



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**SEPTİK ŞOKTAKİ HASTALARDA SİSTEMİK VASKÜLER DİRENÇ
İNDEKSİ İLE ANATOMİK ENFİYE ÇUKURU (SNUFF-BOX) RESİSTİF
İNDEKS ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim Afşın GÜNEY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat HALİLOĞLU

TEMMUZ 2023

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON

ANABİLİM DALI

**SEPTİK ŞOKTAKİ HASTALARDA SİSTEMİK VASKÜLER DİRENç
İNDEKSİ İLE ANATOMİK ENFİYE ÇUKURU (SNUFF-BOX)
RESİSTİF İNDEKS ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim Afşın GÜNEY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat HALİLOĞLU

TEMMUZ 2023

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. İbrahim Afşın GÜNEY, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "Septik Şoktaki Hastalarda Sistemik Vasküler Direnç İndeksi ile Anatomik Enfiye Çukuru (Snuff-Box) Resistif İndeks Arasındaki İlişki" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Murat HALİLOĞLU
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Kazım KARAASLAN
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Zerrin SUNGUR
İstanbul Üniversitesi

Doç. Dr. Hayrettin DAŞKAYA
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Yedek Üyeler : Doç. Dr. Sedat AKBAŞ
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Dr. Öğretim Üyesi Asım ESEN
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi : **31 /07/ 2023**

Savunma Tarihi : **31/07/ 2023**

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum ‘‘Septik Şoktaki Hastalarda Sistemik Vasküler Direnç İndeksi İle Anatomik Enfiye Çukuru (Snuff-Box) Resistif İndeks Arasındaki İlişki’’ başlıklı bu çalışmayı baŐtan sona danışmanım Prof. Dr. Murat HALİLOĞLU’nun sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlamasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranıŐımın olmadığını, tezdeki bütun bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalıŐmasıyla elde edilmeyen bütun bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalıŐması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranıŐımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. İbrahim Afşın GÜNEY

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösterici olan anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Kazım KARAASLAN'a, teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında beni yönlendiren ve desteğini benden esirgemeyen hem akademik hem mesleki anlamda birikimi ve kişiliği ile bana yol gösterici olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Murat HALİLOĞLU'na teşekkür ederim.

İhtisas süresince bilgi ve beceri kazanmamızda desteklerini esirgemeyen, sadece mesleki uygulamalarda değil hal, hareket, tavır ve davranışları ile bizlere örnek olan Prof. Dr. Ayda TÜRKÖZ'e, Doç. Dr. Hayrettin DAŞKAYA'ya, Doç. Dr. Harun UYSAL'a Dr. Sinan YILMAZ'a, Dr. Asım ESEN'e, Dr. Muhittin ÇALIM'a, Dr. Hazan DAĞLI ASLAN'a ve şu anda kurumumuzda olmayan Prof. Dr. Meltem TÜRKAY'a teşekkür ederim.

Tez vakalarımı toplamada emeği geçen tüm meslektaşlarıma, mesai arkadaşlarımız hemşire ve yardımcı sağlık personellerine teşekkür ederim.

İhtisas süresince çıkmaza girdiğimizde desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen başta Dr. Mustafa GÜNAY, Dr. Gülpınar TEPE, Dr. Emine Şeyda TELOĞLU, Dr. Hilal YILDIRIM, Dr. Saadet ÖZTOP, Dr. Hilal DENİZ, Dr. Muhammet Çağrı SARIARSLAN, Dr. Büşra ÇALIŞ ve Dr. Tuğba KÖK olmak üzere tüm ihtisas arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hekimliğin nasılımı ve niçinini öğreten, hekimlik mesleğini sevmeme sebep olan, mesleki etiği ve deontolojiyi aşıl原因, meslek hayatımdaki ilk öğretmenlerim olan babam Dr. Mürselin GÜNEY ve annem Dr. Ayşe GÜNEY'e teşekkür ederim.

Eğitim hayatım ve günlük yaşamımda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, her zaman ve koşulda yanımda olan, zorlandığım zamanlarda hem madden hem manen destek olan eşim Hamide GÜNEY ve kızım Aycan GÜNEY'e teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU	III
ÖNSÖZ	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	VII
TABLoların LİSTESİ	IX
KISALTMALAR	XI
ÖZET.....	XV
İNGİLİZCE ÖZET	XVII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sepsis.....	4
2.1.1. Sepsisin Tarihçesi.....	4
2.1.2. Sepsis Tanımı.....	6
2.1.3. Sepsis Epidemiyolojisi	9
2.1.4. Sepsis Etyolojisi	9
2.1.5. Sepsis Risk Faktörleri.....	10
2.1.6. Sepsis Patogenezi	11
2.1.7. Sepsis Kliniği.....	13
2.1.8. Sepsis Tanısı	13
2.1.9. Sepsis Tedavisi ve Yönetimi.....	15
2.1.9.1. Antibiyoterapi ve Enfeksiyon Kontrolü	15
2.1.9.2. Sıvı Yönetimi ve Hemodinamik İzlem.....	16
2.1.9.3. Organ Destekleri	20
2.2. Hemodinamik Monitörizasyon Yöntemleri	21
2.2.1. Hemodinamik Monitörizasyon ile İlgili Bazı Parametreler.....	21
2.2.2. Kan Basıncı Ölçümü	23
2.2.3. Kan Akış Ölçümleri.....	24
2.2.4. Hız/Basınç İndeks Ölçümler.....	26
2.2.5. Sıvı Yanıtlılığı Değerlendirmede Ek Testler	26

2.2.6.	Biyo-Elektriksel Ölçüm Yöntemleri	29
2.2.6.1.	Tanım ve tarihçe	29
2.2.6.2.	Durağan durumdaki elektriksel prensip.....	31
2.2.6.3.	Dinamik değişiklikler sırasındaki elektriksel prensip	31
2.2.6.4.	Biyo-empedans ve biyo-reaktans.....	33
2.2.6.5.	Sinyal ölçümünden kardiyak debiye geçiş	33
2.3.	Ultrasonografi	36
2.3.1.	Ultrasonografinin Çalışma Prensibi ve Klinik Kullanımı	36
2.3.2.	Doppler Teorisi ve Doppler Ultrasonografi Yöntemleri.....	38
2.3.3.	Sürekli Dalga (Continious Wave) Doppler.....	39
2.3.4.	Spektral (Dupleks) Doppler	39
2.3.5.	Doppler İndeksleri	40
2.3.6.	Resistif İndeks	41
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	42
3.1.	Çalışmanın Yeri, Zamanı, Tipi	42
3.2.	Çalışmanın Yapılacağı Yer ve Özellikleri	43
3.3.	Çalışma Evren ve Örneklemi	43
3.4.	Çalışma Planı	43
3.5.	Hastaların Değerlendirilmesi	45
3.5.1.	Çalışma Dahil Edilme Kriterleri.....	45
3.5.2.	Dışlama Kriterleri	45
3.6.	Teknik.....	46
3.7.	Hesaplamalar ve Skorlamalar	47
3.8.	Hazırlıklar ve Ölçümler.....	49
3.9.	İstatistiksel Analiz	53
4.	BULGULAR	55
5.	TARTIŞMA.....	88
6.	SONUÇ.....	95
7.	KAYNAKLAR	96

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1. Pasif Bacak Kaldırma (PBK)	27
Şekil 2. Elektriksel Dalgaların Trigonometrik Döngüsü	30
Şekil 3. Elektriksel Sistemin Alternatif Akım Şeması	31
Şekil 4. Elektriksel Akım Sisteminden İzole Edilmiş AM ve FM Sinyalleri	32
Şekil 5. Elektriksel Gürültü Yönünden AM ve FM Sinyallerinin Karşılaştırması	33
Şekil 6. Elektriksel Akımla Elde Edilen Verilerin Kardiyak Döngüyle İşlenmesi	34
Şekil 7. Dr. Karl Theodore Dussik Görüntüleme Amacıyla Hastasının Başında Ultrason Uygulamakta.....	36
Şekil 8. Akış Şeması	45
Şekil 9. Mottling Skoru.....	47
Şekil 10. Baxter Starling™ Monitörü	49
Şekil 11. Baxter Starling™ Monitörünün Elektrotlarının Yerleştirilme Şekli	50
Şekil 12. Anatomik Enfiye Çukuru ve İçerisinde Radyal Arterin Konumuna Göre Ultrason Probenin Yerleştirilmesi.....	50
Şekil 13. Anatomik Enfiye Çukurunda Tespit Edilen Radyal Arter Üzerinde RI Ölçümü.....	51
Şekil 14. Philips CX50 Ultrason Cihazı ve L12-3 Lineer Prob	51
Şekil 15. Masimo Rad-87 Monitörü ve Rainbow® Sensörü	52
Şekil 16. Hasta Yatağıyla Uygulanan PBK Uygulaması	53
Şekil 17. Hastaların Cinsiyet Dağılımı	55
Şekil 18. 28 Günlük Sağkalım.....	68

Şekil 19. T0 Anında SBRI ve SVRI Saçılım Grafiği.....	74
Şekil 20. T0 Anında Düşük Doz Norepinefrin Grubuna Ait SBRI ve SVRI Saçılım Grafiği.....	74
Şekil 21. T1 Anında SBRI ve SVRI Saçılım Grafiği.....	76
Şekil 22. T1 Anında Düşük Doz Norepinefrin Grubuna Ait SBRI ve SVRI Saçılım Grafiği.....	77
Şekil 23. Tüm Zamanlarda SBRI ve SVRI Arasındaki İlişkiyi Gösteren Saçılım Grafiği.....	79
Şekil 24. Düşük Doz Norepinefrin Grubunda Tüm Zamanlarda SBRI ve SVRI Arasındaki İlişkiyi Gösteren Saçılım Grafiği.....	79
Şekil 25. Tüm Zamanlar İçin SVRI (Bağımsız Değişken) ile SBRI (Bağımlı Değişken) Arasındaki İlişkiyi Gösteren Saçılım Grafiği.....	80
Şekil 26. SBRI ve SVRI Değerlerinin T0 ve T1 Arasındaki Farkının Saçılım Grafiği.....	81
Şekil 27. ($DSI \geq 2$, < 2) SVRI Eğri Altında Kalan Alan Grafiği.....	82
Şekil 28. ($DSI \geq 2$, < 2) SBRI Eğri Altında Kalan Alan Grafiği.....	83
Şekil 29. Norepinefrin $\leq 0,3$ Olan Hastalarda ($DSI \geq 2$, < 2) SVRI ve SBRI AUC Grafiği.....	84
Şekil 30. ▲SVI ve ▲SBRI Verilerinin Saçılım Grafiği.....	86
Şekil 31. ▲SBRI S _{1V1} Yanıtlılığına Göre Eğri Altında Kalan Alan Grafiği.....	87

TABLULARIN LİSTESİ

Tablo 1. Sepsis ile İlgili Tanımlar	7
Tablo 2 SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skoru	8
Tablo 3. qSOFA Kriterleri	14
Tablo 4. NEWS (National Early Warning Score) skorlaması	14
Tablo 5. MEWS (Modified Early Warning Score) skorlaması	15
Tablo 6. İdrar Çıkış Skorlaması.....	47
Tablo 7. Santral Vena Kava Oksijen Satürasyonu Skorlaması	48
Tablo 8. Demografik Veriler, Skorlamalar, Hemodinamik Parametreler	57
Tablo 9. Laboratuvar Parametreleri	58
Tablo 10. Kan Gazı Analizi Parametreleri.....	59
Tablo 11. Ölçüm Sonuçları ile İlgili Parametreler	60
Tablo 12. Sıvı Yanıtlılığına Göre Gruplanan Verilerin Tanımlayıcı İstatistiği.....	62
Tablo 13. Kapiller Dolum Zamanına Göre Ayrılan Hasta Sayıları.....	65
Tablo 14. Santral Vena Kava Oksijen Satürasyonuna Göre Hastaların Dağılımı	65
Tablo 15. Venöz-Arteriyel Karbondioksit Farkına Göre Hastaların Dağılımı	66
Tablo 16. Hastaların Ek Hastalıklarının Dağılımı	66
Tablo 17. Enfeksiyon Odağına Göre Hastaların Dağılımı.....	67
Tablo 18. Etken Patojene Göre Hastaların Dağılımı	67
Tablo 19. 28 Günlük Sağ Kalma Göre Alt Gruplara Ayrılmış Verilerin Tanımlayıcı İstatistikleri	70

Tablo 20. 28 Günlük Sağ Kalıma Göre Gruplandırılmış Kapiller Dolum Zamanının Tanımlayıcı İstatistiği.....	71
Tablo 21. Mortaliteye Etkili Olan Faktörlerin Değerlendirilmesinde Lojistik Regresyon Analizi	71
Tablo 22. T0 Anında SBRI, SVRI Parametreleri ile Pearson Korelasyon Analizi	73
Tablo 23. T0 Anında SBRI, SVRI Parametrelerinin Norepinefrin Dozuna Göre Alt Gruplara Ayrılması ile Pearson Korelasyon Analizi.....	73
Tablo 24. T1 Anında SBRI, SVRI Parametreleri ile Pearson Korelasyon Analizi	75
Tablo 25. T1 Anında SBRI, SVRI Parametrelerinin Norepinefrin Dozuna Göre Alt Gruplara Ayrılması ile Pearson Korelasyon Analizi.....	76
Tablo 26. Bağımlı Örneklem t-Testi ile SBRI ve SVRI Değerlendirmesi	77
Tablo 27. Tüm Zamanlarda SBRI, SVRI, DSI Arasındaki İlişki	78
Tablo 28. Norepinefrin Dozuna Göre Tüm Zamanlarda SBRI, SVRI, DSI Arasındaki İlişki.....	78
Tablo 29. SBRI ve SVRI Sonuçlarıyla Doğrusal Regresyon Analizi.....	80
Tablo 30. SBRI ve SVRI değerlerinin T0 ve T1 Anındaki Farkının Analizi	81
Tablo 31. SVRI ve DSI'nin Ki-Kare Analizi	82
Tablo 32. DSI'ne Göre SVRI AUC Analizi	83
Tablo 33. Norepinefrin $\leq 0,3$ Olan Hastalarda (DSI ≥ 2 , < 2) SVRI ve SBRI AUC Karşılaştırma.....	84
Tablo 34. T0 ve T1 Anında Ölçülen Sonuçların Yüzdelerle Değişimlerinin Analizi...	85
Tablo 35. ▲ SBRI Değerlerinin Eğri Altında Kalan Alan Analizi.....	86

KISALTMALAR

A: Kesit Alanı

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACCM: American College of Critical Care Medicine, Amerika Yoğun Bakım Tıbbı

ACCP: American College of Chest Physicians, Amerika Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Derneği

AM: Amplitude Modulation, Genlik Modülasyonu

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

AUC: Area Under the ROC Curve, ROC Eğrisi Altında Kalan Alan

BMI: Body Mass Index, Vücut Kitle İndeksi

BSA: Body Surface Area, Vücut Yüzey Alanı

CF: Kalibrasyon Sabiti

CI: Cardiac Index, Kardiyak İndeks

CO: Cardiac Output, Kardiyak Debi

CP: Cardiac Power, Kardiyak Güç

CPI: Cardiac Power Index, Kardiyak Güç İndeksi

CRRT: Continuous Renal Replacement Therapy, Sürekli Renal Replasman Tedavisi

CRT: Kapiller Dolum Zamanı

CVP: Santral Venöz Basınç

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

DIC: Dissemine Intravasküler Koagülasyon

DSI: Diastolic Shock Index, Diyastolik Şok İndeksi

EDV: End Diastolic Velocity, Diyastol Sonu Akım

EEO: End-Expiratory Occlusion, Ekspiryum Sonu Oklüzyonu

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine, Avrupa Yoğun Bakım Tıbbı Derneği

FM: Frequency Modulation, Frekans Modülasyonu

GKS: Glasgow Koma Skoru

IBW: Ideal Body Weight, İdeal Vücut Ağırlığı

KH: Kalp Hızı

MEWS: Modified Early Warning Score, Modifiye Erken Uyarı Skoru

NASA: National Aeronautics and Space Administration, Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi

NEWS: National Early Warning Score, Ulusal Erken Uyarı Skoru

NUTRIC: Nutrition Risk in the Critically Ill Score, Kritik Hastada Beslenme Risk Skoru

OAB: Ortalama Arter Basıncı

PAC: Pulmonary Artery Catheter, Pulmoner Arter Kateteri

PBK: Pasif Bacak Kaldırma

PEEP: Positive End-Expiratory Pressure, Ekspiryum Sonu Pozitif Basıncı

PP: Nabız Basıncı

PPV: Pulse Pressure Variation, Nabız Basıncı Varyasyonu

PSV: Peak Systolic Velocity, Tepe Sistolik Akım

PvaCO₂: Veno-Arteryal Karbondioksit Basıncı Farkı

PVI: Pleth Variability Index, Solunum Değişkenliği İndeksi

qSOFA: Quick Sequential Organ Failure Assesment, Hızlı Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

R: Resistance, Direnç

RI: Resistif İndeks

ROC: Receiver Operating Characteristic

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SB: Snuffbox, Enfiye Çukuru

SBRI: Anatomik Enfiye Çukuru (Snuffbox) Resistif İndeks

SCCM: Society of Critical Care Medicine: Kritik Bakım Tıbbı Derneği

SIRS: Systemic İnflammatory Response Syndrome, Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SOFA: Sequential Organ Failure Assesment, Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

Spp: Species, Türler

SSC: Surviving Sepsis Campaign, Sepsiste Sağkalım Kampanyası

SSI: Sistolik Şok İndeksi

SV: Stroke Volume, Atım Hacmi

SVI: Stroke Volume Index, Atım Hacmi İndeksi

SVR: Sistemik Vasküler Direnç

SVRI: Sistemik Vasküler Direnç İndeksi

SVV: Stroke Volume Variation, Atım Hacmi Değişkenliği

TFC: Thoracic Fluid Content, Toraks Sıvı İçeriği

TM: Trade Mark, Ticari Marka

TYBD: Türk Yoğun Bakım Derneği

VET: Ventricular Ejection Time, Ventrikül Ejeksiyon Zamanı

X: Reaktans, Biyoreaktans

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Z: İmpedans, Biyoimpedans

ÖZET

Giriş ve Amaç: Sepsis ve septik şok tüm dünyada önde gelen mortalite sebeplerinden biridir. Sepsis tedavisinde sıvı yönetimi önemli basamaklardan biri olarak yer almaktadır. Sıvı yanıtı olmayan hastalarda, sıvı tedavisinin etkisi olumsuz olabilmektedir. Vazopressör kullanımı için, maliyet gerektiren veya invaziv olan hemodinamik monitörizasyon sistemlerine alternatif olabilecek yöntem arayışları ve mevcut monitörizasyon sistemlerini ideal hale getirme çabaları, günümüzde devam etmektedir. Bu çalışma kardiyak debi ölçüm yöntemleri ile hesaplanan sistemik vasküler direnç indeksi (SVRI) ile ultrason ile ölçülen resistif indeksin distal radyal arter üzerindeki (anatomik enfiye çukuru, snuffbox) değerinin (SBRI) ilişkisini incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız yoğun bakım ünitesinde septik şok nedeniyle takip edilmekte olan, 18 yaşından büyük, invaziv mekanik ventilasyon desteği alan, vazopressör veya inotrop desteği alan hastalarda prospektif gözlemsel çalışma olarak planlandı. Her iki radyal arterine son 12 saat içinde girişim yapılmış olan, vücut kitle indeksi >35 olan atriyal fibrilasyonu olan, sürekli renal replasman tedavisi almakta olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar baş yukarı 45 derece pozisyonda yatarken Baxter Starling monitörü elektrotları bağlandı. Hastaya ait demografik veriler cihaza girildi. Hastanın mevcut tedavisine ait bilgiler hasta dosyasından ve hasta başı ekipmanlardan kontrol edilerek not alındı. Kalibrasyon ölçümü takiben sıvı yanıtlılığı testi pasif bacak kaldırma (PBK) testi seçeneği ile başlatıldı. Hasta takip monitöründen kan basıncı, kalp hızı gibi parametreler kaydedildi. Eş zamanlı olarak arter monitörü takılmamış olan taraftan anatomik enfiye çukuru üzerinden resistif indeks ölçümü yapıldı. Testin “baseline” ölçümü tamamlanınca 3 dakika sürecek olan PBK modu başlatıldı. Bunun için hasta yatağı ile trendelenburg manevrası yapılarak baş 0 ayaklar 45 derece olacak şekilde pozisyonlandı. Testin son 30 saniyesinde aynı noktadan tekrar resistif indeks ölçümü

yapıldı. İlgili hemodinamik veriler kaydedildi. Testin sonlanmasını takiben veriler kayıt altına alınıp çalışma sonlandırıldı.

Bulgular: Hastaların demografik verileri ve çalışma ile ilgili veriler normallik analizi sonrası sıvı yanıtıllığı ve norepinefrin dozuna göre alt gruplara ayrıldı. T0 ve T1 anında ve tüm zamanlarda SBRI ve SVRI değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca test sonucunda hesaplanan atım hacmi değişim yüzdesi (Δ SVI) ile T0 ve T1 süresindeki SBRI değişim yüzdesi (Δ SBRI) arasında anlamlı ilişki bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda septik hastalarda Doppler SBRI ile biyoreaktans ile ölçülen SVRI arasında güçlü bir korelasyon olduğunu gösterdik. Ayrıca, kişiye özel şok tedavisinin temelini oluşturan dinamik ölçümlerin yatak başı ultrason ile hızlı ve kolay uygulanabilir olduğunu gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: Sistemik vasküler direnç, resistif indeks, septik şok,

İNGİLİZCE ÖZET

Introduction: Sepsis and septic shock are the leading causes of mortality worldwide. Fluid management is a crucial step in the treatment of sepsis. Effect of fluid therapy may be negative for the patients who are not fluid responsive. Search for methods that can be an alternative to hemodynamic monitoring systems, which are expensive or invasive systems, for vasopressor use and efforts to optimize existing monitoring systems continue today. This study aims to examine the relationship between the systemic vascular resistance index (SVRI) calculated by cardiac output measurement methods and the resistive index (SBRI) measured by ultrasound on the distal radial artery (anatomical snuffbox).

Materials and Methods: Our study was planned as a prospective observational study in patients older than 18 years of age, who were being followed up in the intensive care unit for septic shock, also receiving invasive mechanical ventilation support, vasopressor or inotrope support. Patients who had intervention in both radial arteries same time within the last 12 hours, body mass index >35, atrial fibrillation, and were receiving continuous hemodiafiltration therapy were excluded.

Baxter Starling monitor electrodes were connected while the patients were lying in a 45° head-up position. Demographic data of the patient were set to the device. Information about the patient's current treatment was checked from the patients file and bedside monitor and noted. After the calibration measurement, the fluid responsiveness test was started with the passive leg raising test option. Parameters such as blood pressure and heart rate were recorded from the bedside monitor. Meanwhile, resistive index was measured over the anatomical snuffbox from the side without arterial cannula. When the baseline measurement of the test was completed, the passive leg raising test, which lasted for 3 minutes, was initiated. For this, the patient was positioned with the bed in a trendelenburg maneuver with head 0° and feet 45° degrees. In the last 30 seconds of the test, resistive index was measured again from the same

point. Hemodynamic data were recorded. Following the end of the test, the data were recorded, and the study was completed.

Results: After normality analysis, demographic and study-related data of the patients were divided into subgroups according to fluid responsiveness and noradrenaline dose. A significant correlation has found between SBRI and SVRI values at T0 and T1 and at all times. In addition, a significant correlation was found between the percentage change in stroke volume (Δ SVI) calculated as a result of the test and the percentage change in SBRI (Δ SBRI) at T0 and T1.

Conclusion: In our study, we demonstrated a strong correlation between Doppler SBRI and SVRI measured by bioreactance in septic patients. We also observed that dynamic measurements, which form the basis of personalized shock therapy, can be applied quickly and easily with bedside ultrasound.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu kritik organ yetmezliği olarak tanımlanırken, septik şok ise yeterli doku perfüzyonunu sürdürebilmek için vazopressör gerektiren kalıcı hipotansiyonla seyreden süreç olarak tanımlanır [1]. Sepsis ve septik şok, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) morbidite ve mortalitenin ana nedenlerindedir ve her yıl dünyada milyonlarca insanı etkilemektedir [2]. Hastanede yatan hastalarda, sepsis ve septik şok nedeniyle bildirilen mortalite oranı %33 ila %50 arasında değişmekte olup, YBÜ’de bu oran daha da yüksektir [3-5]. Septik şok temel olarak anormal periferik vasküler direnç ile karakterize olduğundan vasküler fonksiyon ve organ bozukluğunun düzeltilmesi septik şokun yönetiminde çok önemli bir yer tutar. Bununla birlikte, kan basıncı ve kalp hızı gibi geleneksel hemodinamik parametreler tedaviden sonra normale döndükçe, periferik perfüzyon düzelmeyebilir [6].

Sistemik vasküler direnç, çalışan kalbin karşısında bulunan, kan pompalarken üstesinden gelmesi gereken dirence karşılık gelen bir parametredir. Kalbin, akciğerler hariç, vücudun kalanına kan pompalamak için, üstesinden gelmesi gereken dirençtir. Sistemik vasküler direnç indeksi (SVRI); ortalama arter basıncı (OAB) ile santral venöz basınç (CVP) farkının kardiyak indekse (CI) oranı olarak tanımlanmaktadır. (SVRI = $80 \times (OAB - CVP) / CI$ şeklinde hesaplanır) Genel olarak SVRI, OAB ile orantılıdır. Septik hastalarda oluşan vazodilatasyona bağlı olarak düşer. SVRI olumsuz sonuçlar ve artmış mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur [7].

Septik şokla ilgili iki farklı hemodinamik model vardır. İlk model genellikle normal veya yüksek CI ve düşük sistemik SVRI ile görülen vazodilatasyondur. SVRI ortalama arter basıncı ile doğru orantılıdır. Septik şok hastalarında, SVRI kötü prognozun erken ve önemli bir belirleyicisidir [7-10]. Bu nedenle septik şok sırasında düşük SVRI'yı artırmak amacıyla vazopressör tedaviye başlanmasının hastalar için tedavinin temel dayanak noktası olduğu öne sürülmektedir [11-13]. Septik şok, adrenerjik ajanlara

karşı vasküler yanıtın azalması ile karakterizedir [14], ve vasküler tonusun ciddi şekilde baskılandığı durumlarda hipotansiyonu düzeltmek için yüksek dozda norepinefrin gerekebilir. Bununla birlikte, yüksek doz eksojen norepinefrin, miyokardiyal hücre hasarı, oksidatif stres ve sepsisle ilişkili immün-modülasyon değişikliği gibi zararlı sonuçlara yol açabilir [15]. Septik şok sırasında bir diğer hemodinamik model yüksek SVRI ve düşük CI'e doğru değişim şeklindedir. Bu durum ortaya çıktığında ise vazodilatör ajanlar ve gerektiğinde inotrop desteği ile ventriküler art yükü azaltmak ve kalp debisini artırmak gerekir [11-13].

YBÜ'de ultrason kullanımının artması ile, periferik kan akışının ultrasonla tespit edilmesine ilgi artmıştır. Periferik vasküler direnç fizyolojik farklılıklar veya patolojik durumlar nedeniyle değişebilir [16]. Arteriyoller, kas tonusundaki değişiklikler yoluyla en fazla periferik direnci sağlarlar [17]. Resistif indeks (RI), Doppler ultrasonografide arteriyel dalga formunu karakterize etmek için kullanılan popüler bir parametredir. Önceki çalışmalarda RI'nın vasküler dirençle ilişkili olduğunu öne sürülmüştür [18]. Doppler yöntemi ile elde edilen dalga formları, ultrason ışını ile kan akış yönü arasındaki açıdan etkilenir. Radyal arterin kan akış yönü ile ultrason ışını arasındaki geliş açısı en küçüktür; bu nedenle, hataları azaltmak için enfiye çukurunda (snuffbox, SB) hedef arter olarak radyal arter seçilmiştir [19].

Günümüzde sağlık alanında maliyet etkin bir yaklaşım geliştirilmesi ekonomik sürdürülebilirlik ve israfla mücadele konusunda kritik önem taşımaktadır. Konunun önemi ve sağlık hizmetlerindeki maliyet politikalarının geliştirilmesinin aciliyeti etrafında aşağıdaki proje sorusu doğmuştur: Pahalı veya yüksek riskli yöntemlerle ölçülen sistemik vasküler direnç indeksine daha maliyet etkin ve hızlı bir alternatif bulunabilir mi? Bu soru kapsamında araştırmamızın hipotezi "periferik arter resistif indeks, sistemik vasküler direnç indeksine iyi bir alternatif olabilir" olarak belirlenmiştir.

Septik şoktaki hastaların takip ve tedavisinde kullanılması gereken SVRI'nın ölçümü ya pulmoner arter kateterizasyonu gibi ciddi komplikasyonları olan invaziv yöntemler ile veya yüksek maliyetli cihazların yardımı ile minimal invaziv veya non-invaziv olarak yapılabilmektedir. Alternatif olarak kullanılması olası olan SBRI değeri hızlı

ve kolay ölçülebilen ve yan etkisi olmayan bir yöntemdir. Herhangi invaziv bir girişim gerektirmeyen ve ultrason kullanılmakta olan yoğun bakım ünitelerine ek maliyet oluşturmayan bu ölçümün septik şoktaki hastalarda alternatif bir yöntem olarak kullanılmasının ortaya konulması çalışmamızın birincil amacıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

Sepsis, enfeksiyon nedeniyle tetiklenen fizyo-patolojik ve biyokimyasal anormalliklerden oluşan bir sendromdur. İnsanoğlunun ortalama yaşının artması ile artan komorbiditelere bağlı olarak görülme sıklığı da artmaktadır.

2.1.1. Sepsisin Tarihçesi

İlk kez milattan önce 7-8 yüzyıllarda Homeros'un İlyada'sında geçen sepsis (σῆψις) Grekçe "sipo" (σῆπω) kökünden türemiş olup organik kökenli nesnelere (insan, hayvan, ahşap) çürümesi anlamı ile kullanılmıştır. Tıbbi kullanımı ilk kez "Corpus Hippocraticum" da Hipokrat tarafından milattan önce 4. yüzyıldadır. Hipokrat sepsisi "vücudun dengesini sağlayan "4 suyun" düzeninin (pepsis) kolon kaynaklı olarak bozulması nedeniyle içeriden oluşan tehlikeli, kokuşmuş, biyolojik çürüme" olarak tanımlamıştır. MÖ 4. milenyumda eski Mısırlılar da mevcut hastalıkların sebebinin "vücudun her yerine uzanan" kolon kaynaklı olduğunu düşünmüş ve varlıklı kesim ayda bir kez lavman tedavisi ile sıhhatli olmaya çalışmıştır.[20]

Greklere çürüme teorisini daha ileri taşıyan Romalılar sepsisin kaynağının bataklıklardan yükselen "miyasmada" adını verdikleri görünmez duman ile oluştuğunu ve bundan korunabilmenin yolunun bataklıkları kurutmak ve sıkı hijyen ile olacağını düşündüler. Ancak hiçbir zaman temas yolu ile bulaş olabileceği akıllarına gelmedi.

MÖ 1. yüzyılda Marcus Terentius Varro bulaş fikrini ortaya atan ilk kişiydi. Ona göre havayı kaplayan ve gözle görünmeyen küçük yaratıklar burundan içeri girerek ciddi hastalıklara sebep oluyordu. Milattan sonra 9. yüzyılda İbn-i Sina sepsise çoğunlukla ateşin eşlik ettiğini belirtti.

19. yüzyılda Joseph Lister, Ignaz Semmelweiss, Louis Pasteur ve Robert Koch'un çalışmaları sonucunda sepsisin enfeksiyonlar nedeniyle oluştuğu düşünüldü.

Hipokrattan günümüze kadar görülen enfeksiyonların tedavisinde mür reçinesi, inorganik tuzlar, soya fasulyesi küfü gibi çeşitli nesnelere kullanılmış olmasına karşın bu tedaviler ampirik düzeyde kalmıştır. 20. yüzyılda Hugo Schottmuller sepsisin ilk modern tanımlamasını yaparak "Sepsis kan akışına olan mikrobiyal bulaş sonucu oluşan bir hastalık durumudur" demiştir [21]. Paul Erlich'in bulunan enfeksiyöz ajanlara karşı spesifik etkili öldürücü silah arayışı ile devam eden süreç Alexander Fleming'in penisilini keşfetmesini takiben insanlığın lehine dönmeye başlamıştır. [22]

1989 yılında Bone ve ekibi "sepsis sendromu" tanımını bazı klinik bulgularıyla tanımladı [23]. 1991 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği ve Amerikan Yoğun Bakım Derneğinin düzenlediği konferansta; "sepsisin konağın bir enfeksiyona karşı oluşturduğu sistemik inflamatuvar yanıt sendromundan kaynaklandığına" dair ilk tanımlamalar yapıldı [24].

