



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON

ANABİLİM DALI

**SEPTİK ŞOK HASTALARINDA RENAL RESİSTİF İNDEKS İLE
DOKU HİPOPERFÜZYON PARAMETRELERİ VE PROGNOZ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Monira RAHİM

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat HALİLOĞLU

EKİM 2024

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

SEPTİK ŞOK HASTALARINDA RENAL RESİSTİF İNDEKS İLE
DOKU HİPOPERFÜZYON PARAMETRELERİ VE PROGNOZ İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Monira RAHİM

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat HALİLOĞLU

EKİM 2024

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Monira RAHİM, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "Septik şok hastalarında renal resistif indeks ile doku hipoperfüzyon parametreleri ve prognoz ilişkisi" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

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

Jüri Üyeleri : Doç. Dr. Hayrettin DAŞKAYA
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Sedat AKBAŞ
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Dr. Öğretim Üyesi Asım ESEN
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Yedek Üyeler : Doç. Dr. Serdar YEŞİLTAŞ
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Dr. Öğretim Üyesi İsmail SÜMER
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi : 28/10/ 2024

Savunma Tarihi : 31/10/ 2024

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum ‘‘Septik Şok hastalarında renal resistif indeks ile doku hipoperfüzyon parametreleri ve prognoz ilişkisi’’ başlıklı bu çalıŐmayı baŐtan sona danışmanım Prof. Dr. Murat HALILOĞLU sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlamasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranıŐımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalıŐmasıyla elde edilmeyen bütün 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 tütürlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Monira RAHİM

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösterici olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Kazım KARAASLAN'a teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında beni yönlendiren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen hem akademik hem de mesleki anlamda birikimi ve kişiliğiyle bana yol gösterici olan, idolüm olarak gördüğüm tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Murat HALİLOĞLU'na teşekkür ederim.

İhtisas süresince bilgi ve beceri kazanmamıza desteklerini esirgemeyen, sadece mesleki uygulamalarda değil, hal, hareket, tavır ve davranışlarıyla da bizlere örnek olan Doç. Dr. Hayrettin DAŞKAYA'ya, Doç. Dr. Sedat AKBAŞ'a, Doç. Dr. Serdar YEŞİLTAŞ'a, Dr. Sinan YILMAZ'a, Dr. Asım ESEN'e, Dr. Muhittin ÇALIM'a, Dr. İsmail SÜMER'e ve şu anda kurumumuzda olmayan Prof. Dr. Ayda TÜRKÖZ'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız, her zaman destek ve yardımlarını esirgemeyen, mesleki dayanışmaları ve dostluklarıyla bu zorlu süreci daha kolay hale getiren değerli asistan arkadaşlarım Dr. Hilal DENİZ, Dr. Muhammet Çağrı SARIARSLAN, Dr. Kübra DOLAPOĞLU, Dr. Zeynep GÖKTEKİN ÇOBAN, başta olmak üzere tüm ihtisas arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez vakalarımın toplanmasında emeği geçen tüm meslektaşlarıma ve mesai arkadaşlarımız olan hemşirelerimize ve yardımcı sağlık personelimize de 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 babam Mohammad Hassan RAHİM ve annem Khadija RAHİM'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU	I
ÖNSÖZ II	
İÇİNDEKİLER	III
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	I
KISALTMALAR	III
ÖZET V	
SUMMARY	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sepsis	3
2.1.1. Sepsisin Tarihçesi	3
2.1.2. Sepsis Tanımı	4
2.1.3. Sepsis Epidemiyolojisi	7
2.1.4. Sepsis Etyolojisi	7
2.1.5. Sepsis Risk Faktörleri	8
2.1.6. Sepsis Patogenezi	9
2.1.7. Sepsis Kliniği.....	12
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 ve Ek Tedaviler	18
2.2. Doku Hipoperfüzyonu	18
2.2.1. Doku Oksijenasyonu	19
2.2.1.1. Oksijen Sunumu (DO ₂).....	20
2.2.1.2. Oksijen Tüketimi (VO ₂).....	21
2.2.1.3. Oksijen Ekstraksiyon Oranı (ERO ₂)	22
2.2.2. Hipoperfüzyonun Sepsis ve Septik Şoktaki Önemi.....	22
2.2.3. Hipoperfüzyon Parametreleri	23
2.2.3.1. Santral Venöz Oksijen Satürasyonu (SvO ₂ , ScvO ₂).....	23
2.2.3.2. Laktat.....	24

