÖBREKLERİN TEMEL FONKSİYONLARI VE DÜZENLENMESİ.
75. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
76. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements*. 2012;2(1):1-138.
77. Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Alan S, Brenner BM. *Brenner and Rector's The Kidney E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2011.
78. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of internal medicine*. 1999;130(6):461-70.
79. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;55(4):622.
80. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2002;30(9):2051-8.
81. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney international*. 2004;66(4):1613-21.
82. Druml W. *Long term prognosis of patients with acute renal failure: is intensive care worth it?* : Springer; 2005.
83. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Current opinion in critical care*. 2002;8(6):509-14.
84. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care*. 2004;8(4):R204.
85. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(5):1569-74.
86. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, e Silva ZC, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Critical Care*. 2008;12(4):R110.
87. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(9):1482-93.

88. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive care medicine*. 2011;37(2):241-8.
89. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;2(3):431-9.
90. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, Yende S, Kong L, Carter M, et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney international*. 2010;77(6):527-35.
91. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive care medicine*. 2009;35(5):871-81.
92. Bellomo R, Wan L, Langenberg C, May C. Septic acute kidney injury: new concepts. *Nephron Experimental Nephrology*. 2008;109(4):e95-e100.
93. Payen D, Lukaszewicz A-C, Legrand M, Gayat E, Faivre V, Megarbane B, et al. A multicentre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype. *PloS one*. 2012;7(6):e35838.
94. Martins PS, Colo Brunialti MK, Fernandes MdL, Martos LS, Gomes NE, Rigato O, et al. Bacterial recognition and induced cell activation in sepsis. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2006;6(2):183-91.
95. Monneret G, Venet F, Pachot A, Lepape A. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony. *Molecular medicine*. 2008;14(1):64-78.
96. Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, Connolly R, Dinarello C. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *The Journal of clinical investigation*. 1988;81(4):1162-72.
97. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsark IW, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science*. 1986;234(4775):470-4.
98. Rittirsch D, Hoesel LM, Ward PA. The disconnect between animal models of sepsis and human sepsis. *Journal of leukocyte biology*. 2007;81(1):137-43.
99. Zhang B, Ramesh G, Uematsu S, Akira S, Reeves WB. TLR4 signaling mediates inflammation and tissue injury in nephrotoxicity. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(5):923-32.
100. Lin M, Yiu WH, Wu HJ, Chan LY, Leung JC, Au WS, et al. Toll-like receptor 4 promotes tubular inflammation in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;23(1):86-102.
101. Mudaliar H, Pollock C, Komala MG, Chadban S, Wu H, Panchapakesan U. The role of Toll-like receptor proteins (TLR) 2 and 4 in mediating inflammation in proximal tubules. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2013;305(2):F143-F54.
102. Tsujimoto H, Ono S, Majima T, Kawarabayashi N, Takayama E, Kinoshita M, et al. Neutrophil elastase, MIP-2, and TLR-4 expression during human and experimental sepsis. *Shock*. 2005;23(1):39-44.
103. Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, Suffredini AF, Parrillo JE. Detection of Renal Blood Flow Abnormalities in Septic and Critically Ill Patients Using a Newly Designed Indwelling Thermodilution Renal Vein Catheter. *Chest*. 1990;98(1):170-9.
104. Bezemer R, Legrand M, Klijn E, Heger M, Post IC, van Gulik TM, et al. Real-time assessment of renal cortical microvascular perfusion heterogeneities using near-infrared laser speckle imaging. *Optics express*. 2010;18(14):15054-61.

105. Holthoff JH, Wang Z, Seely KA, Gokden N, Mayeux PR. Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury. *Kidney international*. 2012;81(4):370-8.
106. Tymi K, Wang X, Lidington D, Ouellette Y. Lipopolysaccharide reduces intercellular coupling in vitro and arteriolar conducted response in vivo. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2001;281(3):H1397-H406.
107. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Critical care medicine*. 2004;32(9):1928-48.
108. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*. 2014;10(1):37.
109. Rajendram R, Prowle JR. Venous congestion: are we adding insult to kidney injury in sepsis? *Critical care*. 2014;18(1):104.
110. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Critical care medicine*. 2008;36(4):1297.
111. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson L-O, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2004;110(16):2342-8.
112. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(7):4135-42.
113. Huang Y, Craig Don-Wauchope A. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)*. 2011;10(4):260-71.
114. Tu Y, Wang H, Sun R, Ni Y, Ma L, Xv F, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. *Renal failure*. 2014;36(10):1559-63.
115. Parikh C, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney international*. 2006;70(1):199-203.
116. Yokoyama T, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Hoshino S, Yasuda T, Kimura K. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *The American journal of pathology*. 2009;174(6):2096-106.
117. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu K, Kundi I, Moore P, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney international*. 2008;73(4):465-72.
118. Zhou J, Bai Y, Wang X, Yang J, Fu P, Cai D, et al. A simple risk score for prediction of sepsis associated-acute kidney injury in critically ill patients. *Journal of nephrology*. 2019:1-10.
119. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama*. 2005;294(7):813-8.
120. Finkelsztejn EJ, Jones DS, Ma KC, Pabón MA, Delgado T, Nakahira K, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Critical care*. 2017;21(1):73.
121. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*. 1993;341(8844):515-8.

122. Nie X, Wu B, He Y, Huang X, Dai Z, Miao Q, et al. Serum procalcitonin predicts development of acute kidney injury in patients with suspected infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2013;51(8):1655-61.
123. Suh SH, Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: risk factors and clinical outcomes. *Yonsei medical journal*. 2013;54(4):965-72.
124. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y-E, Avondo A, et al. Prognostic accuracy of Sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *Jama*. 2017;317(3):301-8.



8. EKLER

Ek-1: Hasta Takip Formu

Adı Soyadı:

Tel:

Cinsiyet:

Tarih:

Komorbid Hastalıklar:

Olası Enfeksiyon odağı:

- Pnömoni
- Üriner sistem enfeksiyonu
- Abdominal enfeksiyon
- Cerrahi alan enfeksiyonu
- Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu
- Santral sinir sistemi enfeksiyonu
- Odak yok (saptanamadı)

Vital bulgular:

Bilinç durumu:

Solunum sayısı: /dk Kan basıncı: / mm Hg

Ateş : Nabız: /dk

SIRS kriterleri (İki veya daha fazla)

- Vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$ ya da $<36^{\circ}\text{C}$
- Kalp hızı $>90/\text{dk}$
- Solunum sayısı $>20/\text{dk}$ ya da $\text{PaCO}_2 <32\text{mm Hg}$
- WBC $>12\ 000/\text{mm}^3$ ya da $<4000/\text{mm}^3$ ya da $>10\%$ bant formasyonu

(Bone ve ark.)

qSOFA Kriterleri (İki veya daha fazla)

- Solunum sayısı >22/dk
- Bilinç bozukluğu
- SKB<100mm Hg

(Singer ve ark.)

Laboratuvar (Başlangıç ve izlem değerleri)

Parametre	Başlangıç	48. saat	1. hafta
WBC			
Neu			
Lenf			
Hgb			
Plt			
BUN			
Kreatinin			
Na			
K			
Ca			
P			
Albümin			
AST			
ALT			
LDH			
eGFR (CKD-EPI)			
pH			
CO2			
HCO3			
Laktat			
Prokalsitonin			
CRP			