Sepsis-1 tanı kriterleri, 1992 yılında ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians) konsensus konferansı tarafından tanımlanmıştır. Bu kriterlere göre sepsis; "dokuların enfeksiyon sonucu kaynaklanması hasar nedeniyle, enfeksiyonun sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) yol açtığı durum" olarak tanımlanmaktadır. Sepsis-1 kriterleri, enfeksiyonun varlığını belirlemek için SIRS kriterlerini kullanmaktadır[25].

Sepsis-2 tanı kriterleri, 2001 yılında ACCP/SCCM tarafından yayınlanan bir güncelleme ile tanımlanmıştır. Bu kriterlere göre sepsis, "enfeksiyon varlığında, organ disfonksiyonu olarak tanımlanan sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun bulunması" şeklinde tanımlanmaktadır. Sepsis-2 kriterleri, SIRS kriterlerini kullanmış ve organ disfonksiyonu belirlemek için organ sistemlerine özgü değişkenleri dahil etmiştir[26].

2.1.2. Sepsis Tanımı

Sepsis, organ fonksiyon bozukluğuna yol açan, enfeksiyona bağlı inflamatuvar yanıtta kaynaklanan, spesifik bir hastalık değil, daha çok patofizyolojisi henüz kesinlik kazanmamış olan biyolojik, biyokimyasal ve fizyolojik anormalliklerden oluşan klinik bir sendromdur [1, 27, 28]. Patojen ve konak faktörleri (örnek; cinsiyet, ırk ve diğer genetik belirleyiciler, yaş, komorbiditeler, evre) tarafından şekillenen ve özellikleri zamanla gelişen bir sendromdur. Sepsisi enfeksiyondan ayıran, anormal ve/veya düzensiz konak yanıtı ve organ disfonksiyonunun varlığıdır. Dünya genelinde önde gelen sağlık problemlerinden biri olup hastane yatışlarında önde gelen mortalite sebeplerindedir.

Sepsis; enfeksiyon ve bakteriyemiden sepsis ve septik şoka kadar değişik tablolara sebep olabilen, çoklu organ yetmezliği sendromu ve ölüm ile sonuçlanabilen bir durumdur. Son 30 yıllık süreçte tanımlamalar sıklıkla değiştirilmiştir. 1990'lı yıllarda yaygın kullanımda olan SIRS tanımlaması; durumun her zaman enfeksiyondan kaynaklanmıyor olması nedeniyle artık tanımlamaya dahil edilmemektedir.

Erken sepsis; resmi bir tanımlama olmamakla birlikte enfeksiyon ve bakteriyeminin sepsis sürecine ilerlemesini izah etmeye çalışan ve sepsisin önlenmesi için önemli olan bir tanımdır. Güncel skorlama sistemleri hastaları sepsis kliniği baş göstermeden tespit etmeyi hedeflemektedir.

2016 yılında The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) adlı bir konsensus belgesi ile yeni tanı kriterleri tanımlanmıştır. Bu kriterlere göre sepsis, "dokuların enfeksiyon kaynaklı disfonksiyonu olarak tanımlanan, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu" olarak tanımlanmaktadır. Sepsis-3 kriterleri, SIRS kriterlerini terk ederek Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) skorunu kullanmaktadır[1].

Septik şok; bir tür vazodilatör veya dağıtım bozukluğu olan şok türüdür. Sepsis tablosundaki hastalarda akut gelişen dolaşım yetmezliği tablosu olup hipotansiyon geliştiğinde yeterli doku perfüzyonun sağlanabilmesi için vazopressör/inotrop

kullanılması gerektiren bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Sepsis kriterlerini karşılayan ve ilave olarak yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen OAB'nin 65 mmHg üzerinde olabilmesi için vazopressör tedavi gerektiren ve laktat konsantrasyonunun 2 mmol/L'nin üzerinde olduğu durumları ifade eder.

Tablo 1. Sepsis ile İlgili Tanımlar

Eski Tanımlar	
Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) (2 veya daha fazla kriter olması gerekli)	Vücut sıcaklığı: >38°C veya <36°C
	Kalp Hızı: >90/dk
	Solunum Sayısı >20/dakika veya pCO ₂ <32mmHg
	Lökosit Sayısı >12000mm ³ veya <4000 mm ³ veya %10 immatür bant formu
Sepsis	Enfeksiyonun eşlik ettiği SIRS tablosu (kanıtlı veya muhtemel)
Ciddi Sepsis	Akut organ disfonksiyonunun eşlik ettiği sepsis tablosu
Septik Şok	Sıvı tedavisi sonrası devam eden dirençli hipotansiyon
Güncel Tanımlar	
Sepsis	Enfeksiyona karşı düzensiz organ yanıtının sebep olduğu hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu.
Septik Şok	Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncı >65mmHg çıkarmak için vazopressör tedavisine ihtiyaç duyulan ve laktatın >2 mmol/L olduğu sepsis tablosu

Tablo 2 SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skoru

SOFA skorelama kriterleri		PUAN				
SİSTEM	Parametre	0	1	2	3	4
Solunum	PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	≥400	<400	<300	<200	<100
Koagülasyon	Trombosit Sayısı x10 ³ /µL	≥150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer	Bilirübin mg/dl	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	≥12
Kardiyovasküler	Ortalama Arter Basıncı mmHg	≥70	<70	Dopamin <5 µg/kg/dk veya Dobutamin (tüm dozlar)	Dopamin 5,1-15 µg/kg/dk veya Epinefrin ≤0,1 µg/kg/dk veya Norepinefrin ≤0,1 µg/kg/dk	Dopamin >15 µg/kg/dk veya Epinefrin >0,1 µg/kg/dk veya Norepinefrin >0,1 µg/kg/dk
Santral Sinir Sistemi	Glasgow Koma Skalası (GKS)	15	13- 14	10- 12	6- 9	<6
Renal	Kreatin mg/dl	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9	>5
	İdrar çıkışı ml/gün				<500	<200

2.1.3. Sepsis Epidemiyolojisi

2017 yılında dünya çapında 48,9 milyon vaka ve 11 milyon sepsis ile ilişkili ölüm olduğu ve bunun tüm küresel ölümlerin neredeyse %20'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir [29]. Avrupa yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yapılan epidemiyolojik çalışmada, sepsis insidansı %38 olarak bildirilmiştir [30]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) önde gelen ölüm nedenlerinden biri olan sepsisin insidansının 100.000 kişide 535 olduğu gösterilmiştir ve yıllık maliyetinin 15 milyar dolardan fazla olduğu tahmin edilmektedir [31]. Septik şokun insidansı her 1000 hastane yatışında 12,8 ile 18,6 olarak tahmin edilmektedir [32]. Yüksek mortalite ve morbiditesi ile medikal bir acil durum olan septik şok, yoğun bakım ünitesine yatış için yaygın sebeplerden biridir [1].

Sepsis ilişkili mortalite, mevcut risk faktörlerine, merkezin büyüklüğü ve gelişmişliğine bağlı olarak değişmektedir. Sepsiste Sağkalım Kampanyası (Surviving Sepsis Campaign, SSC) verilerine göre sepsiste mortalite hızları Avrupa'da %41 ve ABD'de %28,3'dür [33]. Avusturalya ve Yeni Zelanda'da 2002- 2012 yılları arasında 101.064 kritik hastayı kapsayan çok merkezli çalışmada, sepsise bağlı mortalite oranları yıllar içerisinde düşüşü ve son olarak %18-20 inişi saptanmıştır [5]. Gelişmiş ülkelerde artan yaşam süresi ile artan kronik hastalıklar, invaziv girişimler ve immünespresif tedavilerin sonucu olarak sepsisin daha sık karşımıza çıkacağı öngörülmektedir [5]. Özellikle hemen tanınmaz ve tedavi başlanmaz ise çok mortal seyrebilen sepsisin tanınması acil dikkat gerektirir.

2.1.4. Sepsis Etyolojisi

Genel tıbbi popülasyonda, pnömoni, idrar yolu ve intraabdominal enfeksiyonlar tüm sepsis vakalarının %65'inden fazlasını nedenini oluşturur [34]. Kış aylarında solunum yolu ile ilişkili enfeksiyonların daha sık görülmesine bağlı olarak prevalansı en yüksektir [35]. Etken patojen tespit edilebilmiş olan hastalarda bakterilerin baskın patojen olduğu gösterilmiştir. Son on yılda mantar enfeksiyonu ilişkili sepsis insidansı artış göstermektedir. Sepsis vakalarının yarıya yakınında (%43,5) herhangi bir patojen gösterilememiştir [36]. Yapılan çalışmalara göre baskın mikroorganizmalar şunlardır:

Staphylococcus aureus %20,5, Pseudomonas spp. %19,9, Enterobacteriaceae %16, mantarlar %19, Acinetobacter spp. %9 [37].

2.1.5. Sepsis Risk Faktörleri

Duyarlı hasta: enfeksiyonların sepsise neden olma ihtimali daha yüksektir.

YBÜ yatış: YBÜ’de yatan hastaların yaklaşık yarısı hastane enfeksiyonuna sahiptir ve sepsis için yüksek riskli hastalardır.

Bakteriyemi: Gram pozitif bakteriler tüm sepsisli hastalarda en sık izole edilen patojenlerdir. Gram negatif bakteriler de önemli miktarda görülmektedir. Son on yıl içerisinde mantar kaynaklı sepsis sıklığı artış göstermektedir. Ancak yine de sepsis vakalarının yarısında etken tanımlanamamaktadır [34, 36].

İleri yaş: Yaşlılıkla birlikte görülme sıklığı artan kronik hastalıklar ve sedanter hayat sepsis gelişimi için zemin hazırlar. Genç hastalara göre daha erken vefat etme eğilimindedirler. Hayatta kalan yaşlı hastalar daha sık olarak bakım hizmetine ihtiyaç duyarlar [38].

İmmün supresyon: Konak savunmasını baskılayan durumlara neden olan hastalıklar ve tedaviler sepsisli hastalarda yaygın olarak görülür.

Obezite: Obez bireylerin hastane yatışında enfekte olma olasılıkları yüksektir. YBÜ’de yatan obez hastalar santral venöz kateter ve ventilatör ilişkili enfeksiyonlara daha yatkınlardır [39].

Malignite: 1979-2001 yılları arasında yapılan bir çalışmada her türden kanserin sepsis gelişme riskini 10 kat kadar arttırdığını göstermiştir [40].

Toplum kökenli pnömoni: Kış aylarında daha sık görülen pnömoni nedeniyle sepsis sıklığı kış döneminde daha fazla görülür [35].

Hastaneye yatış öyküsü: Özellikle son 90 gün içerisinde antibiyoterapi öyküsü olan

hastalarda mikrobiyotanın değişmesi sepsis riskini 3 kat kadar arttırmaktadır [41].

Genetik faktörler: Deneysel ve klinik çalışmalar, genetik faktörlere bağlı olarak enfeksiyon riskinin artabileceğini göstermiştir, son zamanlarda bazı mikroorganizmalara karşı duyarlılığı arttıran ve bağışıklık sisteminin patojenleri tanımlamasını bozan genetik kusurlar tanımlanmıştır [42].

Majör travma ve yanıklar: Mobilizasyonda azalma ve ayrıca vücut bütünlüğünün bozulması nedeniyle enfeksiyonlara zemin hazırlayarak sepsis için zemin hazırlamaktadır.

şiddetli akut solunum sendromu/SARS-COV-2: Koronavirüs enfeksiyonu insanları diğer patojenlere duyarlı hale getirerek sepsise duyarlı hale getirebilir. COVID-19'a bağlı bir komplikasyon olarak sepsisin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu düşünölmektedir [43].

2.1.6. Sepsis Patogenezi

Sepsis, kompleks bir hastalık olup patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, sepsisin patogenezinde immün yanıtların yanı sıra, endotel disfonksiyonu, koagölasyon sistemi aktivasyonu, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, hücrenel apoptozis ve epigenetik değişikliklerin de önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir[44-46].

Sepsis hem makro hem mikro dolaşımın bozulduğu düzensiz bir inflamatuvar yanıt ile karakterizedir. Bu nedenle doku hipoperfüzyonuna sebep olan ve oksijen arz talep dengesin bozan mevcut hipovolemi gerçek veya göreceli olabilir [47]. Mutlak ve bağlı hacim azalması; gastrointestinal kayıplara, hissedilmeyen kayıplara, oral alımın azalmasına, arteriyel vazodilatasyona, kapillerden kaçaklara, artan venöz kapasite ile venodilatasyona ve interstisyel alana olan damar dışına kaçışa sebep olan endotel hasarına bağlanmaktadır. Bu mekanizmaların biri veya birkaçı hastalarda değişen oranlarda damar içinde etkin dolaşıma katılan hacmin azalmasına bağlı venöz dönüşün ve ventriküler ön yükün azalmasına dolayısıyla kardiyak debinin (Kardiyak output; CO) azalmasına ve doku hipoksisinin artmasına neden olabilir [48].

Endotel disfonksiyonu, sepsis sürecinde önemli bir faktördür. Endotel hücreleri, vasküler tonusu düzenleyen nitrik oksit ve prostasiklin gibi vazodilatasyon faktörleri üretirken, inflamasyon sırasında proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle vazokonstriktörler ve adezyon molekülleri salınımı artabilir. Vasküler homeostazın ana belirleyicilerinden olan glikokaliks hasarı ile sonuçlanan bu durum, mikrovasküler kan akımının bozulmasına yol açabilir[49, 50]. Oluşan vasküler geçirgenlik artışı nedeniyle uygulanan sıvının yaklaşık %5'i 90 dakika sonra halen intravasküler alanda kalır. Sonuç olarak yüksek kapiller sızıntı, artmış doku ödemi, azalmış oksijen difüzyonu ve olası organ yetmezliği ile sıvı uygulamasına yetersiz ve kısa süreli yanıtlara sebebiyet verir [51].

Koagülasyon sistemi aktivasyonu da sepsis patogeneğinde önemli bir role sahiptir. Sepsis sırasında yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) gelişebilir. Pıhtı oluşumu, trombinin aktive olması ve fibrin ağının oluşmasıyla başlar. Fibrinoliz sistemi aynı zamanda baskılanabilir, bu da kan pıhtılarının çözülmesini engeller ve DIC'a katkıda bulunur[44, 52].

Oksidatif stres, sepsis sırasında hücre hasarının ve disfonksiyonunun önemli bir mekanizmasıdır. İnflamasyon ve oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde artışa neden olur. ROS, hücre zarlarında lipid peroksidasyonuna, protein ve DNA hasarına yol açarak hücrelerin fonksiyonunu bozar. Bu durum, organ hasarı ve disfonksiyonunu tetikler[46, 49].

Mitokondriyal disfonksiyon, sepsis sırasında enerji metabolizmasının bozulmasıyla ilişkilidir. İnflamatuvar yanıtlar, mitokondriyal solunum zincirini etkileyebilir ve mitokondriyal disfonksiyona yol açabilir[1, 46]. Bu durum, hücrelerin yeterli ATP üretememesine ve hücresel işlevlerin bozulmasına neden olur.

Hücresel apoptozis, sepsis sırasında yaygın olarak gözlenen bir süreçtir. İnflamasyon sinyalleri, hücre içinde apoptotik yolları aktive edebilir. Apoptozis, hücre ölümü ve doku hasarı ile sonuçlanabilir[46, 52].

Sepsis patofizyolojisinin anlaşılması için genetik faktörlerin ve epigenetik mekanizmaların rolünün daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi önemlidir. Örneğin,

bazı genetik polimorfizmler, proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artışa veya azalmaya, enfeksiyonlara karşı bağışıklık tepkilerinde değişikliklere ve organ disfonksiyonu gelişimine yatkınlığa neden olabilir. Bu genetik faktörler arasında TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 gibi sitokin genlerindeki polimorfizmler yer alabilir. Epigenetik değişiklikler de sepsisin patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. Sepsis, gen ifadesinde değişikliklere neden olabilir ve bu da hücrel fonksiyonları etkileyebilir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikro RNA düzenlemesi gibi epigenetik mekanizmalar da sepsis sürecinde etkili olabilir [1].

2.1.7. Sepsis Kliniği

Sepsisteki hastalar enfeksiyona bağlı olarak hipotansiyon, taşikardi, ateş ve lökositoz ile başvurur. Tablo şiddetlendikçe şok bulguları ve organ disfonksiyonu eşlik eder. Klinik tablo başka hastalıklara (akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akut renal yetmezlik, yaygın damar içi pıhtılaşma, pankreatit vb.) benzer şekilde ortaya çıkabilir [34]. Enfeksiyöz bir nedene bağlı belirti ve bulgular (öksürük, sekresyon, cerrahi bölgede pürülan akıntı) görülebilir. Hipotansiyon (sistolik tansiyon <90mmHg, ortalama arter basıncı <70mmHg), vücut sıcaklığında değişiklik (>38,3°C, <36°C), taşikardi, takipne, organ perfüzyon bozukluğu belirtileri görülebilir. Bu bulgular mevcut tedaviler nedeniyle maskelenmiş olabilir. Örneğin disritmi tedavisi amacıyla beta-blokör kullanımına bağlı taşikardi oluşmayabilir veya kronik hipertansif hastalarda daha yüksek kan basıncı seviyelerinde hipoperfüzyon gelişebilir.

2.1.8. Sepsis Tanısı

Sepsis kaynaklı organ disfonksiyonu gizli olabilir; bu nedenle enfeksiyon ile başvuran her hastada varlığı düşünülmelidir. Bunun aksine, tanınmayan enfeksiyon da yeni başlayan organ disfonksiyonunun nedeni olabilir. Açıklanamayan herhangi bir organ disfonksiyonu bu nedenle altta yatan enfeksiyon olasılığını düşündürmelidir. Spesifik enfeksiyonlar, düzensiz sistemik konak yanıtı oluşturmadan lokal organ disfonksiyonuna neden olabilir.

Sepsisin “altın standart” bir tanı yöntemi yoktur. SOFA skorunda 2 veya daha fazla puan artışı sepsis göstergesi olabilir [1]. Hızlı SOFA değerlendirmesi (qSOFA) acil serviste veya ilk görüşte olası sepsis hastalarını fark edebilmek için uyarıcı olarak

kullanılan kıymetli bir ölçektir. İki veya üzeri değerin varlığı klinisyenleri enfeksiyon veya organ disfonksiyonu varlığını daha iyi değerlendirebilmek ve erken yoğun bakım ihtiyacını belirlemek için uyarıcı olabilir. 2016 yılında yapılan çalışmalar qSOFA değerlendirmesini sepsis için iyi bir tarama yöntemi olarak önermektedir[1, 53]. Ancak son çıkan kılavuzlarda qSOFA'nın duyarlılığının düşük olması nedeniyle öncelikle SIRS, Ulusal Erken Uyarı Skoru (National Early Warning Score, NEWS) veya Modifiye Erken Uyarı Skoru'nun (Modified Early Warning Score, MEWS) kullanılması önerilmektedir[13].

Tablo 3. qSOFA Kriterleri

qSOFA Kriterleri	Yok / 0	Var / 1
Solunum Sayısı >22		
Bilinç Durumu Değişikliği (GKS<13)		
Sistolik Kan Basıncı \leq 100 mmHg		

Tablo 4. NEWS (National Early Warning Score) skorlaması

Fizyolojik Parametre	3	2	1	0	1	2	3
Solunum Sayısı (dk)	\leq 8		9-11	12-20		21-24	\geq 25
Oksijen Satürasyonu (%)	\leq 91	92-93	94-95	\geq 96			
Oksijen Desteği		Var		Yok			
Vücut Sıcaklığı (°C)	\leq 35		35,1-36	36,1-38	38,1-39	\geq 39,1	
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	\leq 90	91-100	101-110	111-219			\geq 220
Kalp Hızı (atım/dk)	\leq 40		41-50	51-90	91-110	111-130	\geq 131
Bilinç Düzeyi				U			S, A, Y

U: Uyanık, S: Sesli uyarana yanıt, A: Ağrılı uyarana yanıt, Y: Yanıtsız

Tablo 5. MEWS (Modified Early Warning Score) skorlaması

Fizyolojik Parametre	3	2	1	0	1	2	3
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	≤70	71-80	81-100	101-199			≥200
Kalp Hızı (atım/dk)		≤40	41-50	51-1000	101-110	111-129	≥130
Solunum Sayısı (dk)		≤9		9-14	15-20	21-29	≥30
Vücut Sıcaklığı (°C)		≤35	35,1-36	35-38,4		≥38,5	
Bilinç Düzeyi				U	S	A	Y
U: Uyanık, S: Sesli uyarana yanıt, A: Ağrılı uyarana yanıt, Y: Yanıtsız							

qSOFA kusursuz bir sepsis belirteci değildir. SOFA kriterleri sepsisteki hastaların organ disfonksiyonu kriterlerini karşılamak için yeterlidir [54].

2.1.9. Sepsis Tedavisi ve Yönetimi

Sepsis tedavisi çok kapsamlı yaklaşım gerektirir. Tedavi stratejisi olarak enfeksiyon kontrolü ve antibiyoterapi, sıvı yönetimi, hemodinamik destek ve organ sistemlerine destek gibi hayati adımlar yer almaktadır. Medikal acil durum olan sepsis ve septik şokta tedavinin hemen başlaması gereklidir. Yoğun bakım endikasyonu olan hastaların 6 saat içerisinde yoğun bakım yatışı yapılmalı, bu sürede tedavisinin aksaması engellenmelidir. (2021 yılında güncellenen sepsiste sağkalım kampanyası (SSC) kılavuzlarına göre başvurunun ilk 3 saatinde sıvı resüsitasyonu, antibiyotik uygulaması, laktat ölçümü ve kültürlerin alınmasını içeren bir tedavi paketi tanımlanmıştır.) Bu yaklaşım ile organ disfonksiyonunun ilerlemesi önlenmeli ve sağkalım şansını arttırmak için nizami şekilde uygulanmalıdır.

2.1.9.1. Antibiyoterapi ve Enfeksiyon Kontrolü

Enfeksiyonun kontrolü sepsis tedavisinin temel adımlarından birisidir. Hızlı ve etkili antibiyoterapi, enfeksiyonun neden olduğu olumsuz etkileri azaltmak ve ilerlemesini engellemek için kritik öneme sahiptir. Güncel kılavuzlara göre güçlü olasılıkla sepsis düşünülen hastada şok varlığına bakılmaksızın 1 saat içerisinde olası etkene yönelik antibiyotik başlanmalıdır. Olası sepsis düşünülen hastalarda şok kliniği mevcut ise yine 1 saat içerisinde antibiyotik başlanmalı ancak şok mevcut değil ise mevcut

tabloyu açıklayabilecek infeksiyöz ve non-infeksiyöz nedenler hızlıca gözden geçirilmeli, sepsis olasılığı devam ediyorsa 3 saat içerisinde antibiyotik başlanmalıdır. Takiplerde sepsis tanısından uzaklaşırsa ve kuvvetli ihtimalle başka bir hastalık nedeni gösterilirse antibiyoterapi kesilebilir. Antibiyotik seçimi enfeksiyonun yerine, olası etken mikroorganizmaların ve hastanın özelliklerine göre yapılmalıdır [13]. Enfeksiyon odağının tespiti ve giderilmesi de önemli adımlardan biridir. Gerekli ise cerrahi drenaj, debridman veya enfekte yabancı cisimin çıkarılması enfeksiyonun kontrolüne katkıda bulunabilir[55]. Ampirik olarak, Gram pozitif ve Gram negatif bakterileri kapsayan geniş spektrumlu bir antibiyotik başlanmalıdır. Tedaviye başlarken sepsis hastalarında en sık izole edilen *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* akılda tutulmalıdır. Mantar enfeksiyonu riski mevcut ise ampirik antifungal ilaç tedaviye eklenmelidir. Mantar enfeksiyonu risk faktörleri; birden fazla alanda kandida kolonizasyonu, serum Beta-D-Glukan düzeyi, nütropeni, immün supresyon, yüksek Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE-II) skoru, uzamış yoğun bakım yatışı, santral kateter veya damar içi materyal varlığı, total parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, gastrointestinal sistem perforasyonları veya anastomoz kaçakları, akut renal yetmezlik veya hemodiyaliz, yanıklar sayılabilir.

Prokalsitonin değeri bir akut faz reaktanı olup sepsiste kullanımı yaygınlaşmaktadır. Güncel kılavuzlara göre antibiyoterapinin başlanması için prokalsitonin değeri yerine klinik değerlendirmenin kullanılması önerilmektedir. Prokalsitonin değerinin antibiyotik kesilmesi sırasında klinik bulgularla birlikte kullanılması faydalı olacaktır. Antibiyotiklerin kesilmesi sırasında sabit tedavi sürelerinin kullanılması yerine günlük yeniden değerlendirme yapılmalıdır[13].

2.1.9.2. Sıvı Yönetimi ve Hemodinamik İzlem

Sepsis yönetiminde sıvı resüsitasyon temel taşlardan birini oluşturmaktadır. Sıvı resüsitasyonunu yönetebilmek için sadece fizik muayene (kapiller dolum, deri turgoru...) veya temel monitörizasyon parametrelerinden (nabız, kan basıncı) değil mümkün olduğu ölçüde dinamik parametrelerden de (PPV, SVV, ekokardiyografi)

faýdalanılmalıdır. Serum laktat seviyesinin düşürülmeye çalışılması tedavide ana hedefler arasında yer almalıdır. Tansiyon hedefi OAB >65 mmHg olmalıdır.

Mevcut kılavuzlara göre şok varlığında ilk 3 saat içerisinde 30 ml/kg intravenöz kristaloid sıvı replasmanı yapılmalıdır. Normal salin yerine dengeli solüsyonlar kullanılmalı, yüksek hacimlerde kristaloid ihtiyacı olduğunda tek başına kristaloid verilmesinden önce albümin ile birlikte verilmelidir. Nişasta veya jelatin solüsyonların sepsis hastalarında kullanımı uygun görülmemiştir[13]. Diyastolik kan basıncının (DKB) damar tonusunu göstermede sistolik basınç ve ortalama arter basıncından daha anlamlı olduğu gösterilmiştir [56]. Bu nedenle ilk müdahale sırasında DKB 40 mmHg'den düşük ise sıvı resüsitasyonuna ilave olarak norepinefrin infüzyonu başlanması düşünülebilir [57].

Günümüzde mikro-dolaşım ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu hedefleyen tedavi seçeneklerinin eksik olması nedeniyle, sepsis şok sırasında altta yatan nedenin tedavisinin yanında makro-dolaşım da oluşan fonksiyon bozukluğunun düzeltilmesine odaklanılmıştır. Sepsis şokunun erken evresinde dış kayıplar ve kapiller kaçığa bağlı hipovolemi görülür. Bu nedenle, sıvı resüsitasyonu CO'yu artırmak ve doku perfüzyonunu iyileştirmek için genellikle önerilir. Ancak büyük sıvı bolusları (>30 ml/kg) kan basıncını, idrar çıkışını ve uç organ perfüzyonunu güvenilir şekilde artırmadığı gibi, iyatrojenik hasara da yol açabilir [58, 59]. Temelde mikro sirkülasyondaki bozulmalara bağlı olarak gelişen doku perfüzyonundaki azalma ve anormal periferik vasküler dirençle karakterizedir; bu nedenle vasküler fonksiyonları ve organ hasarını iyileştirmek sepsis şok yönetiminde çok önemlidir. Hipotansiyonun tedavisinde sıvı ihtiyacını tespit edip doğru hastaya doğru miktarda sıvı resüsitasyonu sağlanmalıdır.

Sepsiste yeterli sıvı tedavisinin gerekliliği konusunda hemfikir olunmasına, sıvı yönetimini araştıran çok sayıda klinik çalışma bulunmasına rağmen sıvı yönetim stratejisi halen tartışmalı ve belirsizdir. Kılavuzlarda ideal sıvı yönetimine dair net veriler bulunmamaktadır.

Sepsis ve septik şokun erken evrelerinde damar hacmindeki açık sonucu oluşan hipoperfüzyonu yönetirken sıvı tedavisinin büyük önemi mevcuttur. Sıvı uygulamasının zamanı ve miktarını belirleyebilmek amacıyla tasarlanmış pek çok randomize kontrollü çalışma mevcuttur. İlk resüsitasyondan sonra artan mortalite, uzamış mekanik ventilasyon ve akut renal hasarın kötüleşmesi ile ilişkili olan pozitif sıvı dengesi ve sıvı yüklenmesini önlemek için sıvı uygulaması kontrollü ve dengeli olmalıdır. Yapılan çalışmaların çoğunda erken dönem sıvı resüsitasyonu SSC kılavuzlarına benzer şekilde 30 ml/kg hedefine oldukça yakındır [60-62]. Bu durum SSC kılavuzlarının klinik pratikte büyük ölçüde benimsendiğini göstermektedir.

Agresif sıvı tedavisine dair gittikçe artan şüphecilik mevcuttur. Pek çok çalışma olası sıvı yüklenmesine bağlı artan morbidite ve mortalite bildirmiştir. Ek olarak sıvı kısıtlamasının daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren sıvı azaltılması, sıvı de-eskalasyonu ve uzaklaştırılması için özel stratejiler rapor edilmiştir [63].

Frank-Starling eğrisinin plato fazına ulaşıldığında dolum basıncındaki artış kardiyak kompanzasyon mekanizmalarını aşacağı için aşırı sıvı resüsitasyonu şokun şiddetini arttırabilir. Oluşan yüksek sol atrium basıncı pulmoner konjesyon ve ödeme, pulmoner hipertansiyona, sol ventrikül disfonksiyonuna ve kalp debisinde azalmaya neden olabilir. Yüksek sağ atrium basıncı venöz dönüşün azalmasına, venöz basıncın geriye doğru olarak artışına sebep olur. Sonuçta interstisyel alana sıvı kaçıışı ve doku ödemi nedeniyle kapiller dolaşım ve lenfatik drenaj bozulur.

Sıvı tedavisi amacıyla sıvı yüklenmesi; dolaşımdaki sıvı hacmini eski haline getirmek, kalp debisini ve oksijen iletimini arttırmak için temel tedavidir. Bunun tedavi edici etkisi, (dolaşımdaki etkin hacmin artması) ancak santral venöz basıncı aşan bir venöz dönüş basınç gradiyenti oluşursa ortaya çıkabilir. Kalp debisindeki artış ortalama arter basıncını normalleştirir ve böylece mikro dolaşımı ve perfüzyon basıncını iyileştirerek doku hipoperfüzyonunu ve iskemik hasar riskini azaltır. Damar içi hacmin düzeltilmesi renal fonksiyonları destekler, idrar çıkışını arttırır ve metabolik atıkların temizlenmesini sağlar. Ayrıca mikro vasküler bütünlüğü ve endotel fonksiyonunu sürdürmeyi, bariyer disfonksiyonu önlemeyi ve doku ödemi azaltmayı da amaçlar.

Agresif sıvı resüsitasyonu bir paradoks olarak miyokardiyal çökmeye ve düzensiz kontraktiliteye sebep olabilir. Bu durum mitokondriyal oksidatif stres, mikrovasküler tromboz ve artmış miyokardiyal ödem ile açıklanabilir. İlk sıvı resüsitasyonu sonrası aşikâr bir iyileşme sürecinin arkasından hastaların yaklaşık yarısında sıvıların damar dışına kaçması, azalmış venöz dönüş, bozulmuş doku perfüzyonu sonucunda sıvılara olumlu yanıt oluşmaz. Sıvı resüsitasyonunun amacı santral venöz basınç ve ortalama arter basıncını iyileştirmek iken sistemik vasküler dirençte kompensatuvar bir azalmaya sebep olarak kliniğin kötüleşmesine neden olabilir [48]. Bu durum sempatik aktivitenin azalması ve sıvı uygulamasına yanıt olarak endotel disfonksiyonu nedeniyle nitrik oksit salınımında artış ve sonuç olarak vazodilatasyon oluşması sebebiyledir [64].

Sepsiste intravasküler hacmi genişletmek veya düşük serum albümini olan hastalarda serum albümini desteklemek amacıyla albümin solüsyonu kullanılabilir. Albümin plazma onkotik basıncının en önemli düzenleyicisidir. Endojen anti-oksidan bir madde olan albümin çeşitli endojen bileşenlerin ve ilaçların ana bağlayıcısıdır. Kritik hastada konak inflamatuvar yanıtını etkileyen önemli immün modülatör özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. Replasmanı için zamanı ve dozu ile ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır [65].