2.2.3.3.	C v-aCO ₂ /C a-vO ₂ oranı.....	25
2.2.3.4.	Kapiller Dolum Zamanı (CRT).....	26
2.3.	Böbreğin Anatomik Yapısı.....	26
2.3.1.	Böbreğin Vaskülarizasyonu.....	26
2.3.2.	Böbreğin Fizyolojisi.....	28
2.4.	Ultrasonografi.....	30
2.4.1.	Ultrasonografinin Çalışma Prensipleri ve Klinik Kullanımı.....	30
2.4.2.	Doppler Teorisi ve Doppler Ultrasonografi Yöntemleri.....	31
2.4.2.1.	Sürekli Dalga (Continuous Wave) Doppler.....	32
2.4.3.	Spektral (Dupleks) Doppler.....	32
2.4.4.	Doppler İndeksleri.....	33
2.4.5.	Resistif İndeks.....	33
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
3.1.	Çalışmanın Yeri, Zamanı, Tipi.....	35
3.2.	Çalışmanın Yapılacağı Yer ve Özellikleri.....	35
3.3.	Çalışma Evreni ve Örneklemi.....	36
3.4.	Çalışma Planı.....	36
3.5.	Hastaların Değerlendirilmesi.....	37
3.5.1.	Çalışma Dahil Edilme Kriterleri.....	37
3.5.2.	Dışlama Kriterleri.....	37
3.6.	Teknik.....	38
3.7.	Hesaplamalar ve Skorlamalar.....	38
3.8.	Hazırlıklar ve Ölçümler.....	39
3.9.	İstatistiksel Analiz.....	41
4.	BULGULAR.....	42
5.	TARTIŞMA.....	61
6.	SONUÇ.....	67
7.	KAYNAKLAR.....	68

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 2. 1. Oksihemoglobin Dissosiyasyon Eğrisi (Görsel, OpenAI'nin ChatGPT tarafından oluşturulmuştur 2024).....	20
Şekil 2. 2. Böbreğin Vaskülarizasyonu (Görsel, OpenAI'nin ChatGPT tarafından oluşturulmuştur 2024).....	27
Şekil 3. 1. Philips CX50 Ultrason Cihazı ve C5-1 konveks probu	40
Şekil 3. 2. Renal Resistif indeksin Ultrason Görüntüsü.....	41
Şekil 4. 1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	42
Şekil 4. 2. Günlük Sağkalım	48
Şekil 4. 3. Günlük Yaşayan Hastalar için Apache II Normal Q-Q Grafiği.....	50
Şekil 4. 4. Günlük Ölen Hastalar için Apache II Normal Q-Q Grafiği.....	51
Şekil 4. 5. Günlük Yaşayan Hastalar için SOFA Normal Q-Q Grafiği	51
Şekil 4. 6. Günlük Ölen Hastalar için SOFA Normal Q-Q Grafiği	52
Şekil 4. 7. Günlük Yaşayan Hastalar için Laktat/albumin Normal Q-Q Grafiği	52
Şekil 4. 8. R-RI ile Laktal Değerlerinin Saçılım Grafiği	55
Şekil 4. 9. R-RI ile CRT Değerlerinin Saçılım Grafiği.....	55
Şekil 4. 10. R-RI ile P(cv-a) CO ₂ /C(a-cv) O ₂ Değerlerinin Saçılım Grafiği	56
Şekil 4. 11. CRT ile Laktat Değişkenlerinin Dağılım Grafiği	57
Şekil 4. 12. CRT ile OAB Değişkenlerinin Dağılım Grafiği	58
Şekil 4. 13. CRT ile Noradrenalin Doz Değişkenlerinin Dağılım Grafiği.....	58
Şekil 4. 14. Laktat ve OAB Değişkenlerinin Dağılım Grafiği.....	59
Şekil 4. 15. Laktat ve Na DozDeğişkenlerinin Dağılım Grafiği	60