Septik şok hastalarında sıvı resüsitasyonu sonrası hemodinamik stabilizasyonda katekolaminler yerlerini korumaktadırlar [53]. American College of Critical Care Medicine (ACCM), azalmış bir SVRI'nın eşlik ettiği şok varlığında vazopressörlere yer verilmesi gerektiğini ve OAB'yi yükseltmenin tedavinin temel dayanağı olduğunu öne sürmektedir. Güncel kılavuzlara göre SVRI ile vazopressör desteği ihtiyacı belirlenmektedir.

Katekolaminerjik aşırı yük, akut koroner sendromda, kalp yetmezliğinde, karaciğer sirozu ve akut serebrovasküler hastalıkta kötü prognoz ile ilişkilidir [66-69]. Travma sonrası ve enfeksiyon geçiren hastalarda, yüksek katekolamin düzeyleri hastalığın şiddeti ne olursa olsun kötü prognoza neden olur [70, 71].

Şoktaki hastalarda vazoaktif ajan olarak ilk seçeneğin norepinefrin olması önerilmektedir. Norepinefrin dozunun yeterli gelmediği durumlarda sadece norepinefrin dozunu yükseltmek yerine tedaviye vazopressin veya adrenalin eklenmesi gereklidir. Norepinefrin uygulanması için santral yol sağlanamadıysa kısa süreli olarak antekubital fossa veya proksimalindeki geniş bir periferik yoldan uygulanması düşünülmelidir. Yeterli sıvı replasmanı ve kan basıncına rağmen hipoperfüzyon bulgularının devam ettiği hastalarda tedaviye dobutamin eklemek düşünülmelidir.

2.1.9.3. Organ Destekleri

Mekanik ventilasyon sepsis tablosundaki hastalarda solunum desteği sağlamak için kullanılan bir yöntemdir. Gerekli olduğunda akciğer hasarının düzeltilmesi, oksijenizasyonun iyileştirilmesi ve ventilasyon gereksinimlerinin karşılanması için mekanik ventilasyon stratejileri uygulanır. Solunum yetersizliği olan hastalarda non-invaziv mekanik ventilasyon yerine nazal yüksek akımlı oksijen tedavisinin tercih edilmesi tavsiye edilmektedir. Sepsis ilişkili ARDS'de yüksek tidal hacim stratejisine kıyasla düşük tidal hacim stratejisinin kullanılması önerilmektedir. Ağır ARDS'li vakalarda plato basıncının 30 cm/H₂O'nun altında tutulması önerilmektedir. Pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP) ayarlamasında bireyselleştirme yapılarak geleneksel rekrutment manevralarının kullanılması ve düşük PEEP yerine yüksek PEEP değerlerinin kullanılması önerilmektedir.

2.2. Hemodinamik Monitörizasyon Yöntemleri

Hemodinamik monitörizasyon; kalp ve dolaşım sistemine ait parametrelerin tedavi ve müdahale ihtiyacını vaktinde tespit edebilmek için aralıklı veya sürekli olarak izlenmesidir. Kardiyak monitörizasyonun bir parçası olarak hemodinamik monitörizasyon esasen kan basıncı ve kan akışı ile ilişkilidir.

2.2.1. Hemodinamik Monitörizasyon ile İlgili Bazı Parametreler

Atım Hacmi (Stroke volume, SV): Her bir kalp kasılmasında sol ventrikülden pompalanan kan miktarını ifade eder. Genellikle mililitre cinsinden ifade edilir. Sepsis gibi durumlarda, atım hacmi düşebilir ve dolaşım yetersizliği yaşanabilir.

Ön Yük (Preload): Kalbin diyastolik fazında ventrikül içine dolan kan miktarını temsil eder. Ventrikülün genişlemesi ve gerilmesiyle ölçülür. Ön yük arttıkça, ventriküldeki kan hacmi ve dolayısıyla atım hacmi artar. Fazla artması durumunda ventrikül genişlemesi aşırı olacağı için atım hacmi olumsuz etkilenir.

Art Yük (Afterload): Ventrikülün kasılma esnasında aşması gereken direnç miktarını ifade eder. Kalp kasıldığında, ventrikülün atım hacmini aşması ve kanı arterlere pompalaması için gerekli olan dirençtir. Düşük olması halinde organ perfüzyonu bozulabilir. Yüksek olması halinde kalbin kasılması zorlaşır ve dolaşım olumsuz etkilenir.

Kontraktilite: Kalp kasının kasılma kuvveti ve etkinliğini ifade eder. Daha yüksek kontraktilite, daha güçlü bir kalp kasılmasını ve daha yüksek bir atım hacmini temsil eder.

Kardiyak Debi (Cardiac output, CO): Bir dakika içinde kalp tarafından pompalanan kan miktarını ifade eder. Genellikle litre/dakika cinsinden ifade edilir ve atım hacmi ile kalp hızının çarpımı olarak hesaplanır. CO uyarlanabilir bir parametredir. Oksijen ihtiyacına göre sürekli olarak değişim gösterir. İstirahat halinde en düşük seviyede iken egzersiz sırasında en yüksek seviyeye çıkar. Bir hastada anestezi uygulanması sonrası kalp debisi nispeten düşük ancak tamamen yeterli olabilir. Oksijen gereksinimi arttıkça

veya oksijen sunumu azaldıkça yanıt olarak CO artacaktır.

Kardiyak İndeks (Cardiac index, CI): CO'nun vücut yüzey alanına (BSA) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. Böylece, bireyin vücut kitle indeksine göre CO değerleri karşılaştırılabilir hale gelir. CO/BSA

Sistemik Vasküler Direnç (Systemic vascular resistance, SVR, Total peripheral resistance, TPR): Kanın arteriyel sistemde dolaşırken karşılaştığı direnç miktarını ifade eder. Kalbin art yüküne bağlı olan, kalbin çalışırken karşısında bulunan dirence karşılık gelen bir parametredir. Kalbin, akciğerler hariç vücudun kalanına kan pompalamak için, üstesinden gelmesi gereken dirençtir.

Sistemik Vasküler Direnç İndeksi (Systemic vascular resistance index, SVRI): OAB ile CVP farkının CI'e oranı olarak tanımlanmaktadır ($SVRI = 80 \times (OAB - CVP) / CI$). SVR'nin BSA'ya oranıdır. Genel olarak SVRI, OAB ile orantılıdır. Septik hastalarda oluşan vazodilatasyona bağlı olarak düşer. Daha önce yapılmış olan çalışmalara göre septik şokta daha düşük SVRI olumsuz sonuçlar ve artmış mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur [7].

Kardiyak Güç (Cardiac power, CP): Kalbin birim zamanda yaptığı işi ifade eder. Kardiyak output ve ortalama arter basıncının çarpımı olarak hesaplanır. Genellikle watt cinsinden ifade edilir.

Kardiyak Güç İndeksi (Cardiac power index, CPI): Kardiyak gücün BSA'ya bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. Böylece, bireyin vücut kitle indeksine göre kardiyak güç değerleri karşılaştırılabilir hale gelir.

Atım Hacmi Değişkenliği (Stroke volume variation, SVV): Sol ventrikül atım hacminin solunum döngüsü boyunca değişimini ifade eder. Solunumla birlikte ventriküler dolgunlukta meydana gelen değişikliklerin bir göstergesi olarak kullanılır. Yüksek SVV değerleri genelde düşük sıvı durumunu ifade eder.

Toraks Sıvı İçeriği (Thoracic fluid content, TFC): Akciğerlerdeki damar dışındaki sıvı miktarını ifade eder. Ölçümü, elektromagnetik yöntemler veya biyoelektrik

empedans analizi gibi tekniklerle gerçekleştirilebilir.

2.2.2. Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı monitörizasyonu non invaziv veya invaziv olarak yapılabilir. Klasik uygulanan yöntem aralıklı osilometrik ölçümdür. Stetoskop ve sfigmomanometre kullanılarak uygulayıcı kişi tarafından yapılabileceği gibi otomatize sistemler kullanılarak da yapılabilir. Kritik hastada daha belirgin hale gelen kötü ölçüm performansı osilometrik yöntemlerin güvenliğini sorgulamamıza neden olmaktadır. Buna örnek olarak yüksek basınçları olduğundan daha düşük, düşük basınçların olduğundan daha yüksek ölçülmesi gösterilebilir[72].

İnvaziv kan basıncı monitörizasyonu ise doğrudan arter içine bir kateter yerleştirilerek kan basıncını ölçen yöntemdir. Bu yöntemde, genellikle radyal artere yerleştirilen ince bir kateter kullanılır. Kan basıncı monitörüne bağlı olan kateter, arter içindeki basıncı doğrudan algılar ve gerçek zamanlı olarak ölçüm yapar. İnvaziv yöntemler, daha yüksek doğruluk ve sürekli monitörizasyon sağlaması açısından tercih edilen seçeneklerdir. Bununla birlikte, invaziv monitörizasyon yöntemleri, invaziv olmanın getirdiği riskleri ve enfeksiyon potansiyeli gibi bazı komplikasyonlara da yol açabilir. Bu nedenle, invaziv monitörizasyonun kullanımı, hastanın durumu ve komplikasyon riski gibi faktörlere göre dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Kritik hastalarda kan basıncının doğru ve güvenilir bir şekilde ölçülmesi, tedavinin yönlendirilmesi için hayati öneme sahiptir. Non-invaziv yöntemler, özellikle hafif vakalarda tercih edilebilir.

2.2.3. Kan Akış Ölçümleri

Santral venöz kateter ve pulmoner arter kateteri (PAC), şok ile başvuran hastalarda hemodinamik izleme için geleneksel olarak kullanılan invaziv araçlardır. Ancak, bu araçların dezavantajları ve doğru sonuç verme açısından eksileri vardır. Bu nedenle, kalp debisi, intravasküler hacim durumu, intravenöz sıvı uygulamasına yanıt verme ve doku perfüzyonu gibi parametreleri değerlendirmek için kullanılacak daha az invaziv, yeni teknolojiler mevcuttur [73].

Fick prensibi 1870 yılında Adolf Fick tarafından tanımlanmıştır. Adolf Fick tarafından tanımlanmış olan prensip diğer tüm dilüsyon temelli CO ölçüm yöntemlerinin çıkış noktası olmuştur. Bir doku veya organa giren ve çıkan madde miktarlarının bilinmesi halinde aradaki konsantrasyon farkından organ veya dokudan geçen kan akımı miktarının hesaplanmasını sağlar. Temelde kütle korunumu yasasının bir varyasyonudur.

Fick prensibi belirli bir dönemde vücut tarafından tüketilen oksijen miktarına (VO_2) bağlıdır. Kanın taşıdığı oksijen miktarı ölçülerek bu miktarı taşımak için gerekli kan akışı hesaplanabilmektedir. Özetle arteriyel ve karışık venöz oksijen arasındaki farka bölünen oksijen tüketimi ile CO hesaplanabilmektedir ($CO=VO_2/(CaO_2-CvO_2)$).

Termodilüsyon tabanlı CO ölçümü PVC'den verilen soğuk izotonik sıvının transpulmoner geçiş sonrası invaziv arter kanülünden ölçülmesi ve aradaki ısı farkı üzerinden hesaplandığı bir yöntemdir. Benzer prensip ile çalışan lityum seyrelme tabanlı ölçüm cihazları da mevcuttur.

Uzun yıllar boyunca PAC hemodinamik izlem için altın standart olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, birkaç çalışma, PAC'nin kritik hastalarda sonucu iyileştirmede başarısız olduğunu ve hatta zararlı olabileceğini göstermiştir. 1990'ların sonlarında, santral venöz kateterizasyon yoluyla CVP izlemesi, sepsisin kılavuz yönetimine dahil edilen daha az invaziv bir alternatif olarak ortaya çıktı [74]. Ancak günümüzde hem CVP izlemi hem de pulmoner arter oklüzyon basıncı ölçümü sıvı yanıtı öngörüsü konusunda tutarsız olarak kabul edilmektedir. Ayrıca tekniğin

standardizasyonunun olmaması ve hastaların hemodinamik olarak kararsız olması nedeniyle verilerinin yorumlanması zordur. Bu nedenle bu kadar invaziv olan işlem günümüzde yavaş yavaş terkedilmektedir.

Arter dalga formu analizleri (Pulse Wave Analysis, PWA) invaziv arter kateteri veya parmak ucu basınç ölçen cihazlardan elde edilen dalga formu eğrisi üzerindeki bazı noktalar ve eğri altında kalan alan hesaplamaları ile hastaların demografik verilerini de değerlendiren bazı ticari formüller ile CO hesaplaması yapar. Mevcut cihazların büyük çoğunluğunun dilüsyonel yöntemlerden biriyle aralıklı kalibrasyon ihtiyacı mevcuttur.

Nabız basıncı değişikliği (Pulse pressure variation, PPV) ölçümü, hastada oluşan ön yük değişiminin Frank-Starling eğrisi üzerindeki pozisyonunu tespit etmek üzere kullanılan bir ölçüm yöntemidir. Eğrinin düz kısmında bulunan hastalar ön yük değişikliklerine karşı duyarsız olup sıvı yanıtı değildir. Bu veriyi ölçebilen yüksek maliyetli ticari cihazlar bulunmakta olup bir dizi karmaşık algoritma kullanarak SV ve CO'yu hesaplayabilir. Yüksek maliyetli olmasının yanında, sinüs ritminde olan, ≥ 8 ml/kg tidal hacim ile ventile edilen, ventilatörü spontan olarak tetiklemeyen hastalarda kullanılmak durumunda olması kullanılabilirliğini azaltmaktadır. Atım hacmi değişikliği (Stroke volume variation, SVV) ölçümü prensip olarak PPV ile benzerdir ve benzer kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hastanın spontan solunumu olduğu veya düzensiz kalp atışı olduğu takdirde PPV de SVV de hatalıdır [75].

Solunum varyasyon indeksi (pleth variability index, PVI) pulse oksimetre ile çalışan, pletismografik dalga formunun solunum sırasındaki boyut değişikliğinin yüzde olarak ifadesidir. Aynı PPV veya SVV gibi düşük kan hacmi durumlarında yüksek, normal kan hacmi durumlarında düşüktür. 14'ün altındaki PVI değerlerinde sıvı yüklemesinin SV'de artışa neden olmayacağı, bu nedenle perfüzyon bozukluğunun hipovolemi harici sebeplere bağlı olduğunu gösterir. 14'ün üzerindeki değerlerde ise hastanın volüm açığı olması nedeniyle sıvı yüklemesinin SV'de artış sağlayabileceğini gösterir.

2.2.4. Hız/Basınç İndeks Ölçümler

Diyastolik şok indeksi (DSI) kalp hızının (KH) diyastolik basınca oranı (KH/DKB) olarak ifade edilmektedir. DKB'nin damar tonusunu göstermede sistolik basınç ve ortalama arter basıncından daha anlamlı olması temelinde oluşturulan DSI yakın tarihli bir çalışmada damar tonusunun iyi bir göstergesi olarak tanımlanmıştır [56, 57]. Ancak klinik kullanımı ile ilgili henüz yeterli çalışma yoktur.

DSI'ne benzer sistolik şok indeksi (KH/SKB), modifiye şok indeksi (KH/OAB) gibi farklı indeksler de mevcuttur. Bu indeksler klinikte esasen mortalite öngörmede yol gösterici olarak kullanılmaktadır [76].

2.2.5. Sıvı Yanıtlılığı Değerlendirmede Ek Testler

Sıvı uygulaması dolaşım yetersizliklerinde ilk tedavi basamağıdır. Esasen venöz dönüşü, dolayısıyla kardiyak ön yükü ve CO'yu arttırmayı amaçlar. Bariz derin hipovolemi durumları haricinde sıvı yüklemesine olumlu yanıt tüm hastaların yaklaşık yarısında mevcuttur. Sıvı tedavisi genellikle arteriyel hipotansiyon durumlarında düşünülür. İntravasküler hacim artırılarak ön yük ve CO artışı sonucu doku oksijen sunumunda iyileşme sağlanır. Arteriyel kan basıncındaki artış sistematik olmamakla birlikte debi artışına eşlik edebilir.

Nerdeyse tüm şok tablolarında sıvı verilmesi ilk tedavi seçeneği olarak düşünülse de bu durum her zaman faydalı değildir. Unutmamak gereken asıl konu cerrahi sırasında veya yoğun bakım ünitesindeki takibinde verilen sıvılar esasen ilaçtır. Ön yük ve kalp debisi ilişkisi nedeniyle bireyler arası sıvıya yanıt eşit değildir [77]. Sıvı yanıtlılığı değerlendirilmediği takdirde sıvı bolusu uygulaması hastaların yaklaşık yarısının kalp debisini arttırmaya yardımcı olur. Bu durum hastaların yaklaşık yarısının aşırı sıvı yüklemesinin bilinen zararlarına maruz kalacağı anlamına gelir [78, 79]. Ayrıca başlangıçta sıvı yanıtı olan bir hasta tedavinin ilerleyen saatlerinde artık sıvı yanıtı olmayabilir [80].

PPV ve SVV mekanik ventilasyon altında olan hastalarda sıvı yanıtlılığını öngörmekte faydalı olabilir ancak bazı durumlarda kullanımı şüphelidir. Bunlar düşük kalp

hızı/solunum oranı, düzensiz kalp atışları, düşük tidal hacimli ventilasyon, artmış intraabdominal basınç, açık toraks, spontan solunum (LIMITS) olarak sıralanabilir [81].

Pasif bacak kaldırma (PBK) testi bir hastayı yarı oturur pozisyonda iken trendelenburg manevrası ile baş gövde yere paralel, ayak ve bacaklar yerden 30- 45 derece açı yapacak şekilde yukarıda hale getirme ile uygulanır. Bu durumda alt ekstremitelerden yer çekimi etkisi ile kalbe dönen kan venöz dönüş basıncını ve ortalama arter basıncını artırır [82]. PBK, dışarıdan sıvı eklemesi yapmaksızın çok kısa süre içerisinde 300 ila 500 ml sıvının dolaşıma dahil olmasıyla ön yük artışı sağlar ve sıvı yanıtılığının değerlendirilmesini mümkün kılar. Ancak yapılan bazı çalışmalar göstermiştir ki PBK'nın hemodinamik etkileri basitçe (invaziv veya non-invaziv) arteriyel kan basıncı ile değerlendirilemez [83]. En iyi koşullarda bile arter basıncındaki değişiklikler atım hacmindeki değişim ile kısmi olarak paralel seyirlidir. Bu durum bizi PBK sırasında CO ölçümü kullanmaya mecbur bırakmaktadır.



Şekil 1. Pasif Bacak Kaldırma (PBK)

PBK'nın etkisi kısa sürelidir. Bazı hastalarda 1 ila 2 dakika kadar süre ile CO artışı olur ve hemen kaybolur. Bu nedenle ölçüm yöntemi gerçek zamanlı seçilmelidir. Nabız kontür analizi, doppler ultrasonografi gibi yöntemlerin yanı sıra biyoreaktans analizin yeni sürümünde PBK süresi ile uyum mevcuttur [84]. PVI gibi pletismografik ölçüm yöntemleri de PBK öncesi ve sonrası değerlendirme amacıyla kullanılabilir [85].

PBK sonrası etkileri değerlendirmek için atım hacmi değişikliği (SVV) veya nabız basıncı değişikliği (PPV) gibi yöntemler de kullanılabilir. PBK sonrası PPV'deki düşüşün sıvı yanıtılığına dair bir sonuç olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [86]. Benzer şekilde PBK sonrası SVV düşüşünün de sıvı yanıtılığını gösterdiği düşünülmektedir [87]. Ancak tüm bu konularla ilgili yeterli çalışma bulunmaması nedeniyle net bir değer belirlenememiştir.

Kapiller dolum zamanı (CRT) ile PBK aracılı sıvı yanıtı belirlenmesi de teorik olarak mümkündür. Ancak bu ölçümün tekrar edilebilirliği, cilde uygulanan baskının standardizasyonu, aydınlatmanın standardizasyonu, ten renginin normale dönmesinin standardizasyonu gibi sorunları mevcuttur. Bu nedenle pratikte uygulanması günümüzde pek mümkün değildir.

PBK testinin intrakraniyal basınç artışı olan hastalarda yapılması kontrendikedir. Venöz kompresyon uygulaması yapılan (çorap veya cihaz aracılığı ile) hastalarda hatalı negatif sonuçlar verebilir. İntraabdominal hipertansiyonu mevcut olan hastalarda hatalı negatif sonuç verebileceği düşünülmektedir [88].

Sıvı yanıtılığını değerlendirmede PBK'ya alternatif sıvı yüklemesi test yöntemi olarak ekspiryum sonu oklüzyon (EEO) testi uygulanabilir. Ancak EEO testinin güvenli sonuç vermesi için 6 ml/kg tidal hacim yeterli değildir [89].

Sıvı yanıtılığını değerlendirmede ultrason ile vena cava çapı ölçümü de kullanılan bir yöntemdir. Vena cava çapındaki solunumsal varyasyon uzun süredir ön yük yanıtını değerlendirmede kullanımı açısından öne sürülmektedir. Ultrason konusunda geniş deneyim gerektirmeden kullanılabilen bu yöntemin son yıllarda yapılan çalışmalar ve meta-analizler ile güvenilirliği sorgulanmaktadır [90, 91].

2.2.6. Biyo-Elektriksel Ölçüm Yöntemleri

2.2.6.1. Tanım ve tarihçe

Biyo-empedans (Z), biyolojik dokuların bir sinüs dalgası elektrik akımının uygulanmasına tepkisini ifade eder. Fiziksel olarak, sabit bir direnç (R) ve zamanla değişen bir reaktans (X) oluşur. Z ve X , algılama ve filtreleme yöntemlerinde farklılık gösterir. Ancak elektrik sinyalinin atım hacmini (SV) ve CO 'yu türetmek için aynı modeli ve varsayımları paylaşır. Temel mantığı toraks içi kan hacmi, kan akışına bağlı olarak değişiyor ise, toraks cildine uygulanacak yüksek frekanslı ancak düşük şiddetli akımı değiştirecektir[92].

İlk kez 19. Yüzyılın sonlarında tanımlanmış olan biyo-empedansın kardiyak aktivite ile korelasyonu 1930'larda, vücuttaki sıvı ile korelasyonu 1960'lı yıllarda çalışılmaya başlanmıştır. Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi (NASA) astronotların hemodinamik durumlarını sürekli monitörize etme ihtiyacı ile büyük gelişme kaydetmiştir. Sinyal kalibrasyonları ve varsayımsal ölçümleri nedeniyle popülaritesini kısmen yitirmiş olan yöntem, yakın geçmişte olan geliştirmeler ile klinik pratikte tekrar yer almaya başlamıştır.

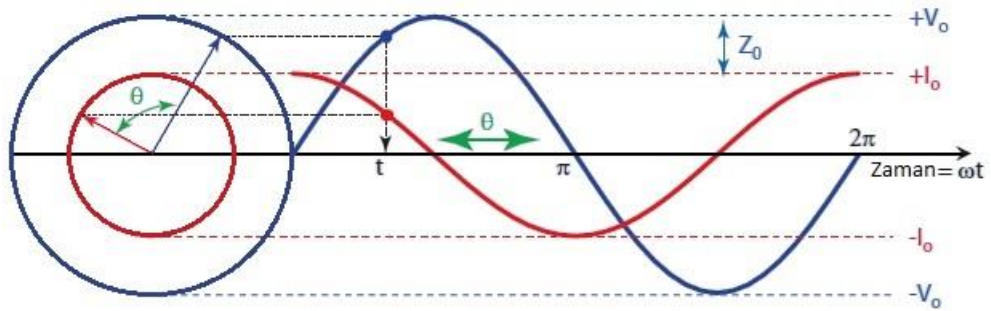
Kapasitans terimi elektriksel olarak elektrik akımının kısa süreliğine depolanabilmesini ifade eder. İnsan vücudunda kapasitans hücre zarı iyiliği ile orantılıdır. (sağlıklı hücrelerin daha yüksek kapasitansı mevcut) Elektriksel akıma direnç (rezistans) dokunun sıvı içeriği ile ters orantılıdır. Elektrik akımındaki dirence maruz kalmaya bağlı oluşan değişiklik reaktans olarak adlandırılır ve hücre kütlesi ile ilişkilidir. Empedans terimi dokuların iletkenlik ve yalıtkanlık oranını ifade etmektedir. Diğer bir deyişle direncin konduktansa oranıdır [93].

İnsan vücudundaki dokuların elektriksel iletkenliği değişiklik göstermektedir. Örneğin kas ve bağ dokusu sıvıdan zengin olup düşük direnç ve düşük empedansa sahipken, hücre yoğunluğu fazla olan dokular elektriksel iletkenlik açısından zayıftır. Yağ dokuları yüksek direnç ve yüksek empedansa sahiptir[93].

Elektriksel aktivitenin ölçümü sırasında kullanılan sinyal amplitüd modülasyonu (AM) biyo-empedans ölçümlerinin temelini oluşturur. Sabit noktalar arasında oluşturulan akımın alıcılar ile ölçülmesi sırasındaki oluşan elektriksel gürültü, ölçümlerin kıymetini azaltmaktadır. Daha fazla sayıda elektrod kullanılarak yapılan biyoreaktans ölçümünde ise, AM ölçümlerine ilave olarak frekans modülasyonu (FM) tekniği ile faz kayması hesaplanarak elektriksel gürültü azaltılmaktadır. Ölçüm kalitesi açısından aradaki fark, günümüzde kullanımda olan AM ve FM radyo frekanslarındakine benzerdir[93].

Yukarıda bahsi geçen faz kayması dolaşımında bulunan hareketli hücrelerin elektrik akımındaki elektronları soğurarak sinyalde gecikmeye sebep olması nedeniyle. Bu gecikme miktarı geçen kan miktarı ile doğru orantılıdır.

Kabaca silindirik yapıda olan toraks üzerine elektriksel akım uygulandığında empedans (Z), toraksın uzunluğu (L) ve dokunun spesifik direnciyle (p) orantılı, silindirin kesit alanıyla (A) ters orantılıdır. Silindirin hacmi (V) $L \times A$ ile hesaplanabilir. Sonuç olarak biyo-empedans; $Z = p \times L^2 / V$ 'dir.



Şekil 2. Elektriksel Dalgaların Trigonometrik Döngüsü

2.2.6.2. Durağan durumdaki elektriksel prensip

Tek bir elektriksel akım dalgasına yanıt voltaj (V), dalgalanma sıklığı frekans (F) ($F = \omega/2\pi$) V/I oranı empedansa (Z) eşittir. Bu eşitlik matematiksel olarak:

$$V = V_0 \sin \omega t = V_0 \cdot e^{j\omega t}$$

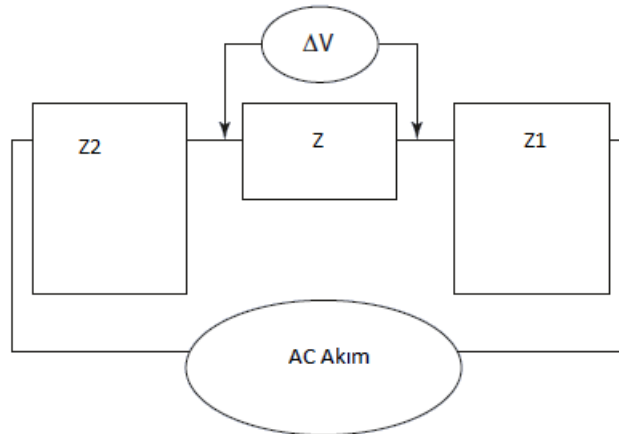
$$I = I_0 \sin (\omega t - \theta) = I_0 \cdot e^{j(\omega t - \theta)}$$

$$Z = V/I = V_0 / I_0 \cdot e^{j\theta} = V_0 / I_0 \cdot (\cos \theta + j \sin \theta) \cong V_0 / I_0$$

Şeklinde ifade edilebilir.

2.2.6.3. Dinamik değişiklikler sırasındaki elektriksel prensip

Değişiklikler ihmal edilebilir olduğunda geçerli olan formül, geçici değişiklikler sırasında (örneğin kalp atışı nedeniyle) Z'nin değişmesini takiben frekans ve faz da geçici olarak değişir. Z, V₀, I₀ ve θ için geçerli olan formüller karmaşık hale gelir. Dolayısıyla Z, V₀ ve I₀ basitçe hesaplanması mümkün olmaz. Bu durumu önlemek için farklı bir devre daha oluşturularak I₀ değişikliklerinin dışlanması sağlanabilir. (Şekil 3) Şekil 3'deki gibi bir çiftli devre sisteminde V'deki değişiklikler Z'deki değişiklikleri temsil eder.



Şekil 3. Elektriksel Sistemin Alternatif Akım Şeması

$$I = I_0 \cdot e^{j\omega t}$$

$$V = V_0 \cdot e^{j\omega t} + \Delta V_0 \cdot e^{j(\omega t + \Delta\omega t + \theta)} = [V_0 + \Delta V \cdot e^{j(\Delta\omega t + \theta)}] \cdot e^{j\omega t}$$

$$\Delta Z = \Delta V / I_0 \cdot e^{j(\omega t + \theta)}$$

T (k = 1'den sonsuza) için hesaplandığında

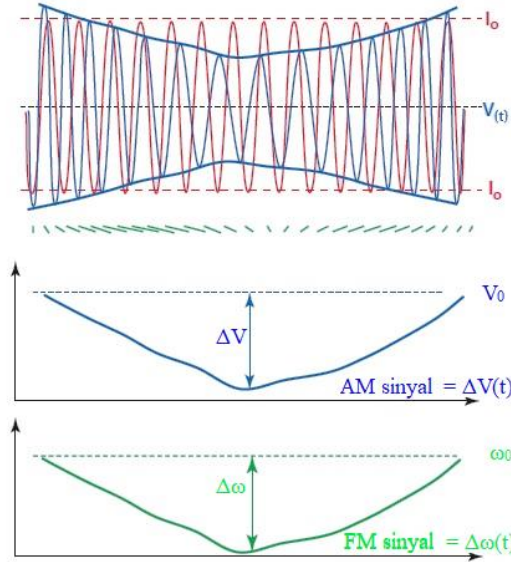
$$V(t) = [V_0 + \sum_k \Delta V_k \cdot e^{j(\Delta\omega_k t + \theta_k)}] \cdot e^{j\omega t} \rightarrow Z(t) = \sum_k \Delta V_k / I_0 \cdot e^{j(\Delta\omega_k t + \theta_k)}$$

$$Z(t) = \sum_k \Delta V_k / I_0 \cdot [\cos(\Delta\omega_k t + \theta_k) + j \sin(\Delta\omega_k t + \theta_k)]$$

Z(t) = R(t) + jX(t) olduğuna göre

$$R(t) = \sum_k \Delta V_k / I_0 \cdot \cos(\Delta\omega_k t + \theta_k) \text{ ve } X(t) = \sum_k \Delta V_k / I_0 \cdot \sin(\Delta\omega_k t + \theta_k)$$

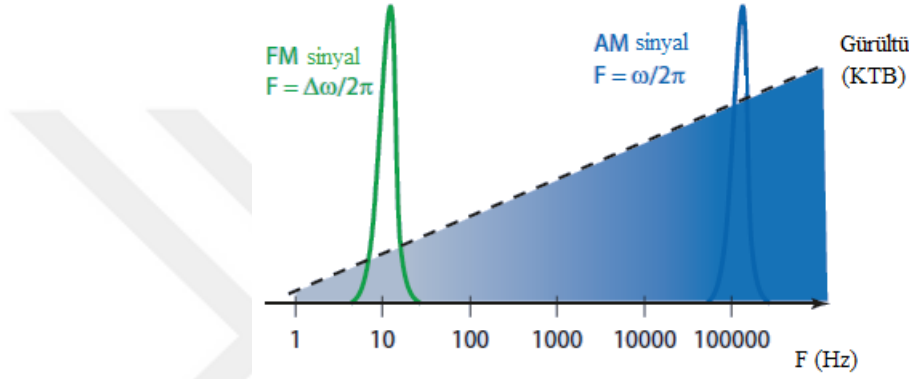
Bu formül Z'nin zaman içinde değişiminin; (Z(t)) V₀'ı ΔV(t) ile tespit ederek AM ve Δω(t) tespit edilerek FM kısımları arasındaki fiziksel bağlantıyı göstermektedir. Bunun bir sonucu olarak alıcı AM ve FM sinyalleri aynı şekilde sahiptir [93].



Şekil 4. Elektriksel Akım Sisteminden İzole Edilmiş AM ve FM Sinyalleri

2.2.6.4. Biyo-empedans ve biyo-reaktans

Standart biyo-empedans temelli medikal sistemler göğüs duvarı üzerindeki iki elektrot aracılığıyla belli amplitüde yüksek frekanslı akım uygular ve ilgili bölgelerdeki voltaj değişikliklerini ölçer. Durağan dönemde ölçülen V_0/I_0 oranı kan akımı olmadığı anda göğüsteki bazal sıvı miktarına tekabül eden Z_0 ı verir. A orta içerisinde akım oldukça, (toraks içindeki su ve demir (hemoglobin) miktarı arttıkça) $Z(t)$, Z_0 a göre periyodik olarak azalır.



Şekil 5. Elektriksel Gürültü Yönünden AM ve FM Sinyallerinin Karşılaştırması

Geleneksel biyo-empedans sistemleri AM sinyalini kullanırlarken biyoreaktans sistemleri FM sinyalini kullanır. Her ne kadar AM ve FM sinyallerinin şekilleri uygun ölçeklendirme ile aynı olsa da FM analizi çok daha iyi sinyal/gürültü oranına sahiptir.

2.2.6.5. Sinyal ölçümünden kardiyak debiye geçiş

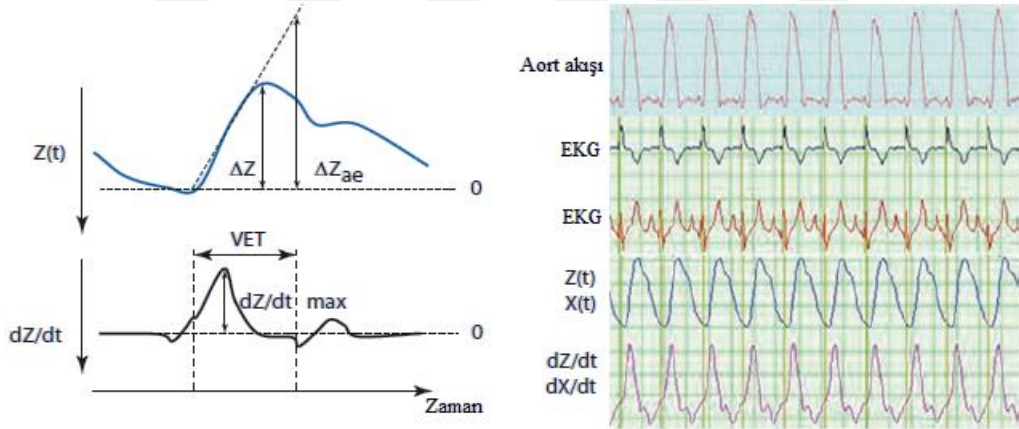
Biyo-empedans ve biyoreaktans sistemleri aortik hacim ve göğüs empedansındaki değişikliklerin fiziksel modelleriyle ilişkilidir. Bu empedans modeli aortayı kondüktör kabul ederek yapılmıştır. Bu durumda empedanstaki değişikliklerle atım hacmini hesaplayabilmek için bazı kabuller gereklidir [93]:

- Göğüs duvarı üzerine eş zamanlı olarak alternatif akım uygulaması ve ölçümü yapacak olursak, torasik empedans, kan akışı nedeniyle değişecektir (hacim/zaman).

- Ventilasyonun kan akımına etkisi tüm zamanlarda ortalamadır.
- Düşük basınçlı damarlardaki kan miktarı görece sabittir.
- Miyokard duvarlarının kalınlığı, ventrikül içi kan hacmini elektriksel olarak izole etmektedir.

Bu ilk 4 madde torasik empedanstaki değişikliklerin çoğunlukla aortik kan hacmindeki varyasyonları bağlı olduğunu düşünmemizi sağlar.

- Aort, sabit uzunlukta silindirik bir yapı olarak kabul edilir.
- Kanın direnci sabittir. Ölçümler sırasında hemoglobin konsantrasyonu sabittir.
- Hemoglobin normal dışı değerlerde, ancak hasta stabil ise düşük veya yüksek olmasının çok bir etkisi yoktur.
- Kanın ve torakstaki dokuların direnci benzerdir.
- Toraks silindir olarak kabul edilir.
- Toraks Aort ile paralel seyirli ancak farklı bir bölme olarak kabul edilir.



Şekil 6. Elektriksel Akımla Elde Edilen Verilerin Kardiyak Döngüyle İşlenmesi

ΔZ_{ae} 'yi VET dZ/dt_{max} 'e çevirmek, SV için nihai formüle ulaşmamızı sağlar:

$$SV = pL^2/Z_0^2 \cdot VET \cdot dZ/dt_{max}$$

Bu durum hem biyo-empedans hem biyoreaktans için geçerlidir. AM ve FM sinyallerinin şeklinin aynı olması nedeniyle dZ ile dX değiştirilebilir. Her hasta için ayrı bir C sabiti formüle eklendiğinde;

$$SV = C_p L^2 / Z_0^2 \cdot VET \cdot dX/dt_{\max}$$

Bu varsayımların sonuç üzerine olan etkisini sınırlandırmak için çeşitli öneriler olmuştur. Örneğin toraksın silindir değil de daha konik yapıda olduğu kabul edilmiştir. Her kabul ayrı bir nedenle bireysel uyumsuzluğa neden olabilir. Bu durumu düzeltmek için hastanın demografik verilerinden elde edilen kalibrasyon sabiti (CF) formüle eklenir. Bu sabit spesifik popülasyonlarda yapılan çalışmalar ile elde edilip genellenmiştir. Sonuç olarak formül:

$$\text{Biyo-empedans: } SV = CF / Z_0^2 \cdot VET \cdot dZ/dt_{\max}$$

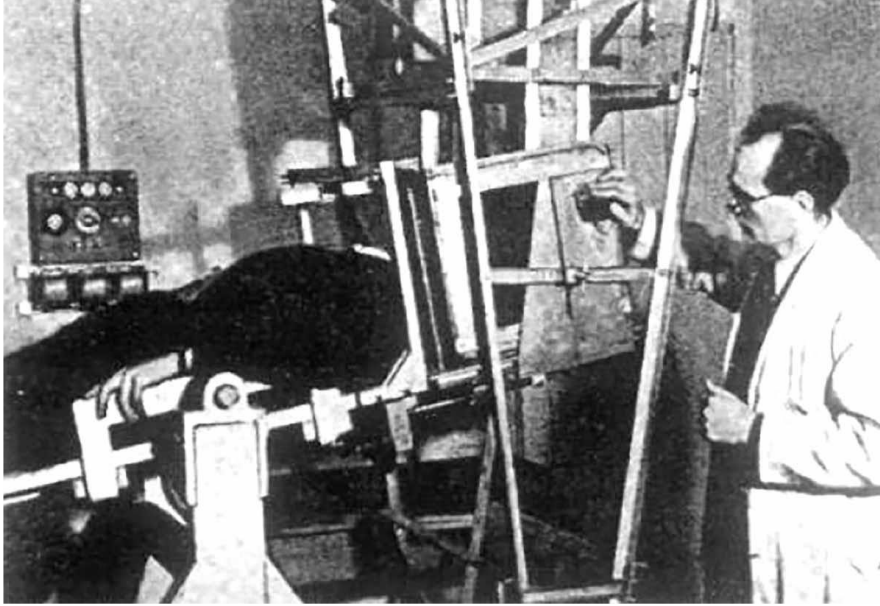
$$\text{Biyo-reaktans: } SV = CF / Z_0^2 \cdot VET \cdot dX/dt_{\max} \text{ şeklindedir.}$$



2.3. Ultrasonografi

2.3.1. Ultrasonografinin Çalışma Prensibi ve Klinik Kullanımı

İnsan kulağı 20 ila 20000 herz arasındaki ses frekanslarına duyarlıdır. 1 megahertz üzerindeki frekanslara ultrasonik frekanslar adı verilir. İlk kez 1880 yılında Currie kardeşler tarafından tanımlanan piezo-elektrik teknik ile oluşturulabilen bu güçlü titreşimler için çeşitli özel kuvars kristallerin kullanıldığı medikal cihazlar mevcuttur [94]. Bu cihazlarda kristallere elektrik akımı uygulandığında kristaller deforme olur titreşir ve ultrasonik dalgaları oluşturur (elektrik akımını ultrason enerjisine çevirirken). Aynı zamanda ultrason enerjisini tekrar geri elektrik akımına çevirebilir [95]. Tıpta pek çok kullanım alanı olsa da yaygın olarak radyolojik bir görüntüleme yöntemi amacıyla kullanılmaktadır. İlk kez 1942 yılında Avusturyalı nörolog Dr. Karl Theodore Dussik tarafından medikal tanı aracı olarak beyni görüntülemek için kullanılmıştır [96].



Şekil 7. Dr. Karl Theodore Dussik Görüntüleme Amacıyla Hastasının Başında Ultrason Uygulamakta

Ultrasonografi hızlı, non-invaziv ve güvenli bir yöntem olması sebebiyle hekimlerin

tanısal ve girişimsel işlemlerde gün geçtikçe daha sık kullandıkları görüntüleme yöntemidir. Taşınabilir olması ve radyasyon riski içermemesinin yanı sıra bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlere göre daha ucuzdur. Ultrasonografi incelenen yapıların boyutu, şekli ve doku yapısı hakkında bilgiler verir.

Ultrasonik frekanslar transdüser adı verilen bir prob aracılığı ile vücuda yönlendirilir. Yönlendirilen ses dalgaları dokularda yansıyacak yüzey bulana kadar ilerler, yansdıktan sonra yine prob tarafından algılanır ve cihaz bu veriyi görüntü olarak işler. Ultrason problemleri içerisindeki kristallerin dizilimine göre lineer veya konveks olarak adlandırılırlar. Lineer problemler yüksek frekans kullanmakta olup daha kısa penetrasyon özelliğine sahip iken konveks problemler düşük frekans kullanarak daha uzun penetrasyon özelliğine sahiptir. Görüntüleme için seçilecek prob incelenen yapının yüzey ile mesafesine, dokuların akustik özelliğine göre seçilmeli ve eğer mümkünse incelenen alanın derinliğiyle probun fokal alanı uyumlu olmalıdır. Fokal alan programların ışın boyunca en uygun görüntüyü elde ettiği alandır ve incelenen alan üzerine ayarlamak önemlidir. Doku derinliği arttıkça ultrason dalgasının gücü azalır ve derin dokulardan gelen sinyal zayıf olur. Ultrason cihazları bu kaybı azaltmak için gri skala kazancı ayarı (Time gain compensation; gain) ile incelenen dokudan yansıyan eko şiddetini ayarlamak için kullanılabilir. Ultrasonografik görüntülemelerde prop gain ayarını çok yüksek ayarlamak zorunda kalmadan incelenen yapıya yeterince işleyecek frekansta seçilmelidir eğer sinyal yeterince güçlü değilse (görüntü çok koyu ise), gain ayarı artırılmalı veya daha düşük frekanslı proba geçilmelidir. Parlaksa gain ayarı düşürülmeli veya daha yüksek frekanslı prob geçilmelidir[94].

A-Mod ultrasonografide incelenen bölgedeki farklı doku yüzeylerinden yansıyan ses 1 grafik şeklinde kaydedilir. Ekoların amplitüdüleri ekoların şiddetini, ekolar arasındaki mesafe de vücut içerisindeki derinliklerini verir. B-Mod ultrasonografide ekolar amplitüd olarak değil orantılı gri skalayla kesit görüntüsü olarak gösterilir. M-Mod ultrasonografide Hareketli yapılardan yansıyan ekolar pozisyon zaman grafiği olarak gösterilir.

2.3.2. Doppler Teorisi ve Doppler Ultrasonografi Yöntemleri

Doppler kayması Johann Christian Doppler isimli Avusturyalı bir fizikçi tarafından 1842 yılında tanımlanan bir gözlemdir. Sabit frekanslı bir ses kaynağı yaklaştıkça daha tiz uzaklaştıkça daha pes olarak işlenmektedir. Aynı durum kaynak sabit dedektör hareketli olduğunda da gözlenir. Ses frekansındaki hareket ilişkili olan bu değişikliğe doppler kayması adı verilir. Teknolojik ilerleme dersler sayesinde bu fizik kuralı uygulamaya geçerek doppler ultrasonografi yöntemi geliştirilmiştir [97]. Doppler bilgisi hem sürekli salınan ses demeti ile hem de pals şeklinde üretilen ses ile elde edilebilir. Görüntü elde etmek içinse sesin pals şeklinde gönderilmesi zorunludur. Doppler ultrasonografi ile akım incelenirken eko kaynağı eritrositlerin yüzeyindedir. Gönderilen ultrasonografik dalganın boyu eritrosit düzeyinden çok büyük olduğu için temel olay saçılmadır. Akmakta olan eritrositlerden saçılan ses dalgaları üst üste binerek proba ulaşır.

Doppler ultrasonografi ile kan akımı değerlendirilirken temel prensip bir açı ile gönderilen ses dalgasının akımın yönüne ve hızına göre değişmesini saptamaktır. Gönderilen dalganın frekansındaki değişim doppler eşitliği ile gösterilir. Doppler eşitliğine göre doppler kayması; probun frekansı, kan akımının hızı ve ses demetinin damar duvarı ile yaptığı açının kosinüsü ile doğru orantılıdır. Bu eşitlikte bilmediğimiz tek değişken kan akımının hızıdır. Diğer faktörler önceden belli olduğu için doppler frekans kayması kan akım hızı ile doğru orantılıdır.

Ultrason palsının dönüş süresi ve piksel parlaklığını oluşturan akımın şiddeti B-Mod oluştururken kullanılan parametrelerdir. Kan akımının hızını belirleyen frekans kayması miktarı ve proba göre akımın yönünü belirleyen doppler kayması faz değişikliği doppler ultrasonografide kullandığımız parametrelerdir.

Doppler ultrasonografi endikasyonları: Arteriyel perfüzyon değerlendirilmesi, venöz trombüs araştırılması, akımın yönünü saptamak, doppler spektrum analizleri ile akımın hız ve şeklinde değişiklik oluşturan patolojileri saptamak, doku karakterizasyonu yapmak, akım volüm ölçümü yapmak olarak sıralanabilir [97].

2.3.3. Sürekli Dalga (Continuous Wave) Doppler

Doppler verilerini değerlendirmenin en basit yöntemidir. Prob üzerinde biri sürekli ses dalgası üreten diğeri yansıyan ses dalgalarını saptayan yerleştirilmiş iki transdüser mevcuttur. Saptanan frekans değişikliği ses şeklinde verilir. Uygulayıcı tarafından dinlenerek akımının hızı pulsatilitesi ve türbülansı değerlendirilir. Kulak en duyarlı ses ayırıcısı olduğu için deneyimli bir hekim için bu yöntemin tanı değeri çok yüksektir, bu nedenle en gelişmiş renkli doppler aygıtlarında dahil hoparlörler varlıklarını sürdürmektedir. Ölçümün kalitatif ve tümüyle subjektif olmasının yanı sıra sadece akımın varlığını saptamak basit bir işlemdir. Bu nedenle kadın doğumda fetal kalp sesini vasküler cerrahi de periferik kanlanmayı araştırmada yaygın kullanılmaktadır[97].

2.3.4. Spektral (Dupleks) Doppler

Doppler bilgileri pals şeklinde gönderilen ses demetiyle elde edilir. Eko süresi saptanarak lokalizasyon yapılabilir. Çoğu sistemde prop üzerinde doppler pulsu üreten ayrı bir transdüser mevcuttur. İncelenecek bölgenin lokasyonu boyutu ve gönderilen ses demetinin açısı görüntü üzerinde işaretlenir. Seçilen alandan dönen ekolardan çıkarılan frekans farkı monitörde hız/zaman veya frekans grafiği olarak izlenebilir. Monitörde ayrıca en yüksek hız, ortalama hız gibi akıma ait birçok sayısal değer de görülebilir[97].

Dokuya gönderilen bir pals çizgisi boyunca birçok noktadan ölçüm alınarak multi-gate doppler yapılmış olur. Bu şekilde birçok örnek de elde edilen akım bilgisi akımın transfere göre yönü ve hızına göre renklendirip B-moddaki damar görüntüsünün içine yerleştirilirse renkli doppler görüntüleme elde edilir. Renkli doppler görüntüleri akım hakkında kalitatif bilgiler verir. Bu nedenle pratikte yalnız başına değil çoğunlukla grafik şeklindeki doppler spektrumu ile kullanılır. Renkli görüntüleme rengi faz kayması, renk tonunu ise frekans kayması belirler. Esasında spektral görüntüleme olmasına rağmen veriler grafikte değil renk tonlarıyla gösterilmektedir akımının hızı rengin tonlarıyla belirlenir. Açık parlak tonlar hızlı akımı koyu tonlar yavaş akımı gösterir.

Son yıllarda renkli doppler de power doppler adı verilen bir yöntem kullanılmakta olup sinyalin entegrasyon gücü kullanılmaktadır. Bu yöntemde renklerin tonunu ve parlaklığı doppler sinyalinin gücünü gösterir. Sinyal gücü de doppler kaymasını oluşturan eritrositlerin sayılarıyla ilişkilidir. Power dopplerde görüntü doppler sinyalinin gücüyle oluşturulduğu için, gri skala görüntüleme olduğu gibi derinlerden gelen sinyaller daha zayıftır. Bu nedenle görüntülerdeki renkler bu zayıflamayla orantılı olarak derinlere doğru değişir. Power dopplerde kayma frekansı görüntü parametresi olmadığı için görüntüler akımın yönü ve hızı ile ilgili bilgiler taşımaz [97].

2.3.5. Doppler İndeksleri

Spektral doppler veya renkli doppler ile oluşan yöntemler vasküler sistemin incelenmesinde temel ultrasonografik yöntemlerdir. Doppler ultrasonografi ile akım incelenir. Elde edilen akım bilgileri kalitatif veya kantitatifdir. Akımdaki değişiklikleri göreceli olarak değerlendirmek amacıyla yapılan ölçümler ise yarı kantitatif akım bilgileri verir. Bunlar:

- Kalitatif (akım varlığı ve yönü) (akım karakteristiği)
- Kantitatif (akım hızı) (akım volümü)
- Yarı kantitatif (pik sistolik diyastolik hız indeksi) (resistif indeks) (pulsatilité indeksi)

Yarı kantitatif doppler ultrasonografi verileri empedansı değerlendirmek amacıyla yapılan hesaplamalardır. Empedans akıma karşı tüm etkenlerden kaynaklanan dirençlerin toplamıdır. Damarın doppler spektrumundan hesaplanabilir. Vazokonstrüksiyonda artan empedansının vazodilatasyondan sonra azaldığı görülür. Ekstremitelerde egzersiz sonrası, splenik damarlarda yemek sonrası empedans azalır. Nakledilmiş böbrekte vasküler reaksiyonda ve anne karnında büyüme geriliğinde de empedans artar. Empedansı değerlendirmek için akımı kendi içerisinde değerlendiren bazı indeksler geliştirilmiştir. Bu indekslerin açılal düzeltmeye veya damar çapı ölçümlerine gerek göstermeden doppler spektrum üzerinden hesaplanabilmesi büyük kolaylıktır.

2.3.6. Resistif İndeks

Resistif indeks (RI) veya Pourcelot indeksi, doppler ultrason ile damar kompliyansını değerlendirmek için kullanılan non-invaziv bir ölçümdür. Léandre Pourcelot tarafından 1974'te tanımlanmıştır. Sistolik tepe akım hızı (PSV) ile diyastol sonu akım hızı (EDV) arasında hesaplanan bir formülle belirlenir $((PSV-EDV) / PSV)$. Resistif indeks paydası hiçbir zaman sıfır olamayacağı için diğer doppler indekslerinden daha duyarlı kabul edilir. Özellikle renal transplantların incelenmesinde kullanılır.

RI in-vivo [98] ve in-vitro [99] çalışmaları ile damar direnci ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Bude ve ekibi çalışmalarında RI'nın sadece damar direnci ile değil aynı zamanda damar kompliyansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir [100].

RI, özellikle böbrek üzerinde, doku perfüzyonunu değerlendirmede uzun süredir kullanılmakta olan bir ölçümdür. Renal RI renal intravasküler volüm ve hemodinamik değerler ile ilgili değişiklikleri göstermektedir. Akut böbrek hasarında renal RI ile OAB arasında ters orantılı ilişki gösterilmiştir. Periferik arter üzerinde yapılan RI ölçümü kardiyak cerrahi geçirmiş hastalar üzerinde yapılan çalışmada SVRI ile korelasyon göstermiştir [19].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

18 yaş üstü, SOFA skoru 2'nin üstünde olan, OAB \geq 65mmHg'nin üstünde olması için vazopressör/inotrop tedavi almakta olan mekanik ventilasyon desteği alan, santral venöz kateterizasyonu ve invaziv arter monitörizasyonu uygulanmış olan hastaların dahil edildiği çalışmada hastaların mevcut takip ve tedavileri Türk Yoğun Bakım Derneği (TYBD), Yoğun Bakım Derneği (Society of Critical Care Medicine – SCCM) Avrupa Yoğun Bakım Derneği'nin (European Society of Intensive Care Medicine – ESICM) güncel tedavi protokollerine göre yapılmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, eşlik eden hastalıkları, yoğun bakım yatışının ilk 24 saatinde hesaplanan APACHE-II skoru, SOFA Skoru, NUTRIC Skoru ve kan, idrar, trakeal aspirasyon sıvısı, beyin-omurilik sıvısı, periton-plevra sıvısı gibi vücut örneklerinden yapılan kültür sonuçları ve biyokimyasal analizler ile günlük ve haftalık takiplerde kullanılan arter-santral venöz kan gazı analizi, tam kan sayımı, C-reaktif protein, prokalsitonin, albümin, gibi parametreler ve mekanik ventilatör parametreleri, hastalara uygulanan vazopressör/inotrop ajan desteği, gelişen mortalite ve morbidite durumları, günlük fizik muayenelerinde değerlendirilen kapiller dolum zamanı, mottling skoru, yapılan kan ve kan ürünleri replasmanı miktarları, günlük idrar çıkışı gibi parametreler kaydedildi.

3.1. Çalışmanın Yeri, Zamanı, Tipi

Bu çalışma Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'ne bağlı yoğun bakım ünitelerinde gerçekleştirildi. Hastanemiz etik kurulunda E-54022451-050.05.04-117238 sayılı etik kurul onayı alındı. 01.04.2022 – 31.03.2023 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde septik şok tanısı nedeniyle takip ve tedavisi uygulanan 54 hasta ile prospektif gözlemsel çalışma olarak gerçekleştirildi.

3.2. Çalışmanın Yapılacağı Yer ve Özellikleri

Çalışma İstanbul ili Fatih ilçesinde bulunan 600 yatak kapasiteli 3. basamak bir hastane olan Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Hastanesinde gerçekleştirildi. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'ne bağlı 2 YBÜ'de toplam 27 yatak mevcuttur. Yatak başına 1 adet mekanik ventilatör ve tam kapsamlı monitör mevcuttur. 24 saat usulü çalışılan yoğun bakım ünitesinde mesai saatleri içinde 2 sorumlu hekim ve 4 tıpta uzmanlık öğrencisi hekim görev almakta iken nöbet saatlerinde 1 sorumlu hekim ve 3 tıpta uzmanlık öğrencisi hekim görev almaktadır. YBÜ'lerimizde 2022 yılı boyunca toplam 1930 hasta yatışı ve takibi yapılmıştır.

3.3. Çalışma Evren ve Örneklemi

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Yoğun Bakım Ünitelerinde yatmakta olan, 18 yaş üstü, septik şok nedeniyle takip edilen, mekanik ventilasyon ihtiyacı bulunan, SOFA skoru 2'den büyük olan, laktat düzeyi 2mmol/L'den yüksek olan, spontan solunum çabası bulunmayan (dahil edilme kriterlerine sahip olup dışlama kriterleri bulunmayan) 54 hasta - 1 yıl süre ile planlandı.

Çalışmaya alınan hastaların birinci derece yakınlarından onam alındı. Onam vermek istemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

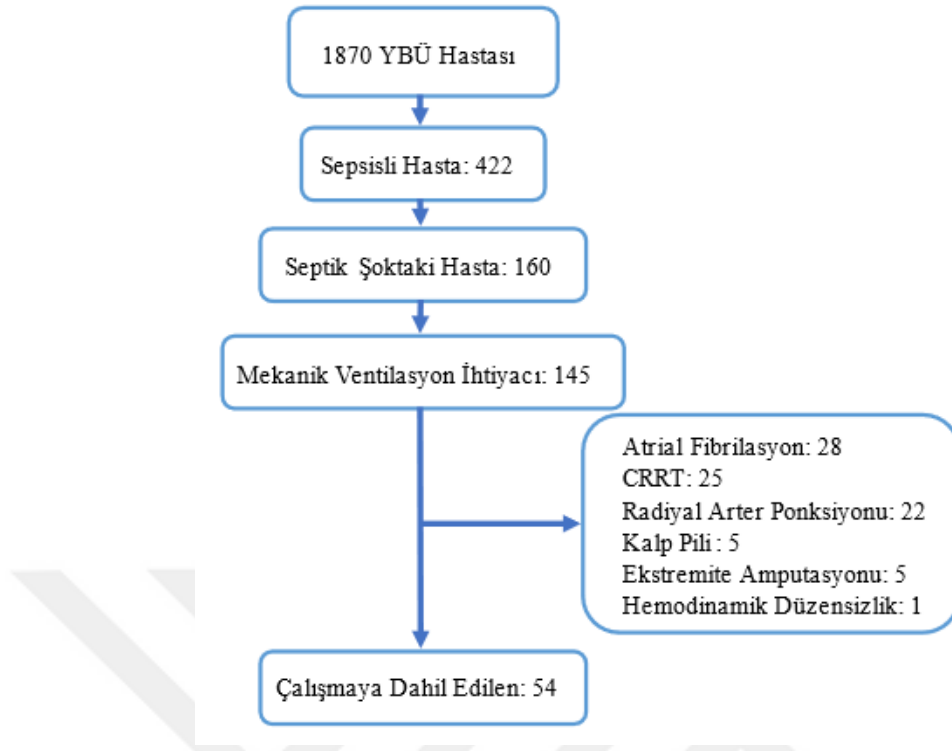
3.4. Çalışma Planı

Verilerin uygun toplanabilmesi için hazırlanan veri toplama ve takip kâğıdı kullanıldı. Bu form ile çalışma süresince aşağıdaki bilgiler kaydedildi.

- Hastanın adı, soyadı, dosya numarası,
- Hastanın yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (BMI), ideal vücut ağırlığı (IBW), BSA,
- Hastanın tıbbi özgeçmişi, kronik hastalıkları,
- Hastanın çalışmaya başlamadan hemen önce almakta olduğu vazopressör ve inotrop tedavilerin dozları,
- Hastanın kan ve vücut sıvılarından alınmış olan kültür sonuçlarının çalışma sırasında en güncel olan sonuçları ve bunlarda tespit edilen patojenler,

- Hastaya ait günlük rutin alınan tam kan sayımı ve biyokimyasal ölçümlerin çalışmaya en yakın tarih ve saatli sonuçları,
- Hastanın vital bulguları, (kalp hızı, sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçları, ateş, oksijen satürasyonu,
- Hastanın günlük rutin alınan arteriyel ve santral venöz kan gazı analizi sonuçlarının çalışmanın başlangıç saati ile sonrasındaki 6. saate kadar alınmış olan analizlerin sonuçları,
- Hastanın yoğun bakım yatışının ilk 24 saatinde hesaplanan APACHE-II skoru ve çalışma günü hesaplanmış olan SOFA ve NUTRIC skorları,
- Çalışma sırasında hastaya ait elde edilen hemodinamik ölçüm sonuçları,
- Çalışma sırasında hastaya ait elde edilen ultrasonografik ölçüm sonuçları,
- Çalışma sonrası 28 günlük mortalite takibi.
- Onam vererek çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların verileri istatistiksel analiz yapılabilmesi için elektronik formatta kaydedildi ve istatistiksel analizleri yapıldı.

Yoğun bakım ünitemizde çalışma süresince takip edilen 1870 hastanın 422'sinin sepsis tanısı mevcuttu. 160'ı septik şok nedeniyle takip edilmekteydi. 145'inin mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı mevcuttu. Taranan hastalardan; CRRT almakta olan 25 hasta, kalp pili bulunan 5 hasta, aort kapak hastalığı olan 5 hasta atriyal fibrilasyonu bulunan 28 hasta, her iki radyal arterine ponksiyon yapmış olan 22 hasta ve ekstremitte amputasyonu bulunan 5 hasta çalışmaya dahil edilmedi. 1 hastada çalışma hazırlıkları sırasında ani hemodinamik instabilite gelişmesi nedeniyle çalışmaya alınmadı. 1 yılın sonunda toplam 54 hasta ile çalışma sonlandırıldı.



Şekil 8. Akış Şeması

3.5. Hastaların Değerlendirilmesi

3.5.1. Çalışma Dahil Edilme Kriterleri

- Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta olan 18 yaş üstü septik şoklu hastalar,
- İnvaziv mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı olan hastalar (tidal hacim ideal vücut ağırlığına göre 6-8 ml)
- İnvaziv arter monitörizasyonu bulunan hastalar
- Santral venöz kateterizasyonu olan hastalar
- Ortalama arter basıncı ≥ 65 mmHg olabilmesi için inotrop desteği alan hastalar
- Kan laktat seviyesi >2 mmol/L olan hastalar

3.5.2. Dışlama Kriterleri

- 18 yaş altındaki hastalar
- Gebe hastalar
- Çalışmaya onam vermeyen hastalar

- Vücut sıcaklığı düşük olan hastalar (<35C)
- Spontan solunumu olan hastalar
- ARDS vb. nedenlerle yüksek hava yolu basıncı (>30cmH₂O) olan hastalar.
- Atriyal fibrilasyon, flutter olan hastalar
- İleri aort yetmezliği olan hastalar
- Aorta, aortik arkus ve komşu büyük arterlerde geçirilmiş cerrahi öyküsü olan hastalar
- Kalp pili bulunan hastalar
- BMI >35 olan
- Periferik arter hastalığı bulunan hastalar
- Son 12 saatte hem sağ hem sol radyal arteri üzerine girişim yapılmış olan hastalar
- Bacak veya kol amputasyonu bulunan hastalar
- Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) tedavisi almakta olan hastalar

3.6. Teknik

Dahil olma kriterlerini karşılayıp dışlama kriterleri bulunmayan hastaların, mevcut takip ve tedavileri Türk Yoğun Bakım Derneği (TYBD), Yoğun Bakım Derneği (Society of Critical Care Medicine – SCCM) ESICM güncel tedavi protokollerine göre yapılmaktaydı.

Septik şoktaki hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı oluştuğunda entübasyondan hemen sonra stabil hale geldiklerinde halihazırda spontan solunumu yokken çalışmaya alındı. Mekanik ventilasyon desteği almakta olan hastalarda septik şok geliştiği takdirde mevcut halde spontan solunum çabası yok ise çalışmaya dahil edildi. Her iki radyal arterine girişim yapılmış olan hastalar 12 saat sonra tekrar değerlendirildi. Bu değerlendirmede dahil edilme kriterlerini sağlıyor ve dışlama kriterleri bulunmuyorsa çalışmaya dahil edildi.

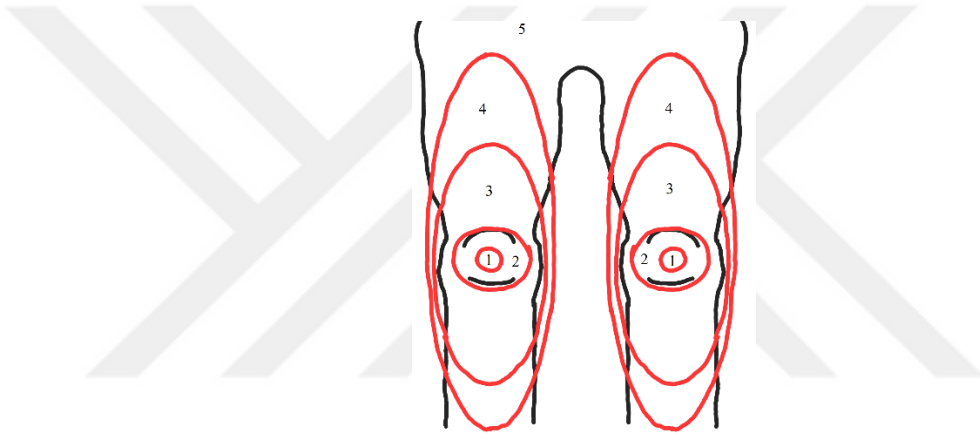
3.7. Hesaplamalar ve Skorlamalar

Çalışmada kullanılmak üzere elde edilen veriler çeşitli literatürde bulunan örneklerine uygun şekilde indeksleme ve skorlamalara tabi tutuldu.