TABLULARIN LİSTESİ

Tablo 2. 1. SIRS Kriterleri	6
Tablo 2. 2. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) Skoru.....	6
Tablo 2. 3. qSOFA Kriterleri	13
Tablo 2. 4. NEWS (National Early Warning Score) skorlaması.....	14
Tablo 2. 5. MEWS (Modified Early Warning Score) skorlaması.....	14
Tablo 4. 1. Demografik Veriler, Skorlamalar, Hemodinamik Parametreler	43
Tablo 4. 2. Laboratuvar Parametreleri	44
Tablo 4. 3. Kan Gazı Analizi Parametreleri.....	45
Tablo 4. 4. Ölçüm Sonuçları ile İlgili Parametreler	46
Tablo 4. 5. Kapiller Dolum Zamanına Göre Ayrılan Hasta Sayıları	46
Tablo 4. 6. Hastaların Ek Hastalıklarının Dağılımı.....	47
Tablo 4. 7. Enfeksiyon Odağına Göre Hastaların Dağılımı.....	47
Tablo 4. 8. Etken Patojene Göre Hastaların Dağılımı.....	48
Tablo 4. 9. Günlük Sağ Kalıma Göre Alt Gruplara Ayrılmış Verilerin Tanımlayıcı İstatistikleri.....	49
Tablo 4. 10. Değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları ve p-değerleri.	53

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACCP	: American College of Chest Physicians, Amerika Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Derneği
AKİ	: Akut Böbrek Hasarı
APACHE	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
APC	: Antijen Sunan Hücrelerin
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
CaO₂	: Arteriel Oksijen İçeriği
CI	: Cardiac Index, Kardiyak İndeks
CO	: Cardiac Output, Kardiyak Debi
CRRT	: Continuous Renal Replacement Therapy, Sürekli Renal Replasman Tedavisi
CRT	: Kapiller Dolum Zamanı
CVP	: Santral Venöz Basınç
DAMP	: Hasar ile İlişkili Moleküler Paternler
DC	: Dendritik Hücreler
DIC	: Dissemine Intravasküler Koagülasyon
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DO₂	: Oksijen Sunumu
ECMO	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
ERO₂	: Oksijen Ekstraksiyon Oranı
ESICM	: European Society of Intensive Care Medicine, Avrupa Yoğun Bakım Tıbbı Derneği
GKS	: Glasgow Koma Skoru
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HFNO	: Yüksek Akımlı Nazal Oksijen
IBW	: Ideal Body Weight, İdeal Vücut Ağırlığı
IVC	: İnfior Vena Cava
KAH	: Kalp Atım Hızı
MEWS	: Modified Early Warning Score, Modifiye Erken Uyarı Skoru
MDR	: Çoklu İlaç Dirençli
MRSA	: Metisiline Dirençli Staph. Aureus
MV	: Mekanik ventilasyon
NEWS	: National Early Warning Score, Ulusal Erken Uyarı Skoru
NIV	: Non-İnvaziv Ventilasyon
NOD	: Nükleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon Domeni
NUTRIC	: Nutrition Risk in the Critically Ill Score, Kritik Hastada Beslenme Risk Skoru
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
PAMP	: Patojen ile İlişkili Moleküler Patern