APACHE-II, SOFA, NUTRIC skorlar hesaplandığı haliyle kullanıldı.

Kapiller dolum zamanı 3 saniyeden kısa veya uzun olmasına göre gruplandı.

Mottling skoru literatürde tanımlandığı haliyle 0 ila 5 arasında puanlanmak suretiyle belirlendi.



Şekil 9. Mottling Skoru

İdrar çıkış skorlaması hastanın günlük toplam çıkardığı idrar miktarının saatlik olarak hesaplanması ve sonucunda 1-5 arasında skorlanmasıyla hesaplanmıştır.

Tablo 6. İdrar Çıkış Skorlaması

İdrar Çıkış Skoru	1	2	3	4	5
İdrar Miktarı (ml/kg/saat)	Yok	0- 0,3	0,3- 0,5	0,5- 1	>1

C-reaktif protein albümin oranı (C/AR), inceleme gün ve saatine en yakın alınmış olan C-RP/albümin oranını yansıtmaktadır.

Prokalsitonin albümin oranı (P/AR), inceleme gün ve saatine en yakın alınmış olan prokalsitonin/albümin oranını yansıtmaktadır.

Laktat albümin oranı (L/AR), inceleme gün ve saatine en yakın alınmış olan laktat/albümin oranını yansıtmaktadır.

Laktat klirensi başlangıç anındaki laktat düzeyinin (laktat 0) 2. (laktat 2) ve 6. (laktat 6) saat laktat düzeyine göre oranlanması olup (laktat 2 – laktat 0) /laktat 0 ve (laktat 6 – laktat 0) /laktat 0 şeklinde hesaplanmıştır.

Santral vena kavadan alınan oksijen satürasyonu (ScvO₂) başlangıç, 2. ve 6. saatlerdeki düzeyleri mortalite hesaplamaları için 4 ayrı düzeyde skorlanmıştır. ScvO₂ düzeyleri ayrıca skora haricinde % düzeyleri ile ölçümlerle karşılaştırmada kullanılmıştır.

Tablo 7. Santral Vena Kava Oksijen Satürasyonu Skorlaması

Skorlama	1	2	3
ScvO ₂	% 70-80	<%70	>%80

Mortalite verileri ölçümleri takip eden 28 gün için sağ kalan ve ölen hastalar için 2 grup halinde yapılmıştır.

Vazopressör ve inotrop kullanan hastalarda vazopressör ve inotrop dozları µg/kg/dk şeklinde kaydedilmiştir.

DSI; KH/DKB oranlanması ile belirlenmiştir.

▲ değerleri ölçümlerdeki ilk ve son ortalama değişken değeri üzerinden (değişken-2 - Değişken-1) /Değişken-1 formülü ile hesaplanmıştır.

3.8. Hazırlıklar ve Ölçümler

Çalışmada standardizasyonu sağlayabilmek için tüm hastaların ölçümü araştırmacı hekim tarafınca yapılmıştır. Baxter Starling™ monitörünün kurulumu ve ölçümü üretici firmanın belirttiği şekilde her hastaya ayrı elektrot kullanılarak yapılmıştır.



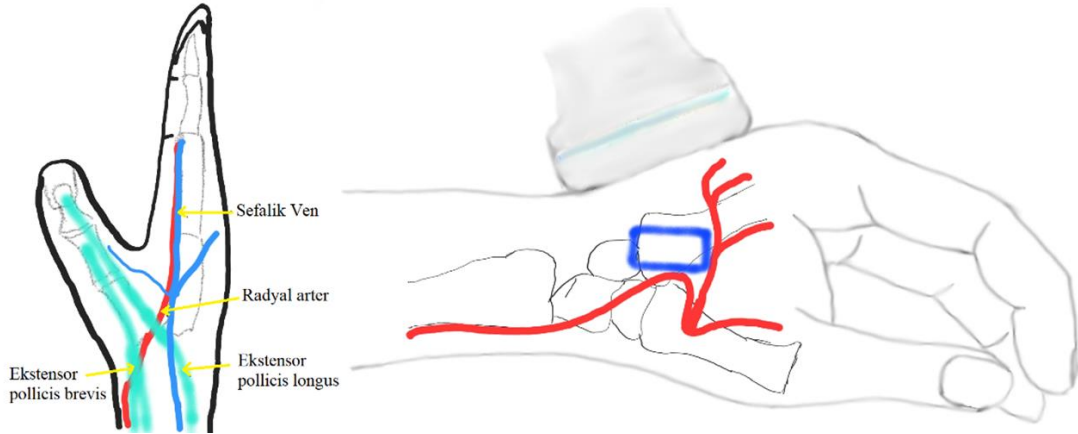
şekil 10. Baxter Starling™ Monitörü

Hastaya ait demografik veriler cihaz üzerinde ayarlanmış ve kullanılacak elektrotlar üretici firmanın kılavuzunda belirtildiği şekilde toraks ön yüzde 4 köşe alana her elektrot kendine ait bölgeye cilt temizliği yapılarak yapıştırılmıştır. Çalışma amacıyla ölçümlere başlamadan cihazın otomatik kalibrasyon ayarları başlatılmıştır.

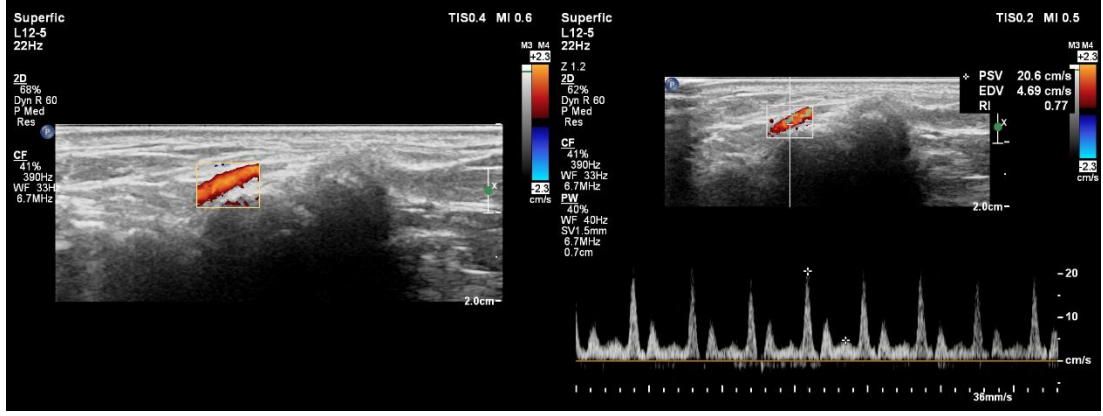


Şekil 11. Baxter Starling™ Monitörünün Elektrotlarının Yerleştirilme Şekli

Ultrasonografik ölçümler Philips CX50 model cihazın L12-3 lineer probu ile arter kateterizasyonu olmayan el bileğinde anatomik enfiye çukuru (snuffbox) üzerinde 1,5 santimetre derinlik ayarlanarak yapılmıştır.



Şekil 12. Anatomik Enfiye Çukuru ve İçerisinde Radyal Arterin Konumuna Göre Ultrason Probunun Yerleştirilmesi



Şekil 13. Anatomik Enfiye Çukurunda Tespit Edilen Radyal Arter Üzerinde RI Ölçümü



Şekil 14. Philips CX50 Ultrason Cihazı ve L12-3 Lineer Prob

Masimo Rad-87 monitörünün Rainbow® probu hastanın işaret parmağı veya orta parmağına bağlanılmıştır.



Şekil 15. Masimo Rad-87 Monitörü ve Rainbow® Sensörü

Baxter Starling monitörünün çalışma sisteminde mevcut olan sıvı yükleme testi 2 seçenek sunmaktadır. Bazal seviye ölçümü ayarı başlatıldıktan sonra intravenöz yolla sıvı yüklemesi (250 ila 500 ml) uygulanabilir veya PBK uygulanabilir. Hangi yöntemin kullanılacağına önceden karar verip ayarlamaları yaptıktan sonra, cihaz bazal seviye ölçümü sonrası PBK manevrası veya sıvı yüklemesi yapılması sonrası tekrar ölçüm yapmaktadır. Bu ölçümü sırasında bazal seviyedeki ortalama atım hacmi indeksi (SVI-T0) ile test sırasındaki maksimum atım hacmi indeksini (SVI-T1) karşılaştırır. SVI'nin artış oranına göre hastanın sıvı yanıtı veya sıvı yanıtı olmadığı sonucunu verir $((SVI-T1 - SVI-T0) / SVI-T0 \times 100)$. %10'nun üzerinde olan sonuçlar sıvı yanıtı olarak kabul edilir. Gözlemsel planlanmış çalışmamız için PBK metodu uygulandı.

İşlem öncesi hasta pozisyonu hasta yatağının kumandaları kullanılarak 45° baş yukarı şekilde ayarlanarak elektrotlar belirtilen şekilde yerleştirilmiştir. İlk kalibrasyon ölçüm süreci tamamlandıktan sonra her dakika ortalama arter basıncı cihaza elle kaydedilmiştir. Bazal seviye ölçümü başlatıldığında süreç sonlanana kadar el bileğinde radyal arter ultrason ile tespit edilip renkli doppler ile akım yönü teyit edildikten sonra P-mod seçeneği ile duplex ayarda resistif index ölçümleri yapılmıştır. Ardışık ölçümlerde 3 aynı sonuç alınca sonuç kaydedilmiştir. Eş zamanlı olarak

hemodinamik parametreler ve PVI sonucu kaydedilmiştir. Bazal seviye ölçümünün son anı T0 olarak tanımlanmıştır.



Şekil 16. Hasta Yatağıyla Uygulanan PBK Uygulaması

Bazal seviye ölçümü sonlanınca yatak kumandaları kullanılarak hastaya trendelenburg manevrası yapılarak sıvı yükleme testi (fluid challenge) PBK yöntemi ile gerçekleştirilmiş ve Starling monitörünün 3 dakikalık test ölçümü başlatılmıştır. Bu sürecin son 30 saniyesinde aynı elden tekrar resistif index ölçümü yukarıda belirtildiği şekilde yapılmış ve eş zamanlı olarak hemodinamik parametreler ve PVI değeri kaydedilmiştir. Starling cihazı ile yapılan PBK testinin bittiği an T1 olarak tanımlanmıştır.

Ölçümlerin sonlanmasını takiben Starling cihazındaki veriler elektronik ortamda ve çalışma için planlanmış hasta takip kağıdında kayıt altına alınmıştır.

3.9. İstatistiksel Analiz

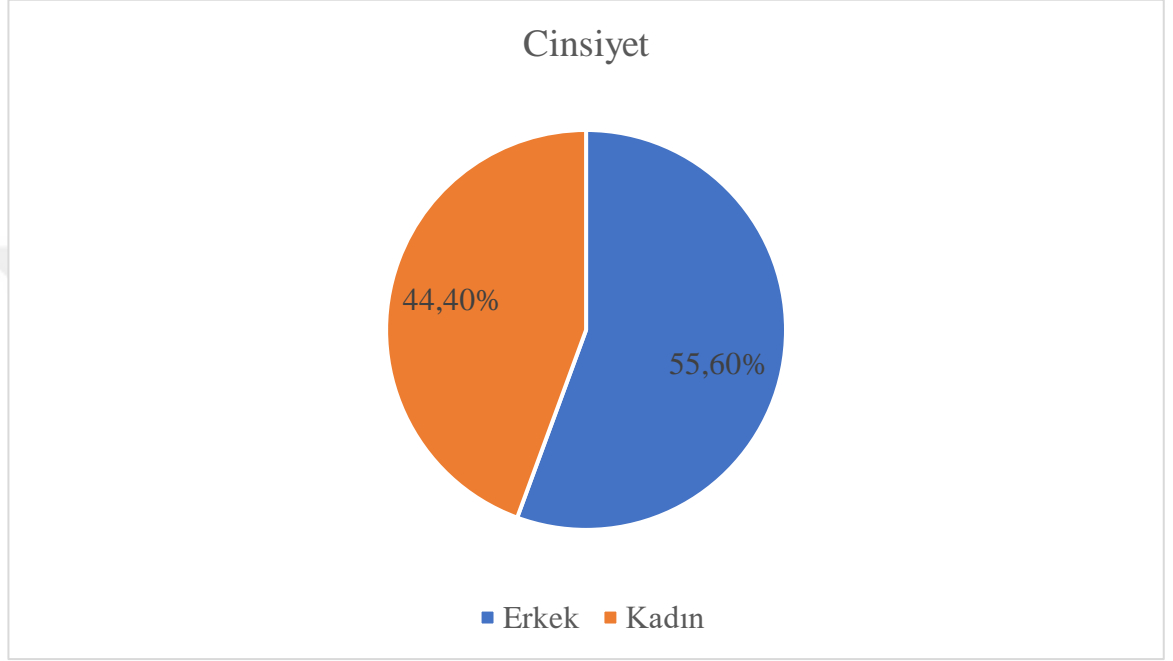
Çalışmadaki nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, nicel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Nitel değişkenler arasındaki ilişkiler arasındaki ilişkiler Pearson ki kare analizi ile değerlendirilmiştir. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İki bağımsız grubun ortalama karşılaştırmasında student t testi, iki bağımsız grubun ortanca karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki bağımlı grubun ortalama karşılaştırmasında paired t testi kullanılmıştır. Mortaliteye etkili olan faktörlerin değerlendirilmesinde çok değişkenli istatistik olarak lojistik regresyon analizi yöntemi

kullanılmıştır. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile değerlendirilmiştir. SVRI değerleri (bağımsız değişken) yardımıyla SBRI değişken değerini (Y değişken) tahmin etmek için basit doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır. Sıvı yanıtlılığı için kesim noktası belirlenmesi amacıyla ROC (Receiver operating curve) analizi yapılmış ve AUC (area under curve) değeri hesaplanarak, optimum kesim noktası Youden indeksi değeri yardımıyla hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmış olup, hesaplamalarda IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. IBM Corp., Armonk, NY. paket programı ve MedCalc Version 22.009 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 30'u (%55,6) erkek ve 24'ü (%44,4) kadındı.



Şekil 17. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri incelendiğinde hastaların yaş ortalaması 70,63 (minimum 20 maksimum 95) \pm 15,44 yıl, boy ortalaması 166,46 (minimum 150 maksimum 190) \pm 9,05 santimetre, ağırlık ortalaması 72,22 (minimum 50 maksimum 91) \pm 12 kilogram, vücut kitle indeksi ortalaması 26,16 (minimum 16,97 maksimum 37,04) \pm 4,54, ideal vücut ağırlığı ortalaması 60,20 (minimum 42,72 maksimum 84,12) \pm 9,12 kg, vücut yüzey alanı ortalaması 1,82 (minimum 1,44 maksimum 2,12) \pm 0,17 m² idi.

Hastaların APACHE-II skoru ortalama 23,85 (minimum 10 maksimum 46) \pm 7,05, SOFA skoru ortalama 8,04 (minimum 4 maksimum 14) \pm 2,51, NUTRIC skoru ortalama 5,83 (minimum 1 maksimum 9) \pm 1,76, mottling skor ortalaması 3,74 (minimum 0 maksimum 5) \pm 1,18, idrar çıkış skorlaması ortalaması 3,76 (minimum 1 maksimum 5) \pm 1,38 idi.

Hastaların ölçümlerin başlangıcı sırasında vital bulguları incelendiğinde, sistolik kan basıncı ortalaması 108,33 (minimum 66 maksimum 152) \pm 17,43 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması 51,67 (minimum 31 maksimum 70) \pm 8,03 mmHg, ortalama arter basıncı ortalaması 68,46 (minimum 51 maksimum 87) \pm 8,19 mmHg, nabız basıncı ortalaması 54,31 (minimum 14 maksimum 116) \pm 19,65 mmHg, kalp hızı ortalaması 105,41 (minimum 54 maksimum 156) \pm 27,22 atım/dakika idi.

Hastaların PBK ikinci periyot ölçümleri (T1) sırasında vital bulguları incelendiğinde, sistolik kan basıncı ortalaması 124,72 (minimum 71 maksimum 188) \pm 24,07 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması 61,3 (minimum 39 maksimum 94) \pm 11,70 mmHg, ortalama arter basıncı ortalaması 82,28 (minimum 53 maksimum 114) \pm 13,56 mmHg, nabız basıncı ortalaması 63,43 (minimum 18 maksimum 124) \pm 22,06 mmHg, kalp hızı ortalaması 102,41 (minimum 53 maksimum 155) \pm 27,27 atım/dakika idi.

Hastaların hepsi norepinefrin infüzyonu almakta idi. Ortalama norepinefrin infüzyon dozu 0,30 (minimum 0,03 maksimum 1) \pm 0,27 μ g/kg/dk idi. 4 hasta adrenalin infüzyonu (ortalama doz 0,14 μ g/kg/dk), 2 hasta dobutamin infüzyonu (ortalama doz 5,4 μ g/kg/dk) almakta idi. Dopamin, vazopressin, terlipressin veya levosimendan alan hasta yoktu. (Tablo-8)

Tablo 8. Demografik Veriler, Skorlamalar, Hemodinamik Parametreler

	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	70,63	74,00	15,444	20	95
Boy (cm)	166,46	166,50	9,053	150	190
Kilo (kg)	72,22	71,50	12,070	50	91
BMI (kg/m ²)	26,16	26,03	4,549	16,9	35,0
IBW (kg)	60,20	60,92	9,123	42,7	84,1
BSA (m ²)	1,82	1,84	0,173	1,44	2,12
APACHE-II	23,85	23,50	7,051	10	46
SOFA	8,04	8,00	2,510	4	14
NUTRIC	5,83	6,00	1,767	1	9
Mottling*	2,74	3	1,185	0	5
İdrar Çıkış Skoru*	3,76	4	1,386	1	5
Norepinefrin dozu (µg/kg/dk)*	0,30	0,2	0,277	0,03	1
SKB-1 (mmHg)	108,33	110	17,436	66	152
DKB-1 (mmHg)	51,67	52	8,033	31	70
PP-1 (mmHg)	54,31	52	19,658	14	116
OAB-1 (mmHg)	68,46	69	8,195	51	87
KH-1 (atım/dk)	105,41	110	27,223	54	156
SKB-2 (mmHg)	124,72	124	24,076	71	188
DKB-2 (mmHg)	61,30	60	11,702	39	94
PP-2 (mmHg)	63,43	62	22,061	18	124
OAB-2 (mmHg)	82,28	81	13,565	53	114
KH-2 (atım/dk)	102,41	106	27,279	53	155

* Normal dağılım göstermeyen

Hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde hemoglobin ortalaması 9,45 (minimum 7,1 maksimum 14,9) \pm 1,71 g/dl, hematokrit ortalaması 29,39 (minimum 20,3 maksimum 48,8) \pm % 5,69, trombosit ortalaması 177,69 (minimum 15 maksimum 396) \pm 91,89 $10^3/uL$, lökosit ortalaması 13,47 (minimum 0,2 maksimum 39,85) \pm 8,18 $10^3/uL$, C-reaktif protein ortalaması 125,04 (minimum 5,25 maksimum 421) \pm 80,66 mg/L, prokalsitonin ortalaması 13,61 (minimum 0,7 maksimum 184) \pm 37,05 ng/L, albümin ortalaması 2,52 (minimum 1,4 maksimum 3,6) \pm 0,55 g/dl idi. (Tablo – 9)

Tablo 9. Laboratuvar Parametreleri

	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Hemoglobin (g/dl)	9,45	8,95	1,718	7,1	14,9
Hematokrit (%)	29,39	28,7	5,697	20,3	48,8
Trombosit ($10^3/uL$)	177,69	180,5	91,899	15	396
Lökosit ($10^3/uL$)	13,47	12,05	8,188	0,2	39,85
C-RP (mg/L)	125,04	124,88	80,669	5,25	421
Prokalsitonin (ng/L) *	13,61	1,99	37,056	0,07	184,1
Albümin (g/dl)	2,52	1,99	0,555	1,4	3,6

*Normal dağılım göstermeyen

Ölçümler öncesi kan gazı analizlerinde pH ortalaması 7,384 (minimum 7,09 maksimum 7,55) \pm 0,11, laktat düzeyi ortalaması 2,43 (minimum 0,73 maksimum 9,87) \pm 1,8 mmol/L santral vena kava oksijen satürasyonu ortalaması 73,72 (minimum 32,7 maksimum 95,5) \pm % 12,7, parsiyel venöz-arteriyel karbondioksit farkı ortalaması 8,01 (minimum 0,9 maksimum 18,2) \pm 4,24 mmHg idi.

Ölçümlerden 2 saat sonra alınan kan gazı analizlerinde pH ortalaması 7,37 (minimum 7,08 maksimum 7,64) \pm 0,11, laktat düzeyi ortalaması 2,53 (minimum 0,72 maksimum 9,62) \pm 1,89 mmol/L, santral vena kava oksijen satürasyonu ortalaması 73,72 (minimum 38,2 maksimum 88,9) \pm % 10,9, parsiyel venöz-arteriyel karbondioksit farkı ortalaması 6,97 (minimum 1,3 maksimum 18) \pm 3,07 mmHg idi.

Ölçümlerden 6 saat sonra alınan kan gazı analizlerinde pH ortalaması 7,38 (minimum 7,09 maksimum 7,59) \pm 0,10, laktat düzeyi ortalaması 2,71 (minimum 0,78 maksimum 9,21) \pm 2,10 mmol/L, santral vena kava oksijen satürasyonu ortalaması 72,93 (minimum 40,2 maksimum 98,4) \pm % 11,68, parsiyel venöz-arteriyel karbondioksit farkı ortalaması 7,70 (minimum 1,3 maksimum 16,7) \pm 3,26 mmHg idi. (Tablo 10)

Tablo 10. Kan Gazı Analizi Parametreleri

	Ortalama	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
pH 0	7,38	7,40	0,115	7,09	7,65
pH 2	7,37	7,38	0,119	7,08	7,64
pH 6	7,38	7,39	0,109	7,09	7,59
HCO ₃ 0 (mmol/L)	26,06	25,2	7,932	13	42,2
HCO ₃ 2 (mmol/L)	26,04	24,8	7,699	13,3	43,6
HCO ₃ 6 (mmol/L)	25,81	24,8	7,598	10,9	42,8
Laktat 0 (mmol/L)	2,43	1,77	1,883	0,73	9,87
Laktat 2 (mmol/L)	2,53	1,87	1,892	0,72	9,62
Laktat 6 (mmol/L)	2,71	1,92	2,107	0,78	9,21
ScvO ₂ 0 (%)	73,75	75,75	12,715	32,7	95,5
ScvO ₂ 2 (%)	73,72	75,25	10,948	38,2	88,9
ScvO ₂ 6 (%)	72,93	75,30	11,684	40,2	98,4
Pv-aCO ₂ 0 (mmHg)	8,01	7,35	4,249	0,9	18,2
Pv-aCO ₂ 2 (mmHg)	6,97	6,25	3,079	1,3	18
Pv-aCO ₂ 6 (mmHg)	7,70	7,4	3,268	1,3	16,7

Ölçümlerde elde edilen ve hesaplanan verilerden PBK öncesi SBRI-1 ortalaması 0,834 (minimum 0,469 maksimum 1,116) \pm 0,12, SVRI-1 ortalaması 1834,5 (minimum 873,5 maksimum 3045,9) \pm 549, DSI-1 ortalaması 2,078 (minimum 1,125 maksimum 3,871) \pm 0,63, CI-1 ortalaması 3,24 (minimum 1,71 maksimum 6,13) \pm 0,92 l/dk/m², PVI-1 ortalaması 22,31 (minimum 5 maksimum 52) \pm 12,1, TFC-1 ortalaması 75,40 (minimum 33,53 maksimum 192,27) \pm 27,73, CPI-1 ortalaması 0,49 (minimum 0,21 maksimum 0,91) \pm 0,15 W/m² idi.

Ölçümlerde elde edilen ve hesaplanan verilerden PBK ikinci periyot sonrası SBRI-2 ortalaması 0,888 (minimum 0,666 maksimum 1,03) \pm 0,09, SVRI-2 ortalaması 2197,9 (minimum 1107,5 maksimum 3764,9) \pm 612,1, DSI-2 ortalaması 1,728 (minimum 0,824 maksimum 3,59) \pm 0,55, CI-2 ortalaması 3,14 (minimum 1,70 maksimum 5,7) \pm 0,87 l/dk/m², PVI-2 ortalaması 19,61 (minimum 4 maksimum 53) \pm 9,96, TFC-2 ortalaması 76,55 (minimum 33,45 maksimum 192,36) \pm 27,73, CPI-2 ortalaması 0,58 (minimum 0,26 maksimum 1,12) \pm 0,19 W/m² idi.

PBK testi ile yapılan sıvı yüklemesi sonucunda ölçülen ve hesaplanan değerler incelendiğinde ▲SVI% ortalaması 7,33 (minimum -28,28 maksimum 45,81) \pm 15,83, ▲OAB ortalaması 0,209 (minimum -0,243 maksimum 0,929) \pm 0,19, ▲DKB ortalaması 0,156 (minimum -0,186 maksimum 0,792) \pm 0,186, ▲PP ortalaması 0,246

(minimum -0,375 maksimum 2,222) \pm 0,484, \blacktriangle SBRI ortalaması 0,076 (minimum -0,116 maksimum 0,481) \pm 0,124 olarak hesaplandı.

Tablo 11. Ölçüm Sonuçları ile İlgili Parametreler

	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
SBRI-1	0,834	0,837	0,120409	0,469	1,116
SVRI-1 (dyn*sn*cm ⁻⁵ *m ²)	1834,59	1721,54	549,09959	873,59	3045,988
DSI-1	2,078	1,90	0,630187	1,125	3,871
CI-1 (l/dk/m ²)	3,24	3,33	0,921401	1,712	6,136
CPI-1 (W/m ²)	0,49	0,50	0,154442	0,215	0,911
PVI-1 (%)	22,31	21	12,133	5	52
TFC-1	75,40	69,05	27,737426	33,536	192,275
SBRI-2	0,888	0,916	0,093999	0,666	1,03
SVRI-2 (dyn*sn*cm ⁻⁵ *m ²)	2197,92	2174,01	612,10427	1107,53	3764,941
DSI-2	1,728	1,73	0,558826	0,824	3,59
CI-2 (l/dk/m ²)	3,14	3,12	0,871825	1,707	5,706
CPI-2 (W/m ²)	0,581	0,54	0,197206	0,261	1,123
PVI-2 (%)	19,61	18	9,968	4	53
TFC-2	76,55	70,83	27,732042	33,453	192,365
\blacktriangle SVI (%)	7,33	5,85	15,83365	-28,282	45,818
\blacktriangle OAB (%)	20,91	17,18	19,91	-24,3	92,9
\blacktriangle DKB (%)*	15,61	12,384	18,6916	-18,6	79,2
\blacktriangle PP (%)*	24,66	12702	48,4257	-37,5	222,2
\blacktriangle SBRI (%)*	7,65	3,472	12,4303	-11,6	48,1

*Normal dağılım göstermeyen

Aşağıdaki tabloda tüm verilerin PBK testi ile hesaplanan sıvı yanıtılık durumuna göre ortalama, ortanca, minimum maksimum değerleri ve grup ortalamaları karşılaştırmalarının istatistiksel anlamlılık düzeyi mevcuttur. Hastaların yaş, cinsiyet, BMI, APACHE-II skoru, SOFA skoru, NUTRIC skor, mottling skoru, idrar çıkış skoru, 2. ve 6. saatlerdeki laktat klirensi, norepinefrin infüzyon dozu, hemoglobün düzeyi, hematokrit düzeyi, lökosit düzeyi, CRP düzeyi, prokalsitonin düzeyi, albümin düzeyi, arter pH'sı, arter laktatı, ScvO₂, Pv-aCO₂, SKB-1, SKB-2, DKB-1, DKB-2, OAB-1, OAB-2, KH-1, KH-2, SBRI-1, SBRI-2, SVRI-1, SVRI-2, PVI-1, PVI-2, DSI-1, DSI-2, MSI-1, MSI-2, TFC-1, TFC-2, \blacktriangle OAB, \blacktriangle DKB, değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

Sıvı yanıtılık durumuna göre yapılan gruplamada hastaların PP ölçümü ortalamalarında T0 anında (p= 0,43) istatistiksel olarak benzer sonuç mevcut iken T1

anında (FR-1 ortalama: 72,36; FR-2 ortalama 58,57; $p= 0,027$) istatistiksel anlamlı farklılık vardır.

Sıvı yanıtılık durumuna göre yapılan grupta hastaların CI ölçümü ortalamalarında T0 anında ($p= 0,09$) istatistiksel olarak benzer sonuç mevcut iken T1 anında (FR-1 ortalama: 3,56; FR-2 ortalama 2,91; $p= 0,008$) istatistiksel anlamlı farklılık vardır.

Sıvı yanıtılık durumuna göre yapılan grupta hastaların CPI ölçümü ortalamalarında T0 anında ($p= 0,146$) istatistiksel olarak benzer sonuç mevcut iken T1 anında (FR-1 ortalama: 0,655; FR-2 ortalama 0,54; $p= 0,04$) istatistiksel anlamlı farklılık vardır.

Sıvı yanıtılık durumuna göre yapılan grupta hastaların T0 ve T1 anlarında hesaplanan PP ölçümlerinin değişimini gösteren ▲PP değerleri ortalamalarında (FR-1 ortalama: 0,455; FR-2 ortalama 0,133; $p= 0,018$) istatistiksel anlamlı farklılık vardır.

Sıvı yanıtılık durumuna göre yapılan grupta hastaların T0 ve T1 anlarında hesaplanan CI ölçümlerinin değişimini gösteren ▲CI değerleri ortalamalarında (FR-1 ortalama: 21,04; FR-2 ortalama -11,51; $p<0,001$) istatistiksel anlamlı farklılık vardır.

Sıvı yanıtılık durumuna göre yapılan grupta hastaların T0 ve T1 anlarında hesaplanan SBRI ölçümlerinin değişimini gösteren ▲SBRI değerleri ortalamalarında (FR-1 ortalama: 0,023; FR-2 ortalama 0,105; $p=0,02$) istatistiksel anlamlı farklılık vardır.

Sıvı yanıtılık durumuna göre yapılan grupta hastaların T0 ve T1 anlarında hesaplanan SVRI ölçümlerinin değişimini gösteren ▲SVRI değerleri ortalamalarında (FR-1 ortalama: 1,76; FR-2 ortalama 36,20; $p<0,001$) istatistiksel anlamlı farklılık vardır.

Tablo 12. Sıvı Yanıtlılığına Göre Gruplanan Verilerin Tanımlayıcı İstatistiği

	Sıvı Yanıtlılığı	Ortalama	Ortanca	Standart sapma	Minimum	Maksimum	p
Yaş (yıl)	Yanıtlı	69,57	76	17,531	20	88	0,993
	Yanıtsız	71,2	73	14,425	36	95	
Boy (cm)	Yanıtlı	165,94	165	10,474	150	190	0,609
	Yanıtsız	166,74	168	8,332	150	180	
Kilo (kg)	Yanıtlı	69,94	70	10,178	50	89	0,233
	Yanıtsız	73,45	75	12,953	50	91	
BMI (kg/m ²)	Yanıtlı	25,61	25,39	4,665	18,59	35	0,37
	Yanıtsız	26,46	26,12	4,526	16,97	35	
APACHE-II*	Yanıtlı	22,89	23	6,557	12	37	0,468
	Yanıtsız	24,37	25	7,345	10	46	
SOFA	Yanıtlı	7,74	8	1,881	4	11	0,826
	Yanıtsız	8,2	8	2,805	4	14	
NUTRIC	Yanıtlı	5,79	6	1,988	1	9	0,993
	Yanıtsız	5,86	6	1,665	2	9	
Mottling	Yanıtlı	4	4	1,291	1	6	0,17
	Yanıtsız	3,6	3	1,117	1	6	
İdrar Çıkış Skoru	Yanıtlı	3,68	5	1,6	1	5	0,738
	Yanıtsız	3,8	4	1,279	1	5	
L-klirens2 (%)	Yanıtlı	-17,76	-7,29	32,16	-92,1	21,3	0,074
	Yanıtsız	-2,51	4,26	0,26	-68	32,3	
L-klirens6 (%)	Yanıtlı	-27,63	-13,88	46,81	-150,9	29,8	0,087
	Yanıtsız	-21,73	2,439	100,41	-553,2	76,1	
Norepinefrin (µg/kg/dk)	Yanıtlı	0,319	0,25	0,279	0,03	1	0,519
	Yanıtsız	0,290	0,18	0,279	0,03	0,92	
Hemoglobin (g/dl)	Yanıtlı	9,44	9,3	1,615	7,1	13,9	0,786
	Yanıtsız	9,46	8,9	1,794	7,18	14,9	
Hematokrit (%)	Yanıtlı	28,82	28,8	5,191	20,3	41,9	0,71
	Yanıtsız	29,70	28,5	6,003	21,68	48,8	
Trombosit (10 ³ /uL)*	Yanıtlı	154,16	157	103,51	15	396	0,168
	Yanıtsız	190,46	185	83,75	28	374	
WBC (10 ³ /uL)	Yanıtlı	12,54	11,12	8,226	0,2	32,6	0,593
	Yanıtsız	13,98	12,77	8,242	1,71	39,85	
CRP (mg/L)	Yanıtlı	120,49	125,45	54,194	13,19	225,22	0,921
	Yanıtsız	127,51	124,32	92,581	5,25	421	
Prokalsitonin (ng/L)	Yanıtlı	15,84	1,11	42,454	0,07	184,1	0,731
	Yanıtsız	12,40	2,27	34,381	0,1	155,51	

Tablo 12. Sıvı Yanıtlılığına Göre Gruplanan Verilerin Tanımlayıcı İstatistiği (Devam)

Albümin (g/dl)*	Yanıtlı	2,52	2,4	0,610	1,5	3,5	0,991
	Yanıtsız	2,52	2,5	0,533	1,4	3,6	
pH0*	Yanıtlı	7,37	7,36	0,092	7,22	7,58	0,632
	Yanıtsız	7,38	7,41	0,127	7,09	7,65	
Laktat-0 (mmol/L)	Yanıtlı	2,57	1,57	2,082	0,73	8,32	0,928
	Yanıtsız	2,34	1,81	1,793	0,83	9,87	
ScvO2-0 (%)	Yanıtlı	72,8	74,9	14,525	36,6	93,2	0,765
	Yanıtsız	74,2	77,7	11,813	32,7	95,5	
Pv-aCO ₂ -0 (mmHg)	Yanıtlı	8,54	6,6	4,644	3,4	18,2	0,717
	Yanıtsız	7,72	7,7	4,060	0,9	17,6	
SBRI-1*	Yanıtlı	0,855	0,870	0,141	0,469	1,116	0,359
	Yanıtsız	0,823	0,793	0,107	0,617	0,998	
SBRI-2	Yanıtlı	0,864	0,890	0,109	0,668	0,986	0,375
	Yanıtsız	0,901	0,918	0,083	0,666	1,03	
SKB-1 (mmHg)*	Yanıtlı	112,32	111	21,939	66	152	0,219
	Yanıtsız	106,17	108	14,331	76	136	
SKB-2 (mmHg)*	Yanıtlı	131,79	129	22,907	71	160	0,113
	Yanıtsız	120,89	123	24,14	81	188	
DKB-1 (mmHg)*	Yanıtlı	52,16	53	8,578	36	70	0,744
	Yanıtsız	51,4	51	7,837	31	67	
DKB-2 (mmHg)*	Yanıtlı	59,42	59	11,32	39	85	0,391
	Yanıtsız	62,31	64	11,94	41	94	
OAB-1 (mmHg)*	Yanıtlı	68,53	69	8,611	51	82	0,967
	Yanıtsız	68,43	68	8,089	54	87	
OAB-2 (mmHg)*	Yanıtlı	83,21	81	13,77	61	111	0,713
	Yanıtsız	81,77	82	13,628	53	114	
KH-1 (atım/dk)*	Yanıtlı	101,53	104	31,46	54	154	0,445
	Yanıtsız	107,51	111	24,865	63	156	
KH-2 (atım/dk)*	Yanıtlı	97,37	81	31,445	53	154	0,322
	Yanıtsız	105,14	109	24,792	63	155	
PP-1 (mmHg)*	Yanıtlı	57,21	55	27,114	14	116	0,43
	Yanıtsız	52,74	52	14,351	28	84	
PP-2 (mmHg)*	Yanıtlı	72,36	71	23,333	18	117	0,027
	Yanıtsız	58,57	54	20,037	23	124	
SVRI-1 (dyn*sn*cm ⁻⁵ *m ²)*	Yanıtlı	2014,46	1884	621,625	874	2861	0,076
	Yanıtsız	1736,95	1693,24	487,376	1025	3046	
SVRI-2 (dyn*sn*cm ⁻⁵ *m ²)*	Yanıtlı	2032,42	1748,32	726,224	1108	3305	0,145
	Yanıtsız	2287,76	2254,47	530,302	1332	3765	

Tablo 12. Sıvı Yanıtlılığına Göre Gruplanan Verilerin Tanımlayıcı İstatistiği (Devam)

PVI-1 (%)	Yanıtlı	22,78	20,5	10,893	7	41	0,842
	Yanıtsız	22,06	21	12,915	5	52	
PVI-2 (%)	Yanıtlı	20,22	23,5	7,930	6	33	0,424
	Yanıtsız	19,27	18	11,023	4	53	
DSI-1	Yanıtlı	1,99	1,8	0,755	1,12	3,77	0,202
	Yanıtsız	2,12	2,13	0,557	1,15	3,87	
DSI-2	Yanıtlı	1,71	1,48	0,715	0,82	3,59	0,568
	Yanıtsız	1,73	1,73	0,464	0,88	2,48	
CI-1 (l/dk/m ²)	Yanıtlı	3,00	2,82	1,084	1,71	6,14	0,09
	Yanıtsız	3,37	3,36	0,808	1,72	5,46	
CI-2 (l/dk/m ²)*	Yanıtlı	3,56	3,54	1,125	1,70	5,70	0,008
	Yanıtsız	2,91	3,04	0,600	1,87	4,26	
CPI-1 (W/m ²)*	Yanıtlı	0,45	0,43	0,173	0,21	0,91	0,146
	Yanıtsız	0,52	0,53	0,140	0,23	0,85	
CPI-2 (W/m ²)*	Yanıtlı	0,65	0,60	0,228	0,26	1,12	0,04
	Yanıtsız	0,54	0,51	0,168	0,28	0,99	
TFC-1	Yanıtlı	72,69	68,31	21,829	33,53	107,86	0,978
	Yanıtsız	76,88	69,48	30,670	40,32	192,27	
TFC2	Yanıtlı	73,99	70,65	21,894	33,45	109,13	0,878
	Yanıtsız	77,94	71,019	30,64992	41,71	192,36	
▲ OAB%	Yanıtlı	21,97	15,62	17,89	0	58,8	0,777
	Yanıtsız	20,34	18,75	21,16	-24,3	92,9	
▲ DKB%	Yanıtlı	12,47	11,32	15,37	-18,6	45	0,367
	Yanıtsız	17,32	15	20,27	-18	79,2	
▲ PP%	Yanıtlı	45,59	27,02	65,25	-17,1	222,2	0,018
	Yanıtsız	13,30	3,03	31,99	-37,5	92,9	
▲ CI*	Yanıtlı	21,04	22,99	21,605	-15,12	61,72	<0,001
	Yanıtsız	-11,51	-11,11	15,019	-43,95	22,65	
▲ SBRI	Yanıtlı	2,35	1,03	11,246	-11,64	44,56	0,020
	Yanıtsız	10,52	8,70	12,234	-5,99	48,13	
▲ SVRI*	Yanıtlı	1,76	-1,94	19,084	-33,18	38,91	<0,001
	Yanıtsız	36,20	29,36	29,498	-28,16	99,22	

*Normal Dağılım Göstermeyenler

Hastaların %57,4'ünün (n=31) CRT'si 3 saniyeden kısa, %42,6'sının (n=23) 3 saniyeden uzun idi.

Tablo 13. Kapiller Dolum Zamanına Göre Ayrılan Hasta Sayıları

CRT	n	Yüzde
<3 saniye	31	57,4
≥3 saniye	23	42,6
Toplam	54	100

Aşağıdaki tabloda hastaların ScvO₂ değerlerinin yüzdelik aralıklara ve saatlere göre dağılımı görülmektedir. Ölçümlerin başlangıç anında ScvO₂-0 değeri > %80 olan hasta oranı %35,2 (n=19), ScvO₂-0 değeri %70-80 olan hasta oranı %35,2 (n=19), ScvO₂-0 değeri <%70 olan hasta oranı %29,6 (n=16) idi.

Tablo 14. Santral Vena Kava Oksijen Satürasyonuna Göre Hastaların Dağılımı

ScvO ₂ 0 (%)	Frekans	Yüzde
>80	19	35,2
≥70 - ≤80	19	35,2
<70	16	29,6
Toplam	54	100

Aşağıdaki tabloda hastaların Pv-aCO₂ değerlerinin yüzdelik aralıklara ve saatlere göre dağılımı görülmektedir. Ölçümlerin başlangıç anında Pv-aCO₂-0 değeri <2 olan hasta oranı %5,6 (n=3), Pv-aCO₂-0 değeri 2-6 olan hasta oranı %35,2 (n=19), Pv-aCO₂-0 değeri 6-10 olan hasta oranı %31,5 (n=17), Pv-aCO₂-0 değeri >10 olan hasta oranı %27,7 (n=15) idi. Ölçümlerin bitişinden 2 saat sonra Pv-aCO₂-2 değeri <2 olan hasta oranı %3,7 (n=2), Pv-aCO₂-2 değeri 2-6 olan hasta oranı %38,9 (n=21), Pv-aCO₂-2 değeri 6-10 olan hasta oranı %44,4 (n=24), Pv-aCO₂-2 değeri >10 olan hasta oranı %13 (n=7) idi. Ölçümlerin bitişinden 6 saat sonra Pv-aCO₂-6 değeri <2 olan hasta oranı %3,7 (n=2), Pv-aCO₂-6 değeri 2-6 olan hasta oranı %29,6 (n=16), Pv-aCO₂-6 değeri 6-10 olan hasta oranı %46,3 (n=25), Pv-aCO₂-6 değeri >10 olan hasta oranı %20,4 (n=11) idi.

Tablo 15. Venöz-Arteriyel Karbondioksit Farkına Göre Hastaların Dağılımı

Pv-aCO ₂ 0(mmHg)	Frekans	Yüzde
<2	3	5,6
2-6	19	35,2
>6	17	59,2
Toplam	54	100

Hastaların ek hastalıkları incelendiğinde en sık görülen hastalık hipertansiyondu (n: 26, %48,1). Sonrasında ise sırasıyla katı organ maligniteleri (n:20, %37), diyabetes mellitus (n:17 %31,5), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (n:16, %29,6), koroner arter hastalığı (n:14, %25,9), nörolojik rahatsızlıklar (Alzheimer, demans, parkinson) (n:14, %25,9), disritmiler (n10, %18,5), konjestif kalp yetmezliği (n:8, %14,8), kronik böbrek hastalığı (n:7, %13), hematolojik maligniteler (n:2, %3,7) ve hepatik siroz (n:1, %1,9) yer almaktadır.

Tablo 16. Hastaların Ek Hastalıklarının Dağılımı

Ek Hastalıklar	Frekans	Yüzde
Hipertansiyon	26	48,1
Malignite (katı organ)	20	37
Diyabetes Mellitus	17	31,5
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	16	29,6
Koroner Arter Hastalığı	14	25,9
Nörolojik Hastalıkları	14	25,9
Disritmi	10	18,5
Kalp Yetmezliği	8	14,8
Kronik Böbrek Hastalığı	7	13
Hematolojik Maligniteler	2	3,7
Karaciğer Sirozu	1	1,9

Primer enfeksiyon kaynağı açısından değerlendirildiğinde en sık solunum sistemi enfeksiyonları (n33, %61,1) görüldü. Sonrasında sırasıyla kan yolu enfeksiyonları (n:11, %20,4), gastrointestinal sistem enfeksiyonları (n:6, %11,1) genital-üriner sistem

enfeksiyonları (n:4 %7,4), yumuşak doku enfeksiyonları (n:4 7,4%), santral sinir sistemi enfeksiyonları (n:3 %5,6), görüldü. 7 hastada (%13) enfeksiyon odağı tespit edilemedi.

Tablo 17. Enfeksiyon Odağına Göre Hastaların Dağılımı

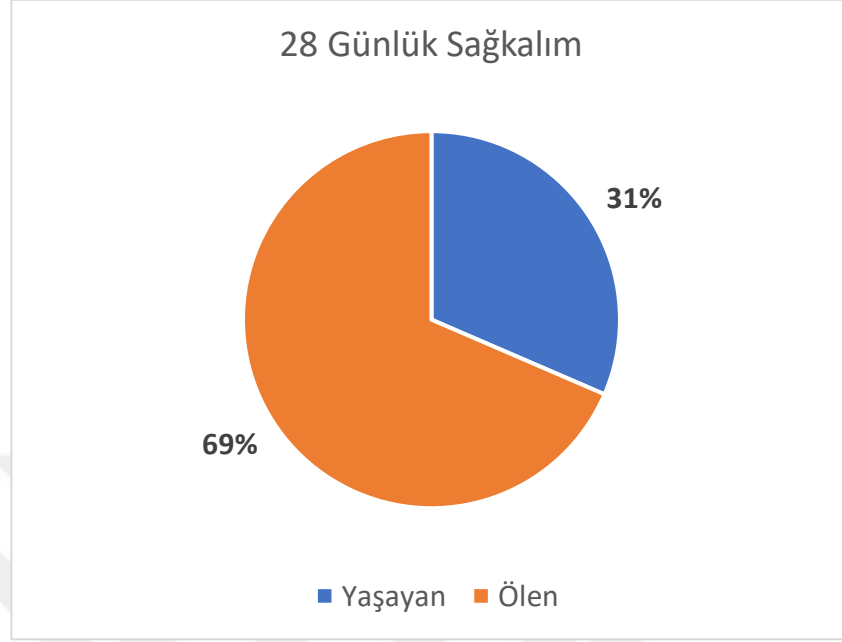
Enfeksiyon Odağı	Frekans	Yüzde
Solunumsal	33	61,1
Kan	11	20,4
Abdominal	6	11,1
Genital-Üriner	4	7,4
Yumuşak Doku	4	7,4
Santral Sinir Sistemi	3	5,6
Bilinmiyor	7	13

Kültür ve laboratuvar test sonuçlarından elde edilen verilere göre en sık etken gram negatif (-) bakteriler (n:33, %61,1) idi. Sonrasında sırasıyla gram (+) bakteriler (n:8, %14,8), mantar kökenli etkenler (n:10, %18,5), ve viral etkenler (n:4, 7,4%) idi. 9 hastada herhangi bir patojen mikroorganizma tespit edilemedi (%16,7). Birden fazla etkenin ürediği hastalar düşünüldüğünde ve etken saptanamayan hastalar çıkarıldığında gram negatif bakteri tespit edilen hastalar %52, gram pozitif bakteri tespit edilen hastalar %12, mantar tespit edilen hastalar %16, virüs tespit edilen hastalar %6 herhangi bir etken tespit edilemeyen hastalar %14'lük kısmı teşkil etmektedir.

Tablo 18. Etken Patojene Göre Hastaların Dağılımı

Etken Patojen	Frekans	Yüzde
Gram Pozitif (+)	8	14,8
Gram Negatif (-)	33	61,1
Mantar	10	18,5
Virüs	4	7,4
Bilinmiyor	7	13

Aşağıdaki grafikte 28 günlük sağkalım ile ilgili dağılım grafiği görülmektedir. (yaşayan 17; %31, Ölen 37; %69)



Şekil 18. 28 Günlük Sağkalım

Aşağıdaki tabloda mortalite durumlarına göre APACHE-II skoru, SOFA skoru, NUTRIC skor, kapiller dolum zamanı, mottling skoru, CRP/albumin, prokalsitonin/albumin, laktat/albumin oranları, 2 ve 6. saatlere ait laktat klirensi ve kardiyak güç indeksinin ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, ölen ve hayatta kalan hastaların APACHE-II skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,259$).

Ölen hastaların SOFA skor ortalaması, yaşayan hastaların SOFA skor ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Ölen hastaların NUTRIC skor ortalaması, yaşayan hastaların NUTRIC skor ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,028$).

Ölen ve hayatta kalan hastaların mottling skor ortalamaları arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p=0,153$).

Ölen ve hayatta kalan hastaların kapiller dolun zamanı ortalamaları arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p=0,184$).

Ölen hastaların idrar çıkış puanlaması yaşayan hastaların idrar çıkış puanlaması ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Yapılan lojistik regresyon analizine göre idrar çıkışı puanlamasındaki her 1 artış durumuna karşılık olarak mortalite riski 0,127 oranında azalmaktadır ($p=0,009$)

Ölen ve hayatta kalan hastaların CRP/albumin oranı ortalamaları arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir. ($p=0,234$)

Ölen ve hayatta kalan hastaların prokalsitonin/albumin oranı ortalamaları arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir. ($p=0,096$)

Ölen ve hayatta kalan hastaların laktat/albumin oranı ortalamaları arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir. ($p=0,129$)

Ölen ve hayatta kalan hastaların 2. ve 6. saat laktat klirensi ortalamaları arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir. ($p=0,551$ ve $p=0,209$)

Ölen ve hayatta kalan hastaların 0. 2. ve 6. saat santral vena kava oksijen saturasyonu ortalamaları arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir. ($p=0,616$, $p=0,577$ ve $p=0,695$)

Ölen ve hayatta kalan hastaların kardiyak güç indeksi puan ortalamaları arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir. ($p=0,662$)

Ölen ve hayatta kalan hastaların CRT skorları arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,184$)

Tablo 19. 28 Günlük Sağ Kalıma Göre Alt Gruplara Ayrılmış Verilerin Tanımlayıcı İstatistikleri

	28 Mortalite	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	p
APACHE-II	Yaşayan	21,94	22	6,118	10	32	0,259
	Ölen	24,73	25	7,351	12	46	
SOFA	Yaşayan	6,53	6	2,267	4	13	<0,001
	Ölen	8,73	8	2,329	4	14	
NUTRIC*	Yaşayan	5,06	5	2,106	1	8	0,028
	Ölen	6,19	6	1,488	3	9	
Mottling Skoru	Yaşayan	3,35	3	1,272	1	6	0,153
	Ölen	3,92	4	1,115	2	6	
İdrar Çıkış Skoru	Yaşayan	4,71	5	0,47	4	5	<0,001
	Ölen	3,32	4	1,454	1	5	
C/A R*	Yaşayan	44,51	44,01	28,31	8,66	102,68	0,234
	Ölen	56,82	61,36	37,41	1,54	155,93	
P/A R	Yaşayan	5,24	0,37	18,71	0,02	77,76	0,096
	Ölen	5,67	0,97	12,63	0,03	57,53	
L/A R	Yaşayan	0,97	0,56	1,1	0,28	4,77	0,129
	Ölen	1,13	0,81	0,96	0	5,38	
L-klirens 2 (%)	Yaşayan	-0,06	0,03	0,32	-0,92	0,26	0,551
	Ölen	-0,09	-0,04	0,28	-0,73	0,32	
L-klirens 6 (%)	Yaşayan	-0,11	0,02	0,49	-1,51	0,32	0,209
	Ölen	-0,3	-0,03	0,97	-5,53	0,76	
ScvO ₂ 0 (%)	Yaşayan	2	2	0,935	1	3	0,616
	Ölen	2,16	2	0,986	1	4	
ScvO ₂ 2 (%)	Yaşayan	2,18	2	0,951	1	4	0,577
	Ölen	2,03	2	0,957	1	4	
ScvO ₂ 6 (%)	Yaşayan	1,94	2	0,827	1	3	0,695
	Ölen	2,08	2	0,954	1	4	
CPI-1 (W/m ²)*	Yaşayan	0,49	0,5	0,14	0,22	0,75	0,662
	Ölen	0,51	0,51	0,16	0,22	0,91	

*Normal dağılım varsayımı sağlanıyor

Tablo 20. 28 Günlük Sağ Kalıma Göre Gruplandırılmış Kapiller Dolum Zamanının Tanımlayıcı İstatistiği

28 Günlük Sağkalım					p
		Yaşayan	Ölen		
CRT	<3	Sayı	12	19	0,184
		%	70,60	51,40	
	≥3	Sayı	5	18	
		%	29,40	48,60	
Toplam	Sayı	17	37	54	
	%	%100,00	%100,00	%100,00	

Tablo 21. Mortaliteye Etkili Olan Faktörlerin Değerlendirilmesinde Lojistik Regresyon Analizi

	p	RK*	%95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
SOFA	0,09	1,707	0,92	3,166
NUTRIC	0,856	0,922	0,383	2,219
İdrar Çıkış Skoru	0,009	0,127	0,027	0,6
APACHE-II	0,756	0,962	0,752	1,23
Mottling Skoru	0,147	2,323	0,745	7,248
C/A R	0,06	1,027	0,999	1,055
P/A R	0,054	0,919	0,843	1,002
L/A R	0,128	0,235	0,036	1,521
CRT (1)	0,395	3,347	0,207	54,117
Sabit	0,33	67		

RK=Risk Katsayısı

Aşağıdaki tabloda PBK öncesi SBRI-1, SVRI-1 ile DSI-1, CI-1, CPI-1, değişkenleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon katsayısı değerleri ve p değerleri yer almaktadır.

SBRI-1 değeri arttıkça SVRI-1 değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktadır ($r=0,656$; $p<0,001$).

SBRI-1 değeri arttıkça DSI-1 değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır ($r=-0,281$; $p=0,04$).

SBRI-1 değeri arttıkça CI-1 değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır ($r=-0,598$; $p<0,001$).

SBRI-1 değeri arttıkça CPI-1 değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır ($r=-0,398$; $p=0,001$).

SVRI-1 değeri arttıkça DSI-1 değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır ($r=-0,526$; $p<0,001$).

SVRI-1 değeri arttıkça CI-1 değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır ($r=-0,868$; $p<0,001$).

SVRI-1 değeri arttıkça CPI-1 değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır ($r=-0,648$; $p<0,001$).

SBRI-1 ve SVRI-1 ile yapılan incelemelerde CI-1 için ilişki düzeyi benzerdir.

SBRI-1 ve SVRI-1 ile yapılan incelemelerde DSI-1, SVI-1, CPI-1 için SVRI-1'in ilişkisi daha güçlüdür.

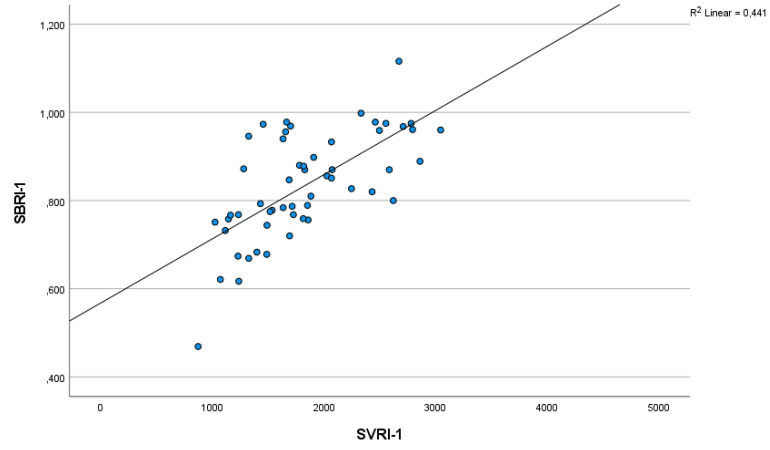
Tablo 22. T0 Anında SBRI, SVRI Parametreleri ile Pearson Korelasyon Analizi

		SBRI-1	SVRI-1	DSI-1	CI-1	CPI-1
SBRI-1	r		0,664	-0,28	-0,6	-0,4
	p		<0,001	0,04	<0,001	0,003
	N		54	54	54	54
SVRI-1	r	0,664		-0,53	-0,87	-0,65
	p	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
	N	54		54	54	54

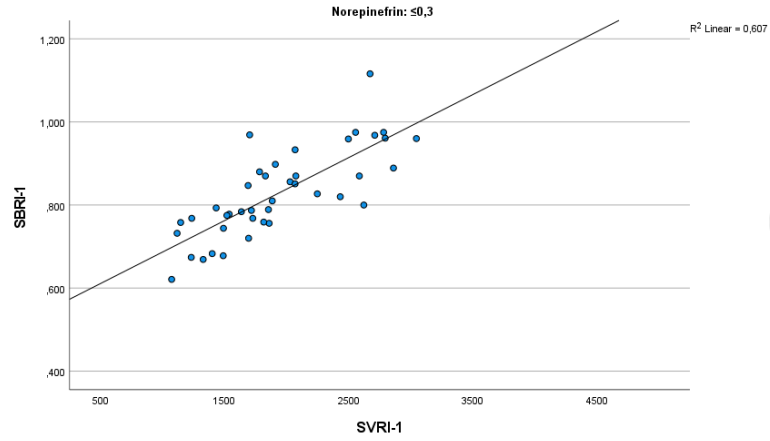
Norepinefrin infüzyonu almakta olan hastaları norepinefrin dozuna göre 0,3 µg/kg/dk'dan fazla ve az alanlar olarak gruplandırılan aşağıdaki tabloya göre düşük dozda norepinefrin infüzyonu alan grupta SBRI-1 için SVRI-1 ($r=0,778$; $p<0,001$), DSI-1 ($r=-0,475$; $p=0,003$), CI-1 ($r=-0,724$; $p<0,001$), CPI-1 ($r=-0,558$; $p<0,001$) parametreleriyle korelasyon değerleri artmıştır. SVRI-1 için CI-1 ($r=-0,888$; $p<0,001$), CPI-1 ($r=-0,661$; $p<0,001$) parametreleriyle korelasyon değerleri artmıştır. SVRI-1 için DSI-1 ($r=-0,516$; $p<0,001$), parametreleriyle korelasyon değerleri azalmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde koreledir.

Tablo 23. T0 Anında SBRI, SVRI Parametrelerinin Norepinefrin Dozuna Göre Alt Gruplara Ayrılması ile Pearson Korelasyon Analizi

Norepinefrin Doz Grubu		SBRI-1	SVRI-1	DSI-1	CI-1	CPI-1	
≤0,3 µg/kg/dk	SBRI-1	r		0,778	-0,48	-0,72	-0,56
		p		<0,001	0,003	<0,001	<0,001
		N		38	38	38	38
	SVRI-1	r	0,778		-0,52	-0,89	-0,66
		p	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
		N	38		38	38	38
>0,3 µg/kg/dk	SBRI-1	r		0,577	0,098	-0,66	-0,45
		p		0,019	0,718	0,005	0,081
		N		16	16	16	16
	SVRI-1	r	0,577		-0,59	-0,88	-0,66
		p	0,019		0,017	<0,001	0,005
		N	16		16	16	16



Şekil 19. T0 Anında SBRI ve SVRI Saçılım Grafiği



Şekil 20. T0 Anında Düşük Doz Norepinefrin Grubuna Ait SBRI ve SVRI Saçılım Grafiği

Aşağıdaki tabloda PBK sonrası SBRI-2, SVRI-2 ile DSI-2, CI-2, CPI-2, değişkenleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon katsayısı değerleri ve p değerleri yer almaktadır.

SBRI-2 değeri arttıkça SVRI-2 değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktadır ($r=0,632$; $p<0,001$).

SBRI-2 değeri arttıkça DSI-2 değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede

azalmaktadır ($r=-0,413$; $p=0,002$).

SBRI-2 değeri arttıkça CI-2 değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır ($r=-0,427$; $p=0,001$).

SBRI-2 değeri ile CPI-2 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,338$).

SVRI-2 değeri arttıkça DSI-2 değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır ($r=-0,670$; $p<0,001$).

SVRI-2 değeri arttıkça CI-2 değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır ($r=-0,811$; $p<0,001$).

SVRI-2 değeri arttıkça CPI-2 değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır ($r=-0,468$; $p<0,001$).

SBRI-2 ve SVRI-2 ile yapılan incelemelerde DSI-2, CI-2, için SVRI-2'nin ilişkisi daha güçlüdür.

Tablo 24. T1 Anında SBRI, SVRI Parametreleri ile Pearson Korelasyon Analizi

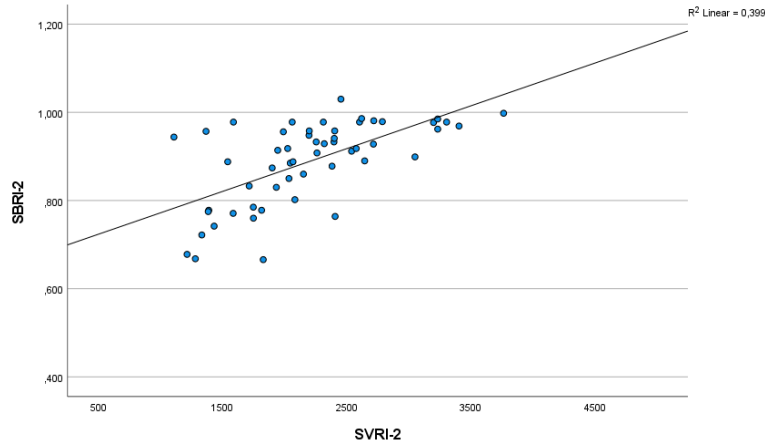
		SBRI-2	SVRI-2	DSI-2	CI-2	CPI-2
SBRI-2	r		0,632	-0,41	-0,43	-0,13
	p		<0,001	0,002	0,001	0,338
	N		54	54	54	54
SVRI-2	r	0,632		-0,67	-0,81	-0,47
	p	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
	N	54		54	54	54

Norepinefrin infüzyonu almakta olan hastaları norepinefrin dozuna göre 0,3 µg/kg/dk'dan fazla ve az alanlar olarak gruplandırdığımızda düşük dozda norepinefrin infüzyonu alan grupta SBRI-2 için SVRI-2 ($r=0,785$; $p<0,001$), DSI-2 ($r=-0,506$; $p=0,001$), CI-2 ($r=-0,706$; $p<0,001$) parametreleriyle korelasyon değerleri artmıştır. SBRI-2 için CPI-2 ($r=-0,378$; $p=0,019$) parametreleriyle korelasyon değerleri artarak istatistiksel olarak anlamlı hale gelmiştir. SVRI-2 için CI-2 ($r=-0,841$; $p<0,001$), CPI-

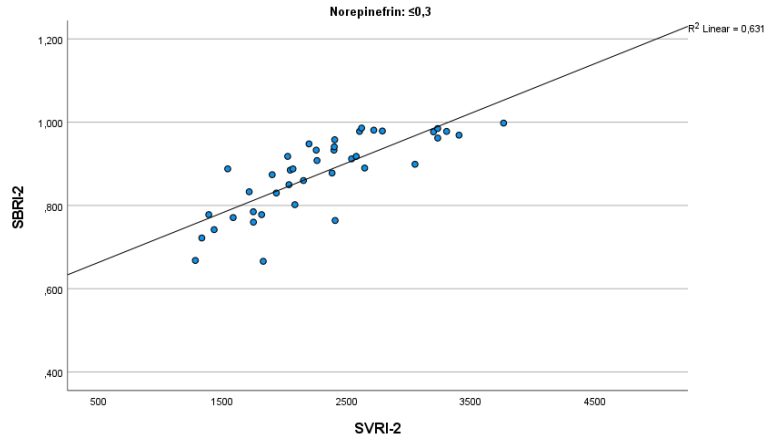
2 ($r=-0,474$; $p=0,003$) parametreleriyle korelasyon değerleri artmıştır. SVRI-2 için DSI-2 ($r=-0,628$; $p<0,001$), parametreleriyle korelasyon değerleri azalmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde koreledir.

Tablo 25. T1 Anında SBRI, SVRI Parametrelerinin Norepinefrin Dozuna Göre Alt Gruplara Ayrılması ile Pearson Korelasyon Analizi

Norepinefrin Doz Grubu			SBRI-2	SVRI-2	DSI-2	CI-2	CPI-2
$\leq 0,3$ $\mu\text{g/kg/dk}$	SBRI-2	r		0,785	-0,51	-0,71	-0,38
		p		<0,001	0,001	<0,001	0,019
		N		38	38	38	38
	SVRI-2	r	0,785		-0,63	-0,84	-0,47
		p	<0,001		<0,001	<0,001	0,003
		N	38		38	38	38
$>0,3$ $\mu\text{g/kg/dk}$	SBRI-2	r		0,493	-0,27	-0,27	0,039
		p		0,052	0,311	0,32	0,886
		N		16	16	16	16
	SVRI-2	r	0,493		-0,79	-0,79	-0,41
		p	0,052		<0,001	<0,001	0,112
		N	16		16	16	16



Şekil 21. T1 Anında SBRI ve SVRI Saçılım Grafiği



Şekil 22. T1 Anında Düşük Doz Norepinefrin Grubuna Ait SBRI ve SVRI Saçılım Grafiği

SBRI ve SVRI için PBK ile sıvı yükleme testi için ortalamaları, ilk periyottan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (ikisi için de $p < 0,001$).