PDH	: Pirüvat Dehidrojenaz
PEEP	: Positive End-Expiratory Pressure, Ekspiryum Sonu Pozitif Basınç
qSOFA	: Quick Sequential Organ Failure Assesment, Hızlı Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
R	: Resistance, Direnç
RBF	: Renal Kan Akışımı
RI	: Resistif İndeks
RRI	: Renal Resistif İndeks
RIG	: Retinoik Asit ile Uyarılan Gen
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RQ	: Solunum Katsayısı
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
SSC	: Surviving Sepsis Campaign, Sepsiste Sağkalım Kampanyası
SV	: Stroke Volume, Atım Hacmi
TF	: Doku Faktörü
TLR	: Toll-benzeri reseptörler
TYBD	: Türk Yoğun Bakım Derneği
USG	: Ultrasonografi
VO₂	: Oksijen Tüketimi
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Sepsis ve septik şok mikrobiyal invazyon sonrası gelişen bir inflamatuvar yanıt olup doku hipoperfüzyonuna yol açan kardiyovasküler bozukluklarla ilişkili olup tüm dünyada önde gelen mortalite sebeplerindedir. Hipoperfüzyonun erken tanısı mortaliteyi azaltmada kritik öneme sahiptir. Geleneksel hipoperfüzyon belirteçleri maliyetli ve invaziv işlemler gerektirebildiği için alternatif yöntem arayışları sürmektedir. Bu çalışma ultrason temelli hızlı ve noninvaziv bir yöntem olan RRI ölçümünün septik şok hastalarında doku hipoperfüzyonunu tanımada ve prognozu öngörmeye kullanılabilirliğini incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız yoğun bakım ünitesinde septik şok nedeniyle izlenen invaziv mekanik ventilasyon ve vazopressör ya da inotrop desteği alan santral venöz kateter ve invaziv arter monitörizasyonu olan hastalar üzerinde prospektif gözlemsel bir çalışma olarak tasarlandı. Renal arter stenozu yapısal böbrek hasarı ve atriyal fibrilasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Septik şok tanısı ile yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların ölçümleri ilk 24 saat içinde yapıldı. Rutin tedavi kapsamında hastalara invaziv arteriyel kateteri ile internal juguler veya subklaviyan vene santral venöz kateter yerleştirildi. Ölçüm öncesinde hastalar supin veya sol lateral pozisyon verildi. RRI ölçümü için 2-5 MHz'lik konveks prob kullanıldı. Renkli doppler ile interlobar veya arkuat arterler belirlendi ardından pulse dalga doppler ile arter hizalandı. P-mod seçeneği ile duplex ayarda böbreğin üst, orta ve alt kısımlarından üçer defa ölçümü alındı ve bu ölçümlerin ortalaması hesaplanarak kaydedildi. RRI ölçümü esnasında eşzamanlı olarak santral venöz ve arteriyel kan gazı örnekleri alındı. Ayrıca hastanın rutin hemodinamik değişkenleri ve kapiller dolum zamanı (CRT) da kaydedildi. Santral venöz-arteriyel karbondioksit basınç farkının arteriyel-santral venöz oksijen farkına oranı ($P(cv-a) CO_2/C(a-cv) O_2$), laktat ve CRT global doku hipoperfüzyon indeksleri olarak kabul edildi.

Bulgular: RRI ile kapiller dolum zamanı (CRT), ($P(cv-a) CO_2/C(a-cv) O_2$) ve laktat düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca RRI ve noradrenalin dozu ve ortalama arteriyel basınç (OAB) arasında da zayıf korelasyonlar gözlemlenmiştir.

Ancak anlamlılık sağlanmamıştır. RRI'nin böbrek disfonksiyonu ile ilişkisi bulunurken, 28 günlük mortaliteyi tahmin etmede yetersiz kalmıştır.

Sonuç: Bu araştırma, RRI'nin böbrek perfüzyonunu değerlendirmede faydalı olabileceğini ancak tek başına yeterli prognostik değer sağlamadığını, daha kapsamlı bir yaklaşımın hasta sonuçları için kritik olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Doku hipoperfüzyonu, renal resistif indeks, septik şok,



SUMMARY

Introduction: Sepsis and septic shock are an inflammatory response following microbial invasion and is associated with cardiovascular disorders leading to tissue hypoperfusion and is one of the leading causes of mortality worldwide. Early diagnosis of hypoperfusion is critical in reducing mortality. Since traditional hypoperfusion markers may require costly and invasive procedures, the search for alternative methods continues. This study aims to investigate the utility of RRI measurement, a rapid and noninvasive ultrasound-based method, in recognizing tissue hypoperfusion and predicting prognosis in septic shock patients.