Tablo 26. Bağımlı Örneklem t-Testi ile SBRI ve SVRI Değerlendirmesi

	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	%95 Güven Aralığı		df	p
				Alt Sınır	Üst Sınır		
SBRI-1 - SBRI-2	-0,053	0,084	0,0115	-0,077	-0,03	53	<0,001
SVRI-1 - SVRI-2	-363,32	469,808	63,933	-491,559	-235,093	53	<0,001

Aşağıdaki tabloda tüm zamanlardaki SBRI ve SVRI değişkenleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon katsayısı değerleri ve p değerleri yer almaktadır. Ayrıca değişkenlerin norepinefrin dozuna göre $3 \mu\text{g/kg/dk}$ 'dan fazla ve az alanlar olarak gruplandırıldığında elde edilen korelasyon katsayısı değerleri ve p değerleri yer almaktadır.

SBRI değeri arttıkça SVRI değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktadır ($r=0,664$; $p < 0,001$). Yüksek doz norepinefrin alan grupta SBRI ile SVRI arasındaki ilişki değişmezken ($r=0,657$; $p < 0,001$), düşük doz norepinefrin alan grupta SBRI ile SVRI arasındaki ilişki önemli ölçüde artmaktadır ($r=0,828$; $p < 0,001$).

SBRI değeri arttıkça DSI değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır

($r=-0,380$; $p<0,001$). Düşük doz norepinefrin alan grupta SBRI ile DSI arasındaki ilişki önemli ölçüde artmaktadır ($r=-,0526$; $p<0,001$).

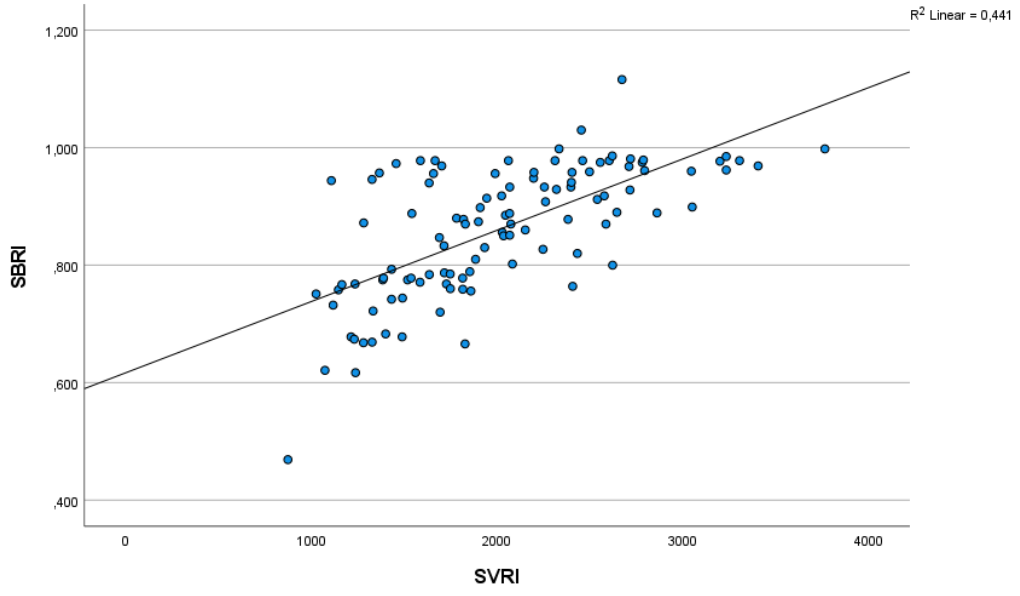
SVRI değeri arttıkça DSI değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır ($r=-0,629$; $p<0,001$). Norepinefrin dozu düşük olan grupta aradaki ilişki değişmemekte ($r=-0,626$; $p<0,001$), norepinefrin dozu yüksek olan grupta aradaki ilişki azalmaktadır ($r=-0,536$; $p=0,005$).

Tablo 27. Tüm Zamanlarda SBRI, SVRI, DSI Arasındaki İlişki

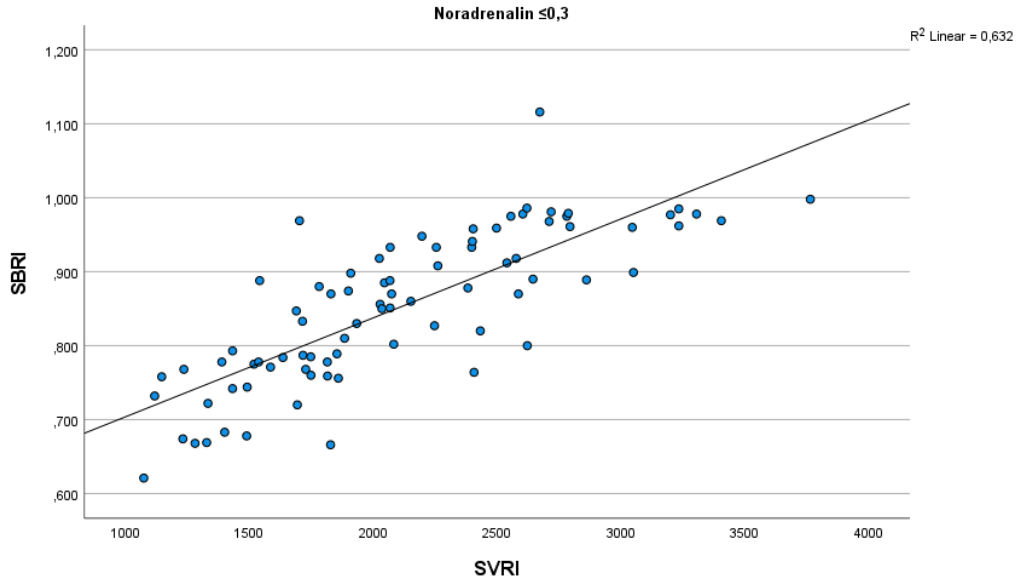
		SVRI	DSI
SBRI	r	0,664	-0,380
	p	<0,001	<0,001
	N	108	108
SVRI	r		-0,629
	p		<0,001
	N		108

Tablo 28. Norepinefrin Dozuna Göre Tüm Zamanlarda SBRI, SVRI, DSI Arasındaki İlişki

Norepinefrin Doz Grubu		SVRI	DSI
SBRI	r	0,828	-0,526
	p	<0,001	<0,001
	N	82	82
SVRI	r		-0,626
	p		<0,001
	N		82
SBRI	r	,657	-0,265
	p	<0,001	0,190
	N	26	26
SVRI	r		-0,536
	p		0,005
	N		26



Şekil 23. Tüm Zamanlarda SBRI ve SVRI Arasındaki İlişkiyi Gösteren Saçılım Grafiği

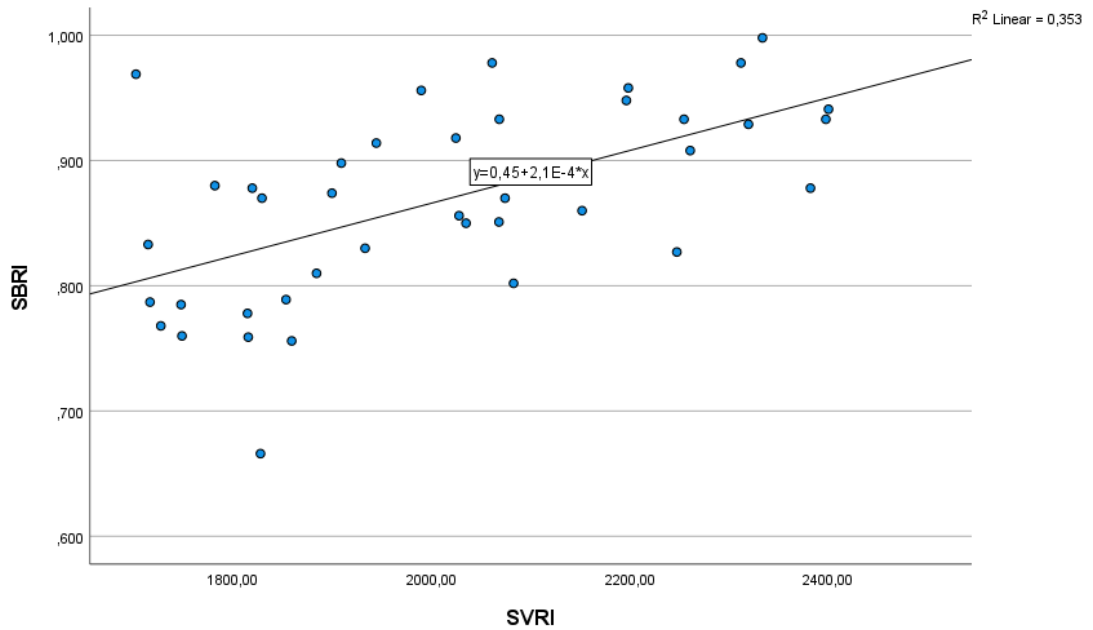


Şekil 24. Düşük Doz Norepinefrin Grubunda Tüm Zamanlarda SBRI ve SVRI Arasındaki İlişkiyi Gösteren Saçılım Grafiği

T0 ve T1 anında ölçülen SBRI ve SVRI parametreleri incelendiğinde SVRI üst ve alt sınırı olan 2400 ve 1700 dyn*sn*cm⁻⁵*m² değerleri için SBRI karşılığı sırasıyla 0,952 ve 0,788 olarak bulunmuştur (Y=0,441+0,000213X; p<0,001).

Tablo 29. SBRI ve SVRI Sonuçlarıyla Doğrusal Regresyon Analizi

Model	Beta	Standart Hata	t	p	%95,0 Güven Aralığı		
					Alt Sınır	Üst Sınır	
SVRI	(Sabit)	0,441	0,096	4,59	<0,001	0,247	0,635
	X	0,00213	4,8E-05	4,46	<0,001	0,00012	0,00031
Y=0,441+0,000213X							

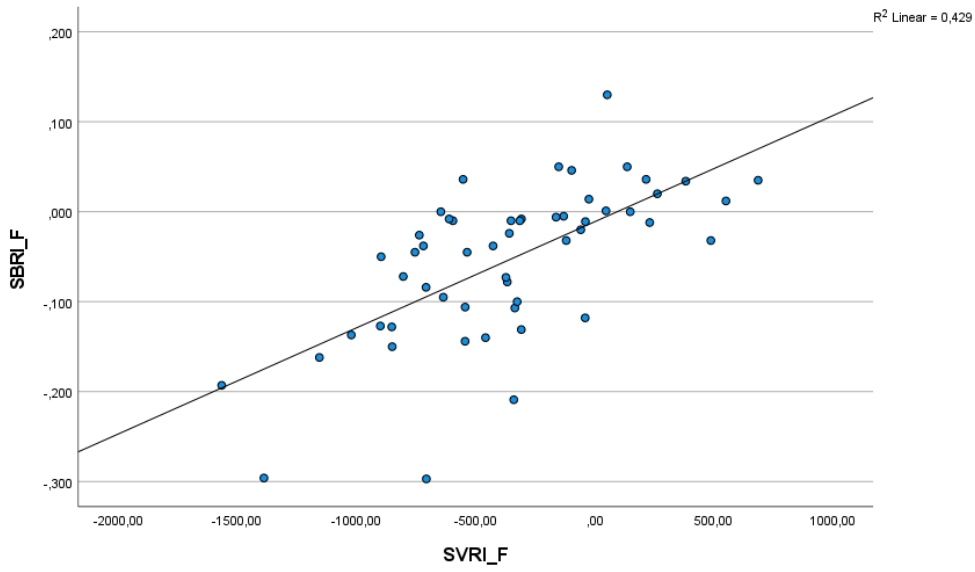


Şekil 25. Tüm Zamanlar İçin SVRI (Bağımsız Değişken) ile SBRI (Bağımlı Değişken) Arasındaki İlişkiyi Gösteren Saçılım Grafiği

Aşağıdaki tabloda PBK testi öncesi ve sonrası SBRI-1 ve SBRI-2 değerlerinin farkı (SBRI-F) ile SVRI-1 ve SVRI-2 değerlerinin farkı (SVRI-F) arasındaki ilişkilerin incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon katsayısı değerleri ve p değerleri yer almaktadır. SBRI-F ile SVRI-F arasında istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon mevcuttur (r=0,67 p<0,001)

Tablo 30. SBRI ve SVRI değerlerinin T0 ve T1 Anındaki Farkının Analizi

		SBRI-F	SVRI-F
SBRI-F	r	1	0,67
	p	.	<0,001
	N	54	54
SVRI-F	r	0,67	1
	p	<0,001	.
	N	54	54



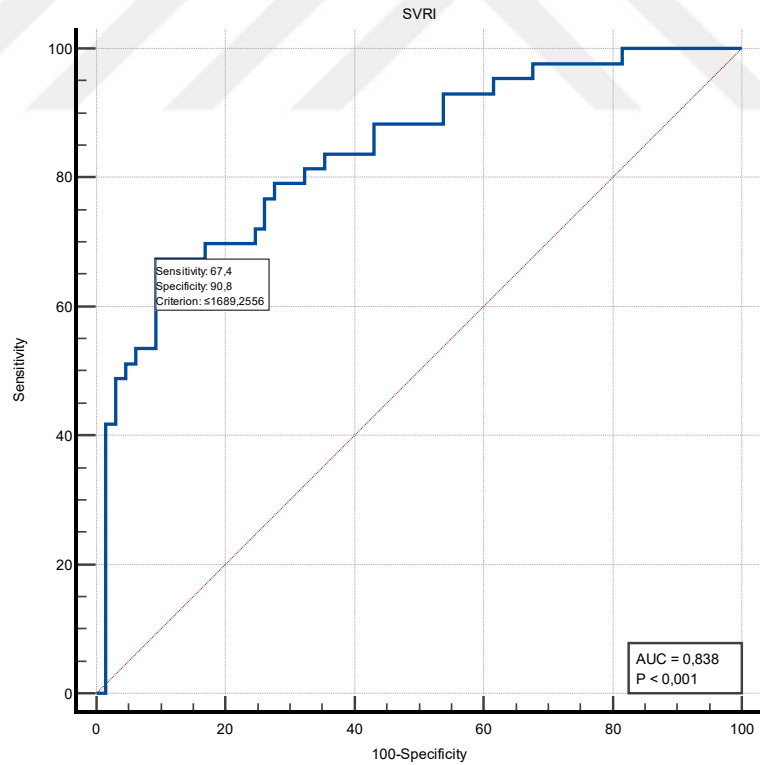
Şekil 26. SBRI ve SVRI Değerlerinin T0 ve T1 Arasındaki Farkının Saçılım Grafiği

Aşağıdaki tabloda SVRI'nın 1700'ün altında ve üstünde olan değerlerinin DSI'nin 2'nin altında ve üstünde olan değerleri ile yapılan ki-kare analizi mevcuttur. Tabloya göre SVRI'nın ≤ 1700 olduğu değerlerde DSI'nin < 2 olduğu değerlerin %10,8'i, ≥ 2 olduğu değerlerin %67,4'ü mevcuttur. SVRI'nın $> 1700 \text{ dyn*sn*cm}^{-5}\text{*m}^2$ olduğu değerlerde DSI'nin < 2 olduğu değerlerin %89,2'si, ≥ 2 olduğu değerlerin %32,6'sı mevcuttur.

Tablo 31. SVRI ve DSI'nin Ki-Kare Analizi

		Değer	df	p	
Pearson Ki Kare		37,404	1	<0,001	
		SVRI		Toplam	
		<1700	≥1700		
DSI	<2	Sayı	7	58	65
		DSI %	10,8	89,2	100,0
		SVRI %	19,4	80,6	60,2
	≥2	Sayı	29	14	43
		DSI %	67,4	32,6	100,0
		SVRI %	80,6	19,4	39,8
Toplam		Sayı	36	72	108
		DSI %	33,3	66,7	100,0

Aşağıdaki grafikte DSI'nin 2'nin üstünde ve altında olmasına göre sınıflandırılmış sonuçlarına göre yapılan SVRI eğri altında kalan analizine (AUC=0,838, p<0,001) göre olup DSI'nin ≥2 olduğu durumlarda SVRI ≤1689,25 dyn*sn*cm⁻⁵*m² olarak bulunmuştur. (Duyarlılık: 78,95, Özgüllük 71,43)

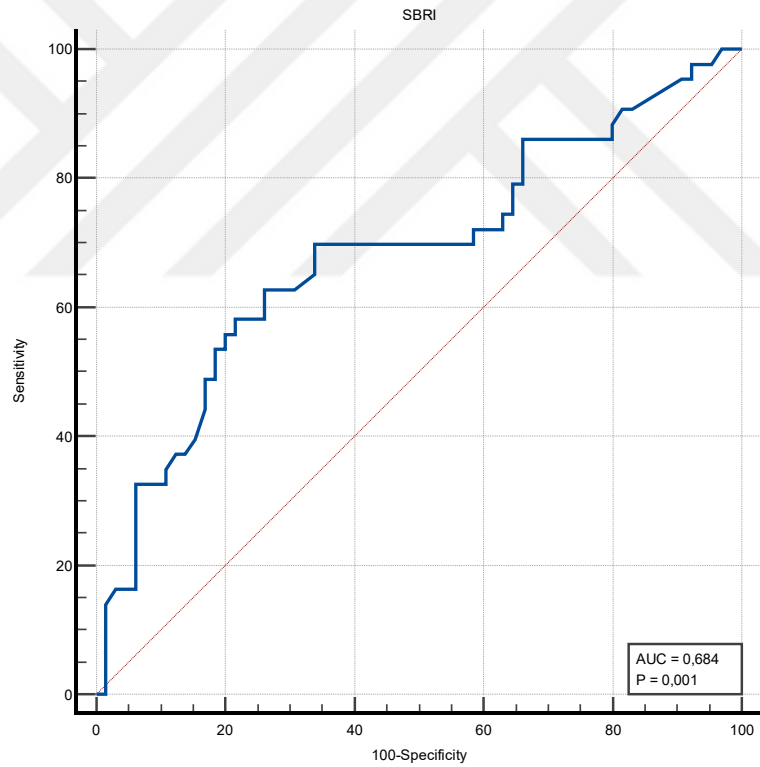


Şekil 27. (DSI ≥2, <2) SVRI Eğri Altında Kalan Alan Grafiği

Tablo 32. DSI'ne Göre SVRI AUC Analizi

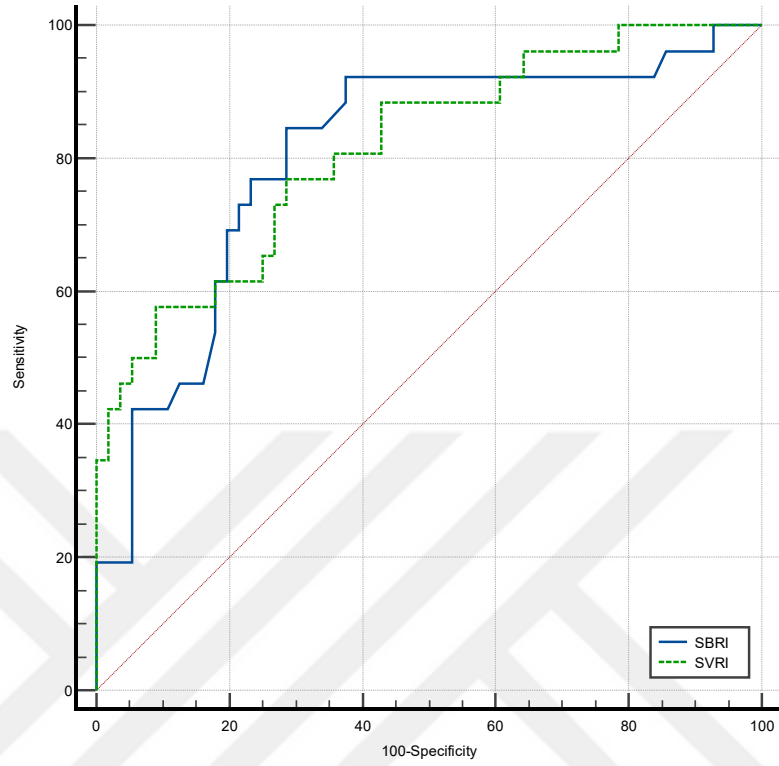
AUC	0,838
Standart Hata	0,0397
%95 Güven Aralığı	0,755 ila 0,902
P (Alan=0.5)	<0,0001
Youden indeks J	0,5821
%95 Güven Aralığı	0,4026 ila 0,7059
İlişki Kriteri	$\leq 1689,25$
%95 Güven Aralığı	$\leq 1657,43$ ila $\leq 2333,57$
Duyarlılık	67,44
Özgüllük	90,77

Aşağıdaki grafikte DSI'nin 2'nin üstünde ve altında olmasına göre sınıflandırılmış sonuçlarına göre yapılan SBRI eğri altında kalan analizi (AUC=0,684, $p < 0,001$) görülmektedir.



Şekil 28. (DSI ≥ 2 , < 2) SBRI Eğri Altında Kalan Alan Grafiği

Aşağıdaki grafikte düşük doz norepinefrin alan grupta DSI'nin 2'nin üstünde ve altında olmasına göre sınıflandırılmış sonuçlarına göre yapılan SVRI ve SBRI eğrileri görülmektedir.



Şekil 29. Norepinefrin $\leq 0,3$ Olan Hastalarda ($DSI \geq 2, < 2$) SVRI ve SBRI AUC Grafiği

Tablo 33. Norepinefrin $\leq 0,3$ Olan Hastalarda ($DSI \geq 2, < 2$) SVRI ve SBRI AUC Karşılaştırma

Sınıflandırma Ölçütü DSI $\geq 2, < 2$	AUC	SE	%95 Güven Aralığı
SBRI	0,806	0,0546	0,703 ila 0,885
SVRI	0,815	0,0517	0,714 ila 0,892
SBRI ~ SVRI			
AUC Arası Fark		0,00962	
Standart Hata		0,0349	
%95 Güven Aralığı		-0,0587 ila 0,0780	
p		0,7828	

Aşağıdaki tabloda PBK testi ile ölçülen ▲SVI değeri ile PBK öncesi ve sonrası SBRI, OAB, PP, PVI ve TFC parametrelerinin değişim oranları ve T0 anındaki PP, SVV, PVI değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi sonucu elde edilen korelasyon katsayısı değerleri ve p değerleri yer almaktadır.

▲SVI değeri arttıkça ▲SBRI değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır ($r=-0,47$; $p<0,001$).

▲SVI ile ▲OAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,095$).

▲SVI değeri arttıkça ▲PP değeri de istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktadır ($r=0,351$; $p=0,009$).

▲SVI ile ▲PVI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,914$).

▲SVI ile ▲TFC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,095$).

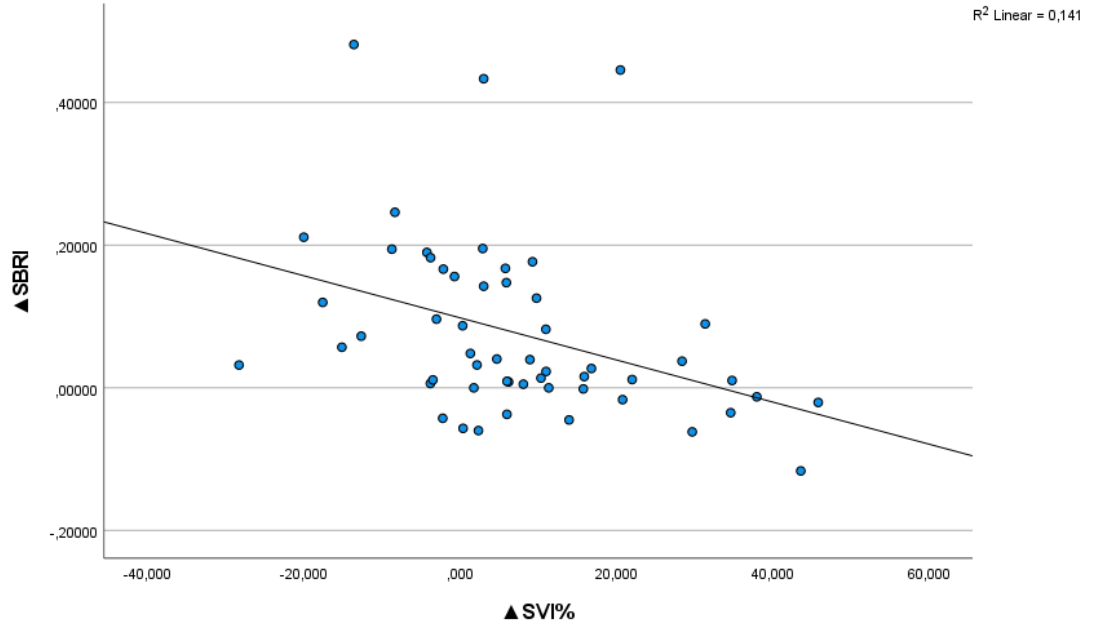
▲SVI ile PP-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,095$).

▲SVI ile SVV-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,095$).

▲SVI ile PVI-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,095$).

Tablo 34. T0 ve T1 Anında Ölçülen Sonuçların Yüzdelerle Değişimlerinin Analizi

		▲SBRI	▲OAB	▲PP	▲PVI	▲TFC	PP-1	SVV-1	PVI-1
▲SVI%	r	-,470**	0,230	,351**	0,015	0,079	0,042	0,217	0,003
	p	<0,001	0,095	0,009	0,914	0,569	0,761	0,116	0,986
	N	54	54	54	51	54	54	54	51

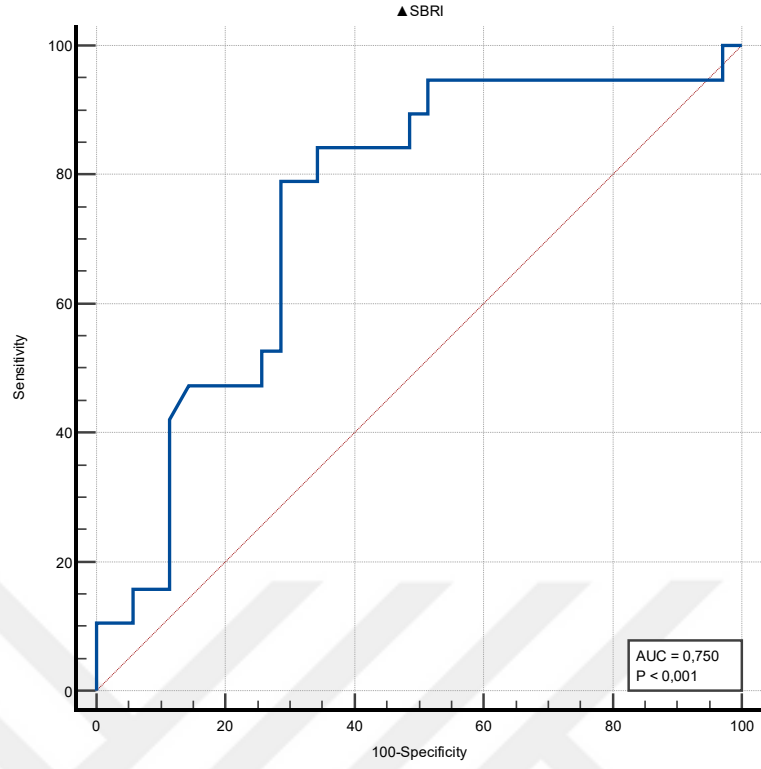


Şekil 30. ▲SVI ve ▲SBRI Verilerinin Saçılım Grafiği

▲SVI'nin sıvı yanıtlılığına göre sınıflandırılmış sonuçlarına (FR) göre yapılan eğri altında kalan analizine göre ▲SBRI AUC=0,75 ($p<0,001$) olup T0 ile T1 arasında %2,7 üzerinde SBRI azalması sıvı yanıtlılığı ile uyumlu bulunmuştur. (Duyarlılık: 78,95, Özgüllük: 71,43)

Tablo 35. ▲SBRI Değerlerinin Eğri Altında Kalan Alan Analizi

AUC	0,75
Standart Hata	0,0708
%95 Güven Aralığı	0,613 ila 0,858
P (Alan=0.5)	0,0004
Youden indeks J	0,5038
%95 Güven Aralığı	0,2477 ila 0,6662
İlişki Kriteri	$\leq 0,027111575$
%95 Güven Aralığı	$\leq -0,019040503$ ila $\leq 0,089655172$
Duyarlılık	78,95
Özgüllük	71,43



Şekil 31. ▲SBRI Sıvı Yanıtlılığına Göre Eğri Altında Kalan Alan Grafiği

5. TARTIŞMA

Mekanik ventilatör desteği almakta olan septik şok hastalarındaki prospektif gözlemsel çalışmamızda, Doppler SBRI ve biyoreaktans aracılığıyla ölçülen SVRI arasında güçlü bir korelasyon olduğunu gösterdik. Biyoreaktans yöntemi, toraks boyunca küçük elektrik akımları gönderir. Uygulanan elektrik akımı ile toraks üzerindeki voltaj arasındaki zaman gecikmesini veya faz kaymasını ölçerek çalışır [101]. Bu faz kaymaları toraks içindeki kan hacim değişimi ile ilişkilidir. Biyo-empedans yönteminin gelişmiş formu olarak kabul edilen biyoreaktans teknolojisi, artefaktlara ve hastanın hareketlerine daha az duyarlıdır [102]. Bu sayede, ölçümler daha güvenilir hale gelir ve sonuçlar daha sağlam bir temele dayanır.

Şok, yaşamı tehdit eden ve dokulara yetersiz oksijen sunumu sonucu ortaya çıkan bir durumdur [103]. Septik şok, YBÜ'de en sık görülen şok nedenlerinden biridir [104]. Güncel kılavuzlar septik hastaların yönetimi için mükemmel rehberlik sağlasa da, farklı durumlar için kişiselleştirilmiş tedaviye ihtiyaç vardır [105]. Ayrıca, şokun tedavisi sırasında farklı yaklaşımlar gerektiren fazları vardır [104]. Standart tedavinin aksine kişiye özel şok yönetiminin temel prensibi ölçmek, yorumlamak, uygulamak, etkilerini değerlendirmek ve tedaviyi buna göre yönlendirmektir. Şokun tanınması ve tanımlanması evresinde, ilk tedavi doku perfüzyonunu yaşamla uyumlu tutmaya yöneliktir. Bu aşamada hemodinamik izlem çok basittir. Tedavi ise sıvı ve vazopressörler ile sınırlıdır. Doku perfüzyonunu belirlemek için klinik değerlendirme çok önemlidir. Kan basıncı ölçümü, deri beneklenmesi ve kapiller geri dönüş zamanı resüsitasyonun seyri açısından bize bilgi verir. Kapiller geri dönüş zamanı ve deri beneklenme skorundaki değişiklikler, sonuç ile korelasyon gösterdiğinden ve terapötik müdahalelere hızla yanıt verdiği için kullanılabilir [106, 107].

Bazı hastalar sadece sıvı resüsitasyonuna yanıt verirken, diğerleri vazopressör desteğe ihtiyaç duyarlar. SSC kılavuzları ortalama arter basıncının korunmasını ($OAB \geq 65$ mmHg) önermesine karşın, zamanlamayı göstermez veya vazopressörlere karşı

sıvıların önceliklendirilmesi konusunda rehberlik etmez. Hipotansiyonun düzeltilmesinin geciktirilmesi kötü prognoz ile ilişkilidir, bu nedenle şiddetli hipotansiyonu olan hastalarda sıvı resüsitasyonunun etkilerini beklemeden vazopressörleri erken başlamak gerekebilir [108]. Ayrıca norepinefrin ön yük artırarak sıvı ihtiyacını azaltabilir [109]. Yapılan gözlemsel bir çalışmada, erken norepinefrin başlamanın daha düşük pozitif sıvı dengesi ve 28 günlük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [110]. Ciddi hipotansiyonu olan septik şok hastalarında sıvı tedavisi ile erken vazopressör başlanması mantıklı görülsede de ortalama arter basıncı için kesin bir sınır verilmemektedir.