Materials and Methods: Our study was designed as a prospective observational study on patients with central venous catheter and invasive arterial monitoring who received invasive mechanical ventilation and vasopressor or inotrope support in the intensive care unit for septic shock. Patients with renal artery stenosis, structural kidney injury and atrial fibrillation were excluded. Measurements of patients admitted to the intensive care unit with a diagnosis of septic shock were performed within the first 24 hours. As part of routine treatment, an invasive arterial catheter and a central venous catheter were placed in the internal jugular or subclavian vein. Patients were placed in supine or left lateral position before measurement. A 2-5 MHz convex probe was used for RRI measurement. Interlobar or arcuate arteries were identified with color doppler and then the artery was aligned with pulse wave doppler. Three measurements were taken from the upper, middle and lower parts of the kidney in duplex setting with the P-mode option and the average of these measurements was calculated and recorded. Central venous and arterial blood gas samples were taken simultaneously during RRI measurement. Routine hemodynamic variables and capillary refill time (CRT) were also recorded. The ratio of central venous-arterial carbon dioxide pressure difference to arterial-central venous oxygen difference ($P_{(cv-a)} CO_2 / C_{(a-cv)} O_2$), lactate and CRT were considered as global tissue hypoperfusion indices.

Results: This study demonstrated that RRI may be useful in assessing renal perfusion but does not provide sufficient prognostic value on its own and that a more comprehensive approach is critical for patient outcomes.

Conclusion: Tissue hypoperfusion, renal resistive index, septic shock

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis mikrobiyal invazyon sonucunda gelişen düzensiz sistemik inflamatuvar ve immün yanıt olup organ yetmezliği ve yüksek ölüm oranları ile seyretmektedir [1]. Septik şok sepsisin en ağır formu olup kardiyovasküler sistemdeki meydana gelen anormallikler organ perfüzyon bozukluğu ile doku hipoperfüzyonuna neden olur. Sıvı tedavisine rağmen düzelmeyen hipotansiyon ve hiperlaktatemi ile seyrederek, vazopressör tedavi gerektirir ve hastane içi ölüm oranları %30-50 arasında değişmektedir [2]. Sepsis enfeksiyona karşı vücudun yanıtının bozulmasıyla ortaya çıkan ve yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonudur. Bu sürecin ana mekanizması doku hipoperfüzyonudur [3, 4]. Hipoperfüzyon durumun fark edilip tedavi edilmemesi çoklu organ yetmezliği ve ölüme yol açabileceği için hayati önem taşır.

Sepsis doku hipoperfüzyonuna yol açabilecek bir dizi kardiyovasküler bozukluklarla ilişkilidir. Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonunun tanınması ve bu durumu önlemek ve düzeltmek için erken klinik müdahale sepsis hastalarının yönetiminde kritik öneme sahiptir [5]. Doku hipoperfüzyonunu tanımlamak için sistemik oksijen iletimi ve talepleri arasındaki etkileşimi yansıtan geleneksel parametreler santral venöz oksijen saturasyonu (ScvO₂), laktat ve venöz-arteriyel CO₂ farkı (Ca-vCO₂) gibi belirteçler kullanılmaktadır. Son yıllarda, bu belirteçlerle doku hipoperfüzyonunun erken tespiti ve erken tedavisinin sepsise bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [6, 7]. Doku hipoperfüzyonunun erken tanı ve tedavisinde bu belirteçlerin değerlendirilmesi maliyetli ve zaman alıcı olduğundan hasta başında hızlı ve etkili tanı yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir [7]. Geleneksel parametreler tanıdan ziyade tedavi rehberliğinde önemli etkilere sahip olduğu gösterilmiştir [8].

YBÜ'de ultrason kullanımının artması ile doku perfüzyonun hasta yatak başında ultrasonla tespit edilmesine ilgi artmıştır [9]. B-mod ultrason ile böbreğin yapısal anormalliklerinin geleneksel değerlendirilmesine ek olarak, Doppler temelli renal rezistif indeks (RRI) ölçümüyle böbrek kan akışının hasta başında değerlendirilmesi mümkün hale gelmiş ve kritik hastalarda böbrek perfüzyonunu değerlendirmek için bir araç olarak kabul edilmektedir [10]. Bu yöntem, intrarenal

arterlerdeki doppler akım dalga formlarından sistolik ve diyastolik kan akış hızlarını değerlendirerek RRI'yi belirleyen basit, hızlı, noninvaziv ve tekrarlanabilir bir tekniktir [9]. RRI özellikle renal perfüzyonu ve böbrek kan akışını dolaylı olarak değerlendirmede kullanılmakta olup kritik hastalarda böbrek fonksiyonlarını belirlemede önemli bir gösterge olabilir. Septik şok hastalarında böbrek fonksiyonlarının bozulması sık görülen bir durumdur ve bu hastalarda RRI'in artışı böbrek hasarı ve doku hipoperfüzyonu ile ilişkili olabilir [11].

Bu çalışmanın amacı septik şok hastalarında renal rezistif indeks (RRI) ile doku hipoperfüzyon parametreleri ve prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bu bağlamda RRI'in septik şok hastalarında doku hipoperfüzyonunu tespit etmekte ve prognozu öngörmekte kullanılabilirliğini değerlendirmektir. Elde edilecek sonuçların septik şok tedavisinde klinik uygulamalara rehberlik edebileceği düşünülmektedir. Artmış RRI değerlerinin bozulmuş böbrek kan akışının ve genel doku hipoperfüzyonu ile ilişkili olabileceğini varsaydık. Bu çalışmada sağlık hizmetlerinde hem maliyet etkinliği hem de tedavi hızını artırmaya yönelik çözümler sunmayı hedeflemektedir ve özellikle septik şok ve mekanik ventilatör desteği alan hastalarında bu parametrelerin değerlendirilmesi ve prognoza etkileri üzerinde durulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

Sepsis enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkan fizyopatolojik ve biyokimyasal bozukluklardan oluşan bir sendromdur. İnsanların ortalama yaşının artmasıyla birlikte, komorbiditelerin sıklığı da artmaktadır ve bu da sepsis vakalarının artmasına neden olmaktadır.

2.1.1. Sepsisin Tarihçesi

"Sepsis" kelimesi Yunanca "σηψιζ" kelimesinden türetilmiştir ve "hayvan, bitki veya organik maddenin bakteri varlığında ürmesi"ni ifade eder [12]. Tıbbi bağlamda "sepsis" terimi ilk defa 2700 yıl önce Homeros'un şiirlerinde kullanımıştır. Bu kullanımda "sepsis" terimi doğrudan "ürürüm" anlamına gelen "sepo" (σηπω) kelimesinden türemiştir. Terim ayrıca büyük hekim ve filozof olan Hipokrat'ın (MÖ 4. yüzyıl civarı) Corpus Hippocraticum'undaki yazılarında da bulunur [13].

Hipokrat hastalık kaynağı olarak vücuttan gelen kan, sarı safra, siyah safra ve balgam gibi dengesizleşmiş vücut sıvılarının kavramını tanıtmasıyla tanınır. "Sepsisi" vücutta meydana gelebilecek tehlikeli, kötü kokulu, biyolojik çürüme olarak görüyordu. Ayrıca bu biyolojik çürümenin kolonda meydana geldiğine inanıyor ve "zararlı ürünlerin" yaydığına ve "oto-intoksikasyon"a neden olabileceğine inanılıyordu.

Romalılar Yunanların ürüme teorisini geliştirerek ve sepsisin bataklıklarda "miasma" veya "miasmata" olarak adlandırılan kokuşmuş dumanlar yayan görünmez yaratıkların üremesinden kaynaklandığına inanılıyordu. Romalılar için sağlık ve hijyen büyük önem taşıyordu bu yüzden ilk sağlık girişimleri bataklıkların temizlenmesi ve güvenli su dağıtım sistemlerinin yanı sıra ortak hamamların oluşturulması üzerine yoğunlaştı. Ne yazık ki Romalı doktorlar bulaşıcı hastalıkların temas yoluyla bulaştığı teorisini geliştirmede ve bulaşmayı azaltmaya yönelik önleyici tedbirler uygulayamadı.