Rölatif ve mutlak hipovoleminin yanı sıra, azalmış vasküler tonus, septik şokun hipotansiyona neden olan en önemli özelliklerindedir [111]. Bununla birlikte, vasküler tonus depresyonunun şiddeti, hastadan hastaya değişkenlik gösterir ve ilk tercih edilen vazopressör olan norepinefrinin başlanması için uygun zamanlama net olarak belirlenmemiştir [111]. On yıllar boyunca septik şok tedavisinde ilk olarak sıvı resüsitasyonu yapılmış ve sıvı tedavisine cevap alınmadığı noktada vazopressör tedaviye başlanmıştır. Septik şokun patofizyolojik mekanizmalarını referans alırsak, vasküler tonustaki azalma nedeniyle oluşan hipotansiyonu sadece sıvı resüsitasyonu ile düzeltmek olası değildir. Son zamanlardaki yayınlar, mortalite için bağımsız bir risk faktörü olan derin hipotansiyonun önlenmesinde vazopressör tedaviye erken başlanmasını önerirler [112]. Ayrıca, norepinefrine erken başlamanın, septik şokta sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [113].

2004'de yayınlanan ilk SSC kılavuzundan önce yapılan çalışmalar çoğunluğu, norepinefrinin CO'yu artırmadığını bildirmişlerdir [113]. Ancak, resüsitasyonun ilk aşamasında uygulanan yüksek miktardaki sıvı nedeniyle, vazopressör tedaviden önceki ortalama CO değerinin yüksek olması dikkat çekicidir [113]. Yeni yayınlar hipovolemi tamamen düzeltilmese bile erken norepinefrin başlanmasını önermektedir [114] ve yapılan çalışmalarda norepinefrinin, CO'da önemli artışa neden olduğu gösterilmiştir [115]. Ciddi hipotansif 105 septik şok hastasını kapsayan çalışmada, yeterli perfüzyon basıncına ulaşmak için erken norepinefrin başlanmasının, atım hacmini ve CO'yu arttırdığı gösterilmiştir [116]. Norepinefrin başlama kararı düşük arteriyel tonusu bir belirteci olarak kabul edilen diyastolik arter basıncına göre

verilmiştir. Ön yük bağımlı septik şok hastalarında yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır [116]. Tüm bu sonuçlar bize, ön yük bağımlı sepsis hastalarında norepinefrinin α_1 -adrenerjik aracılı etkileriyle kardiyak ön yükü ve sistemik venöz dönüşü artırabileceğini göstermiştir. Kardiyak cerrahi ve sepsis hastalarında yapılan çalışmalarda norepinefrinin ortalama dolum basıncını artırdığı gösterilmiştir, bunu venöz kanı stressiz kan hacminden stresli kan hacmine yeniden dağıtarak yaptığı öne sürülmüştür [109, 117]. Stres altında olmayan, kan hacmi fazla olan ve aşırı sıvı uygulaması ile artmaya devam eden sepsis hastalarında bu hemodinamik etki özellikle önemlidir.

Septik şok hastalarında pozitif kümülatif sıvı dengesi, mortalite açısından bağımsız bir risk faktörüdür [30]. Sepsis ve septik şok geçiren 23513 hastadan oluşan geniş kohortun analizi, ilk gün 5 litreden fazla sıvı verilenlerde ölüm riskinin ciddi şekilde arttığını göstermiştir [118]. Bu nedenle, vazopressörlere erken başlanarak resüsitasyonun ilk aşamasında sıvı uygulamasını kısıtlamak mantıklı olabilir. Septik şok hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada ise resüsitasyonun ilk 2 saati içinde norepinefrin başlanan hastalara daha geç başlanana göre daha az sıvı verildiği gösterilmiştir [113]. Bununla birlikte, vazomotor tonustaki azalmaya karşı koymak için erken başlanan vazopressör tedavi, sıvı infüzyonunun kesilmesi anlamına gelmez. Sıvı kısıtlayıcı bir strateji kısa vadede faydalı etkiler gösterse de uzun vadede zararlı sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle katı bir strateji uygulamamak gerekir. [62, 119]. Tüm sonuçları birlikte ele alırsak, septik şok sırasında sıvı yönetimi ön yük yanıtılığını değerlendirerek bireyselleştirilmesi gerekmektedir. Ön yük yanıtılı hastalarda liberal sıvı tedavisi uygulanırken, ön yük yanıtısız hastalarda konservatif sıvı stratejisi uygulanmalıdır.

Norepinefrine ihtiyacı olan hastaları belirlemenin en basit yolu, özellikle taşikardik hastalarda, vasküler tonusunun bir göstergesi olan diyastolik arteriyel basınca bakmaktır. Uzun süreli hipotansiyondan kaçınmak için, düşük arteriyel diyastolik basınç bize vazopressör tedaviye erken başlanmayı düşündürmelidir. PPV/SVV oranı olarak tanımlanan dinamik elastans (Eady) adı verilen bir başka potansiyel belirteç, ön yük bağımlı hastaları ve böylece ne zaman norepinefrin başlayacağımızı belirlemek için önerilmiştir [120]. Bununla birlikte, bu belirteç PPV ve SVV'nin hesaplanmasını

gerektirir ki bu da klinik uygulamada pek gerçekçi değildir. Vazodilatör şokta SVR azalır. Bu nedenle, septik şok sırasında SVRI ölçülmesi, sıvı resüsitasyonu ve vazopressör ajanların dozlarını ayarlanmasında bize rehberlik edebilir [121].

Yatak başı ultrason, kolay uygulanabilir olması nedeniyle dinamik inceleme sürelerini kısaltabilir. Ayrıca, pahalı elektrot veya kateter sistemi gereksinimi olmadığı için ucuz bir tanı aracıdır. Özellikle septik hastalarda kateter enfeksiyonları ve perfüzyonla ilgili komplikasyon riskini azaltabilir. Doppler ultrasonografi ile kan akışının izlenmesine dayalı teknoloji, çeşitli hastalıkların hem morfolojik analizini hem de fonksiyonel değerlendirmesini mümkün kılmıştır. RI, yalnızca kan akış hızının mutlak değerini göstermekle kalmayıp aynı zamanda Doppler dalga formlarındaki değişiklikleri de yansıtan bir parametredir [19]. Yapılan çalışmalarda genellikle RI ile hedef organa giden kan akışını değerlendirilmiştir. Sepsis hastalarında yapılan prospektif kohort çalışmada, sepsise bağlı akut böbrek hasarının tahmininde renal RI ve CVP kombinasyonu değerli olduğu gösterilmiştir [122]. Yüksek serebrovasküler RI'nın özellikle çok yaşlılarda bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. [123]. Bununla birlikte, RI hemodinamik parametrelerle de ilişkilidir [124].

Doppler yöntemiyle elde edilen dalga formları, ultrason ışını ile kan akış yönü arasındaki açıdan etkilendiğinden, kan akışının Doppler analizinde geliş açısı kritik öneme sahiptir ve hatayı %20'nin altına düşürmek için 60°'den daha küçük bir açı gereklidir [19]. SB, başparmağın tabanında yer alan çöküntü bölgesini ifade eder. Bu bölgeden geçen arter, radyal arterin dorsal dalı ile derin palmar arkı birbirine bağlar ve vücut yüzeyine dik olarak uzanır. Bu nedenle, Doppler ışınının çok küçük bir geliş açısı elde edilir ve bu da SB'yi kan akışının Doppler analizi için ideal hale getirir [19]. SB kan akımı monitörizasyonunun, koroner arter baypas greftleme için alınmadan önce hem radyal hem de ulnar arterlerin açıklığını incelemek için yararlı olduğunu ve Allen testine güvenilir bir alternatif olarak klinikte uygulanabileceğini öne sürülmüştür [125]. Kardiyak cerrahi sonrası 15 hastayı kapsayan çalışmada, SBRI'nın periferik

vasküler direncin bir göstergesi olarak periferik dolaşım bozukluğunun değerlendirilmesinde etkili olabileceğini gösterilmiştir [19].

Çalışmayı gözlemsel olarak planlamış olmamızın temelinde hastanın takip ve tedavisini yapan hekimden ayrı bir gözün mevcut durumu yanlılık olmadan değerlendirebilmesini sağlayarak olası yanlı sonuçları azaltmak amacı yer almaktadır. Böylece hazırdaki verilerden etkilenmeden daha objektif ikinci bir göz olarak değerlendirme imkânı bulmuş olduk. Hasta faydasını gözeterek ölçümlerimizin tamamlandığı süreyi takiben, verilerimizi hastanın takibini yapan ekiple paylaştık. Ancak uygun görülen yeni tedavi düzenine müdahil olmadık.

Çalışmamızın sonuçlarına göre SBRI ölçümleri ile SVRI, DSI ve sıvı yanıtıllığı hakkında fikir sahibi olmak mümkündür. Bude ve ekibinin çalışmasında bahsedildiği gibi RI'nin sadece direnç ölçümü değil vasküler kompliyans parametreleriyle de ilişkili olduğunu düşünüyoruz [100].

Çalışmamızda, daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde, tüm zamanlarda SBRI ve SVRI ile iyi korelasyon göstermiştir ($r=0,672$; $p<0,001$). Sepsis patofizyolojisi endotel hasarı ve periferik resistif damarların vazodilatasyonunu içerir, ancak vazodilatasyon tüm vücuttaki doku yataklarında eşit olmayabilir [11, 126, 127]. Bu nedenle, septik hastalarda vasküler RI tek pozisyonda ölçmek SVRI'yı tam olarak yansıtmayabilir. Tüm septik şok hastalarına iki farklı pozisyonda ölçümlerimizi yaptık ve SBRI ile SVRI arasında iyi bir korelasyon olduğunu gösterdik ($r=0,664$; $r=0,632$; $p>0,001$).

Lee ve ekibinin çalışmasında RI ve SVRI arasında bulunan korelasyon gösterilmiştir [124]. Biz de onların çalışmasında benzer şekilde SBRI ve SVRI arasında korelasyon gösterdik. Her hastaya ait verinin eşit oranda katılması, tüm hastaların mekanik ventilasyon ve vazopressör desteği alıyor olması, arteriyel girişim yapılmış olan hastaların çalışma dışı bırakılmış olması çalışmamızın standardizasyonu açısından kıymetlidir. Çalışmamızda SVRI üst ve alt sınırına (2400 ve 1700 dyne/sn/m²/cm⁵) denk gelen SBRI değerleri 0,952 ve 0,788 olarak hesaplanmıştır.

DSI ile biyoreaktans ile ölçülen SVRI arasında korelasyon olduğunu gördük ($r=-0,629$; $p<0,001$). Bu da bize sepsis hastalarında DSI'nin de SBRI gibi vazopressör ihtiyacını öngörmede yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Ospina-Tascón ve ekibinin çalışmasında DSI; yeni bir mortalite belirteci değil bilakis yepyeni bir yol gösterici olarak değerlendirilmişti [57]. Çalışmamızda düşük doz norepinefrin alan grupta DSI ile SBRI arasındaki ilişki ($r=-0,380$; $p<0,001$) artarken ($r=-,0526$; $p<0,001$) DSI ile SVRI arasındaki ilişki ($r=-0,626$; $p<0,001$) değişmemektedir. Bu durum DSI ile yüksek korelasyonu olan SBRI'nın vasküler kompliyansın bir göstergesi gibi görünmektedir.

Çalışmamızda SBRI ile arteriyel laktat seviyesi ve PVI gibi doku perfüzyon değişkenleri arasında bir ilişki saptamamıştır. Bu bulgu, Wang ve arkadaşlarının SBRI'nın doku perfüzyon parametreleriyle iyi korelasyon gösterdiği çalışmadan farklıdır [128]. Bu farklılık çalışmanın tedavinin ilk 6 saati ile sınırlı olmasıyla ilişkili olabilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlıkları mevcuttur: Öncelikle, çalışmanın örneklem büyüklüğü küçüktür ve veriler sadece tek bir merkezden elde edilmiştir. Bu durum, elde edilen sonuçların genelleştirilmesi konusunda belirli bir bilgi yanlışlığı riskini beraberinde getirebilir. Ayrıca, bu çalışmada sadece radyal arter üzerinde ölçümler yapılmış olup, diğer periferik arterlerin aynı korelasyonlara sahip olmama olasılığı mevcuttur. Bu nedenle, gelecekte, sistemik vasküler direnç indeksi (SVRI) ile farklı arterlerdeki direnç indeksi (RI) arasındaki ilişkiyi karşılaştıran daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Gözlemsel planlamış olduğumuz hastaların uzun süreli takibini yapamadık. Düzenli ölçümler ile yapılabilecek bir çalışmada hastanın tedavisine müdahil olmadan sadece ölçüm yapıp kenarda durmak çeşitli etik sorunlar oluşturabilirdi. Bu nedenle ölçümlerimizi kısa zaman aralığında tamamlayıp sonuçlarımızı YBÜ sorumlu hekimi ile paylaştık. Esasen girişimsel olarak tasarlanmış bir çalışma ile düzenli ölçümler ile SBRI trendinin takibinin hastaların ve ölçümlerin standardize edilmesi halinde daha faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

SVRI ile SBRI'nın korelasyonunun norepinefrin dozu ile değiştiğini tespit ettik. Bu durum "Vazopressör veya inotrop başlamadan önce ve sonra ölçüm yapmış olsaydık sonuçlarımız nasıl olurdu?" sorusunu ortaya çıkarmaktadır. Ancak tıbbın temel prensibi "önce zarar verme" gereği vazopressör ihtiyacı olan hastanın çalışma amacıyla vazopressör tedavisini geciktirmenin medikal açıdan uygun olmadığını düşünöyoruz. Gelecekte planlanacak daha kapsamlı bir çalışma ile seri USG ölçümleri sayesinde henüz vazopressör veya inotrop ihtiyacı oluşmadan sürecin öncesi ve sonrasına ait ölçümler ile çok daha faydalı sonuçlar elde edilebilir diye düşünöyoruz.



6. SONUÇ

Sonuç olarak, septik hastalarda Doppler SBRI ile biyoreaktans ile ölçülen SVRI arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ve kişiye özel şok tedavisinin temelini oluşturan dinamik ölçümlerin yatak başı ultrason ile hızlı ve kolay uygulanabilir olduğunu gözlemledik.



7. KAYNAKLAR

1. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA, 2016. **315**(8): p. 801-10.
2. Gaieski, D.F., et al., *Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States*. Critical care medicine, 2013. **41**(5): p. 1167-1174.
3. Dombrovskiy, V.Y., et al., *Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003*. Critical care medicine, 2007. **35**(5): p. 1244-1250.
4. Cheng, B., et al., *Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China*. Critical care medicine, 2007. **35**(11): p. 2538-2546.
5. Kaukonen, K.M., et al., *Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012*. JAMA, 2014. **311**(13): p. 1308-16.
6. Huber, W., et al., *Assessment of regional perfusion and organ function: less and non-invasive techniques*. Frontiers in medicine, 2019. **6**: p. 50.
7. Groeneveld, A.B., J.J. Nauta, and L.G. Thijs, *Peripheral vascular resistance in septic shock: its relation to outcome*. Intensive Care Med, 1988. **14**(2): p. 141-7.
8. Parker, M.M., et al., *Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis*. Critical care medicine, 1987. **15**(10): p. 923-929.
9. Metrangolo, L., et al., *Early hemodynamic course of septic shock*. Critical care medicine, 1995. **23**(12): p. 1971-1975.
10. Parker, M.M., et al., *Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock*. Annals of internal medicine, 1984. **100**(4): p. 483-490.
11. Young, J., *The heart and circulation in severe sepsis*. British journal of anaesthesia, 2004. **93**(1): p. 114-120.

12. Carcillo, J.A. and A.I. Fields, *Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock*. Critical care medicine, 2002. **30**(6): p. 1365-1378.
13. Evans, L., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021*. Crit Care Med, 2021. **49**(11): p. e1063-e1143.
14. Levy, B., et al., *Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside*. Intensive care medicine, 2010. **36**: p. 2019-2029.
15. Stolk, R.F., et al., *Potentially inadvertent immunomodulation: norepinephrine use in sepsis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2016. **194**(5): p. 550-558.
16. Chavhan, G.B., et al., *Normal Doppler spectral waveforms of major pediatric vessels: specific patterns*. Radiographics, 2008. **28**(3): p. 691-706.
17. Taylor, K. and S. Holland, *Doppler US. Part I. Basic principles, instrumentation, and pitfalls*. Radiology, 1990. **174**(2): p. 297-307.
18. Halpern, E.J., D.A. Merton, and F. Forsberg, *Effect of distal resistance on Doppler US flow patterns*. Radiology, 1998. **206**(3): p. 761-766.
19. Ban, K., et al., *Novel Doppler technique to assess systemic vascular resistance: the snuffbox technique*. Circ J, 2005. **69**(6): p. 688-94.
20. Majno, G., *The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis)*. J Infect Dis, 1991. **163**(5): p. 937-45.
21. Yuki, K. and N. Murakami, *Sepsis pathophysiology and anesthetic consideration*. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2015. **15**(1): p. 57-69.
22. Funk, D.J., J.E. Parrillo, and A. Kumar, *Sepsis and septic shock: a history*. Crit Care Clin, 2009. **25**(1): p. 83-101, viii.
23. Bone, R.C., et al., *Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group*. Crit Care Med, 1989. **17**(5): p. 389-93.
24. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Crit Care Med, 1992. **20**(6): p. 864-74.

25. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.* Chest, 1992. **101**(6): p. 1644-55.
26. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.* Crit Care Med, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
27. Angus, D.C., et al., *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care.* Crit Care Med, 2001. **29**(7): p. 1303-10.
28. Cohen, J., et al., *Sepsis: a roadmap for future research.* Lancet Infect Dis, 2015. **15**(5): p. 581-614.
29. Rudd, K.E., et al., *Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study.* Lancet, 2020. **395**(10219): p. 200-211.
30. Vincent, J.L., et al., *Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study.* Crit Care Med, 2006. **34**(2): p. 344-53.
31. Walkey, A.J., T. Lagu, and P.K. Lindenauer, *Trends in sepsis and infection sources in the United States. A population-based study.* Ann Am Thorac Soc, 2015. **12**(2): p. 216-20.
32. Kadri, S.S., et al., *Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data.* Chest, 2017. **151**(2): p. 278-285.
33. Levy, M.M., et al., *Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study.* Lancet Infect Dis, 2012. **12**(12): p. 919-24.
34. Levy, M.M., et al., *The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis.* Intensive Care Med, 2010. **36**(2): p. 222-31.
35. Danai, P.A., et al., *Seasonal variation in the epidemiology of sepsis.* Crit Care Med, 2007. **35**(2): p. 410-5.
36. Gupta, S., et al., *Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes.* Chest, 2016. **150**(6): p. 1251-1259.
37. Vincent, J.L., et al., *International study of the prevalence and outcomes of*

- infection in intensive care units*. JAMA, 2009. **302**(21): p. 2323-9.
38. Martin, G.S., D.M. Mannino, and M. Moss, *The effect of age on the development and outcome of adult sepsis*. Crit Care Med, 2006. **34**(1): p. 15-21.
 39. Falagas, M.E. and M. Kompoti, *Obesity and infection*. Lancet Infect Dis, 2006. **6**(7): p. 438-46.
 40. Williams, M.D., et al., *Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care*. Crit Care, 2004. **8**(5): p. R291-8.
 41. Prescott, H.C., et al., *Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **192**(5): p. 581-8.
 42. Netea, M.G. and J.W. van der Meer, *Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors*. N Engl J Med, 2011. **364**(1): p. 60-70.
 43. Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. Lancet, 2020. **395**(10229): p. 1054-1062.
 44. Angus, D.C. and T. van der Poll, *Severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2013. **369**(21): p. 2063.
 45. Cohen, J., *The immunopathogenesis of sepsis*. Nature, 2002. **420**(6917): p. 885-91.
 46. Hotchkiss, R.S., G. Monneret, and D. Payen, *Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy*. Nat Rev Immunol, 2013. **13**(12): p. 862-74.
 47. De Backer, D., et al., *Challenges in the management of septic shock: a narrative review*. Intensive Care Med, 2019. **45**(4): p. 420-433.
 48. Macdonald, S., *Fluid Resuscitation in Patients Presenting with Sepsis: Current Insights*. Open Access Emerg Med, 2022. **14**: p. 633-638.
 49. Delano, M.J. and P.A. Ward, *Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality?* J Clin Invest, 2016. **126**(1): p. 23-31.
 50. Riedemann, N.C., R.F. Guo, and P.A. Ward, *The enigma of sepsis*. J Clin Invest, 2003. **112**(4): p. 460-7.

51. Glassford, N.J., G.M. Eastwood, and R. Bellomo, *Physiological changes after fluid bolus therapy in sepsis: a systematic review of contemporary data*. Crit Care, 2014. **18**(6): p. 696.
52. Rittirsch, D., et al., *Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture*. Nat Protoc, 2009. **4**(1): p. 31-6.
53. Rhodes, A., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. Intensive Care Med, 2017. **43**(3): p. 304-377.
54. Vincent, J.L., G.S. Martin, and M.M. Levy, *qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis*. Crit Care, 2016. **20**(1): p. 210.
55. Kumar, A., et al., *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. Crit Care Med, 2006. **34**(6): p. 1589-96.
56. Siegel, J.H., M. Greenspan, and L.R. Del Guercio, *Abnormal vascular tone, defective oxygen transport and myocardial failure in human septic shock*. Ann Surg, 1967. **165**(4): p. 504-17.
57. Ospina-Tascón, G.A., et al., *Diastolic shock index and clinical outcomes in patients with septic shock*. Annals of Intensive Care, 2020. **10**(1).
58. Reuter, D.A., D. Chappell, and A. Perel, *The dark sides of fluid administration in the critically ill patient*. Intensive Care Med, 2018. **44**(7): p. 1138-1140.
59. Kox, M. and P. Pickkers, *"Less is more" in critically ill patients: not too intensive*. JAMA Intern Med, 2013. **173**(14): p. 1369-72.
60. Prowle, J.R., C.J. Kirwan, and R. Bellomo, *Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury*. Nat Rev Nephrol, 2014. **10**(1): p. 37-47.
61. Boyd, J.H., et al., *Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality*. Crit Care Med, 2011. **39**(2): p. 259-65.
62. National Heart, L., et al., *Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury*. N Engl J Med, 2006. **354**(24): p. 2564-75.
63. Malbrain, M.L., et al., *Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice*. Anaesthesiol Intensive Ther, 2014. **46**(5): p. 361-80.

64. Losser, M.R., A.P. Forget, and D. Payen, *Nitric oxide involvement in the hemodynamic response to fluid resuscitation in endotoxic shock in rats*. Crit Care Med, 2006. **34**(9): p. 2426-31.
65. Caironi, P., et al., *Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock*. N Engl J Med, 2014. **370**(15): p. 1412-21.
66. Ostrowski, S.R., et al., *Acute myocardial infarction is associated with endothelial glycocalyx and cell damage and a parallel increase in circulating catecholamines*. Crit Care, 2013. **17**(1): p. R32.
67. Venugopalan, P. and A.K. Agarwal, *Plasma catecholamine levels parallel severity of heart failure and have prognostic value in children with dilated cardiomyopathy*. Eur J Heart Fail, 2003. **5**(5): p. 655-8.
68. Tage-Jensen, U., et al., *Plasma catecholamine level and portal venous pressure as guides to prognosis in patients with cirrhosis*. J Hepatol, 1988. **6**(3): p. 350-8.
69. Feibel, J.H., et al., *Prognostic value of the stress response following stroke*. JAMA, 1977. **238**(13): p. 1374-6.
70. Johansson, P.I., et al., *High circulating adrenaline levels at admission predict increased mortality after trauma*. J Trauma Acute Care Surg, 2012. **72**(2): p. 428-36.
71. Ostrowski, S.R., et al., *Sympathoadrenal activation and endothelial damage in patients with varying degrees of acute infectious disease: an observational study*. J Crit Care, 2015. **30**(1): p. 90-6.
72. Salmasi, V., et al., *Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis*. Anesthesiology, 2017. **126**(1): p. 47-65.
73. Mark E Mikkelsen, M., MSCEDavid F Gaieski, MDNicholas J Johnson, MD., *Novel tools for hemodynamic monitoring in critically ill patients with shock*. 2021 [cited 2022 21.08.2022]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/novel-tools-for-hemodynamic-monitoring-in-critically-ill-patients-with-shock>.
74. Marik, P.E. and R. Cavallazzi, *Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense*. Crit Care Med, 2013. **41**(7): p. 1774-81.
75. Pinsky, M.R., *Functional haemodynamic monitoring*. Curr Opin Crit Care,

2014. **20**(3): p. 288-93.

76. Zhang, T.-N., et al., *Evaluation of SI, MSI and DSI for very early (3-day) mortality in patients with septic shock*. European Journal of Medical Research, 2022. **27**(1).
77. Malbrain, M.L.N.G., et al., *Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy*. Annals of Intensive Care, 2018. **8**(1).
78. Messina, A., et al., *Perioperative liberal versus restrictive fluid strategies and postoperative outcomes: a systematic review and metanalysis on randomised-controlled trials in major abdominal elective surgery*. Critical Care, 2021. **25**(1).
79. Tigabu, B.M., et al., *Fluid volume, fluid balance and patient outcome in severe sepsis and septic shock: A systematic review*. J Crit Care, 2018. **48**: p. 153-159.
80. Hernández, G., et al., *Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock*. JAMA, 2019. **321**(7): p. 654.
81. Teboul, J.L., et al., *Arterial Pulse Pressure Variation with Mechanical Ventilation*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2019. **199**(1): p. 22-31.
82. Guérin, L., et al., *Effects of passive leg raising and volume expansion on mean systemic pressure and venous return in shock in humans*. Critical Care, 2015. **19**(1).
83. Monnet, X., P. Marik, and J.L. Teboul, *Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis*. Intensive Care Medicine, 2016. **42**(12): p. 1935-1947.
84. Galarza, L., et al., *Estimating the rapid haemodynamic effects of passive leg raising in critically ill patients using bioreactance*. British Journal of Anaesthesia, 2018. **121**(3): p. 567-573.
85. Cannesson, M., et al., *Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre*. British Journal of Anaesthesia, 2008. **101**(2): p. 200-206.
86. Taccheri, T., et al., *Do changes in pulse pressure variation and inferior vena cava distensibility during passive leg raising and tidal volume challenge detect preload responsiveness in case of low tidal volume ventilation?* Critical Care,

2021. **25**(1).

87. Ma, G.G., et al., *Changes in Stroke Volume Variation Induced by Passive Leg Raising to Predict Fluid Responsiveness in Cardiac Surgical Patients With Protective Ventilation*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2020. **34**(6): p. 1526-1533.
88. Beurton, A., et al., *Intra-Abdominal Hypertension Is Responsible for False Negatives to the Passive Leg Raising Test*. Critical Care Medicine, 2019. **47**(8): p. E639-E647.
89. Myatra, S.N., et al., *The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a "Tidal Volume Challenge" Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation*. Critical Care Medicine, 2017. **45**(3): p. 415-421.
90. Vignon, P., et al., *Comparison of Echocardiographic Indices Used to Predict Fluid Responsiveness in Ventilated Patients*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2017. **195**(8): p. 1022-1032.
91. Huang, H., et al., *Value of variation index of inferior vena cava diameter in predicting fluid responsiveness in patients with circulatory shock receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis*. Critical Care, 2018. **22**(1).
92. Pinsky, M.R., J.L. Teboul, and J.L. Vincent, *Hemodynamic Monitoring. Lessons from the ICU*, ed. M. Cecconi and D.P. De Backer. 2019, Switzerland: Springer. 476.
93. Pinsky, M.R., *Hemodynamic Monitoring. Lessons from the ICU*, ed. M. Cecconi and D. De Backer. 2019.
94. Carol M. Rumack, S.R.W., J. William Charboneau, Deborah Levine., *Rumack Diagnostic Ultrasound*. 2011: Elsevier/Mosby, Philadelphia, PA,.
95. Chan V., P., A.,, *Basics of Ultrasound Imaging*, in *Atlas of Ultrasound-Guided Procedures in Interventional Pain Management*, S.N. Narouze, Editor. 2011/11/01.
96. Shampo, M.A. and R.A. Kyle, *Karl Theodore Dussik--pioneer in ultrasound*. Mayo Clin Proc, 1995. **70**(12): p. 1136.
97. E., T., *Klinik Radyoloji*. 2002: Güneş ve Nobel.
98. Norris, C.S., et al., *Noninvasive evaluation of renal artery stenosis and*

- renovascular resistance. Experimental and clinical studies.* J Vasc Surg, 1984. **1**(1): p. 192-201.
99. Spencer, J.A., et al., *In vitro validation of Doppler indices using blood and water.* J Ultrasound Med, 1991. **10**(6): p. 305-8.
100. Bude, R.O. and J.M. Rubin, *Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance.* Radiology, 1999. **211**(2): p. 411-7.
101. Teboul, J.-L., et al., *Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients.* Intensive care medicine, 2016. **42**: p. 1350-1359.
102. Keren, H., D. Burkhoff, and P. Squara, *Evaluation of a noninvasive continuous cardiac output monitoring system based on thoracic bioimpedance.* American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2007. **293**(1): p. H583-H589.
103. Cecconi, M., et al., *Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine.* Intensive care medicine, 2014. **40**: p. 1795-1815.
104. Vincent, J., De. Backer D. Circulatory shock. N Engl J Med, 2013. **369**(18): p. 1726-1734.
105. Vincent, J.-L., et al., *Equilibrating SSC guidelines with individualized care.* 2021, Springer. p. 1-4.
106. Ait-Oufella, H., et al., *Capillary refill time exploration during septic shock.* Intensive care medicine, 2014. **40**: p. 958-964.
107. Ait-Oufella, H., et al., *Mottling score predicts survival in septic shock.* Intensive care medicine, 2011. **37**: p. 801-807.
108. Vincent, J.-L., et al., *Mean arterial pressure and mortality in patients with distributive shock: a retrospective analysis of the MIMIC-III database.* Annals of intensive care, 2018. **8**: p. 1-10.
109. Persichini, R., et al., *Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock.* Critical care medicine, 2012. **40**(12): p. 3146-3153.
110. Ospina-Tascón, G.A., et al., *Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis.* Critical Care, 2020. **24**: p. 1-11.

111. Mukherjee, V. and L. Evans, *Implementation of the surviving sepsis campaign guidelines*. *Current opinion in critical care*, 2017. **23**(5): p. 412-416.
112. Varpula, M., et al., *Hemodynamic variables related to outcome in septic shock*. *Intensive care medicine*, 2005. **31**: p. 1066-1071.
113. Bai, X., et al., *Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock*. *Critical care*, 2014. **18**(5): p. 1-8.
114. Masur, H., et al., *Surviving Sepsis Campaign Guidelines: Selective decontamination of the digestive tract still neglected*. *Critical Care Medicine*, 2005. **33**(2): p. 463-464.
115. Jozwiak, M., X. Monnet, and J.-L. Teboul, *Norepinephrine in septic shock: five reasons to initiate it early*. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2016*, 2016: p. 61-68.
116. Hamzaoui, O., et al., *Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension*. *Critical care*, 2010. **14**: p. 1-9.
117. Maas, J.J., et al., *Cardiac output response to norepinephrine in postoperative cardiac surgery patients: interpretation with venous return and cardiac function curves*. *Critical care medicine*, 2013. **41**(1): p. 143-150.
118. Marik, P.E., et al., *Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database*. *Intensive care medicine*, 2017. **43**: p. 625-632.
119. Mikkelsen, M.E., et al., *The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2012. **185**(12): p. 1307-1315.
120. Monge García, M.I., M.R. Pinsky, and M. Cecconi, *Predicting vasopressor needs using dynamic parameters*. *Intensive Care Medicine*, 2017. **43**: p. 1841-1843.
121. Razavi, A., et al., *Cardiac output and systemic vascular resistance: clinical assessment compared with a noninvasive objective measurement in children with shock*. *Journal of critical care*, 2017. **39**: p. 6-10.
122. Song, J., et al., *Value of the combination of renal resistance index and central venous pressure in the early prediction of sepsis-induced acute kidney injury*. *J Crit Care*, 2018. **45**: p. 204-208.

123. Clark, L.R., et al., *Elevated cerebrovascular resistance index is associated with cognitive dysfunction in the very-old*. *Alzheimer's research & therapy*, 2015. **7**(1): p. 1-9.
124. Lee, E.P., et al., *Strong correlation between doppler snuffbox resistive index and systemic vascular resistance in septic patients*. *J Crit Care*, 2019. **49**: p. 45-49.
125. Kochi, K., K. Orihashi, and T. Sueda, *The snuffbox technique: a reliable color Doppler method to assess hand circulation*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003. **125**(4): p. 821-5.
126. Vallet, B., *Bench-to-bedside review: endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction?* *Critical care*, 2003. **7**: p. 1-9.
127. Aird, W.C., *The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome*. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2003. **101**(10): p. 3765-3777.
128. Wang, C., et al., *Association Between Doppler Snuffbox Resistive Index and Tissue Perfusion in Septic Patients*. *Shock*, 2020. **54**(6): p. 723-730.