MÖ 1. yüzyılda civarında yazılan "De re rustica libri III" (Tarım Üzerine Üç Kitap) adlı eserde Marcus Terentius Varro bulaşma kavramını ilk kez açıklayan

kişiydi. Varro "gözle görülmeyen küçük yaratıkların atmosferi doldurduğunu ve burun yoluyla solunduğunda tehlikeli hastalıklara neden olduğunu" öne sürdü. Milattan sonra 9. yüzyılda İbn-i Sina sepsise çoğunlukla ateşin eşlik ettiğini belirtti.

Hieronymus Fracastorius "De contagione et contagiosis morbis" (1546) adlı eserinde " germ teorisini" ilk açık önerisi olarak bilinen "contagium virum"dan söz etmiştir [14].

Joseph Lister, Ignaz Semmelweiss, Louis Pasteur ve Robert Koch hepsi 19. yüzyılın doktorları olup sepsisin enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar kaynaklı olduğu konusunda önemli ilerlemelere katkıda bulunmuşlardır [15].

Paul Ehrlich (1845–1915) enfeksiyon ve sepsis etkenlerini öldürebilecek bileşiklerin varlığı hakkında ilk teoriyi ortaya atan kişidir. Ehrlich'in erken dönem çalışmaları bakterilerin tanımlanması ve boyanması üzerine odaklanmıştır. Ehrlich bakterilerin boyayı seçici olarak alabilecekleri bir özellik olduğunu düşünerek bu özelliğin bakterileri öldürmek için bir "sihirli kurşun" olarak adlandırdığı bir bileşik oluşturmaya olanak tanıyabileceğini teorize etti [14]. Alexander Fleming'in 1928'de penisilini keşfetmesi modern antibiyotiklerin gelişimine dönüm noktası olmuş ve insanlığın lehine büyük bir ilerleme sağlamıştır [15].

Hugo Schottmüller 1914'te "sepsis kan dolaşımına giren mikrobiyal invazyonun durumu olup hastalık belirtilerine neden olur" şeklindeki ilk modern tanımı yaptı [16].

2.1.2. Sepsis Tanımı

1991 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği ve Amerikan Yoğun Bakım Derneği tarafından düzenlenen bir konferansta sepsisin bir enfeksiyona karşı konak tarafından oluşturulan sistemik inflamatuvar yanıt sendromundan kaynaklandığına dair ilk tanımlamalar yapıldı [17].

Sepsis-1 tanı kriterleri ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians) tarafından 1992'de yapılan konsensus konferansı sepsisi dokuların enfeksiyona bağlı hasar nedeniyle sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) oluşmasına bağlayarak tanımladı. SIRS'nin lokalize veya genelarize enfeksiyon, travma, steril inflamatuvar süreçlerle yani akut pankreatit gibi tetiklenebildiğini varsaydılar ve SIRS kriterlerini belirlediler [18].

Sepsis-2 tanı kriterleri 2001 yılında ACCP/SCCM (American College of Chest

Physicians/American Society of Critical Care Medicine) tarafından yayınlanan bir güncelleme ile sepsis "enfeksiyon varlığında sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olarak tanımlanan organ disfonksiyonu" şeklinde tanımlandı. Sepsis-2 kriterleri SIRS kriterlerini temel almış ve organ disfonksiyonunu belirlemek için organ sistemlerine özgü değişkenleri kullanmıştır (**Tablo 2.1**) [19].

Sepsis-3 tanı kriterleri, 2016 yılında gerçekleşen The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) adlı konsensusta sepsis enfeksiyona bağlı olarak düzensiz bir konak yanıtına bağlı olarak ortaya çıkan hayati tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlandı. Sepsis-3 kriterleri SIRS kriterlerinin her zaman enfeksiyondan kaynaklanmıyor olması nedeniyle terk etmiş bunun yerine Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) skorunu önermektedir (**Tablo 2.2**) [20].

Sepsis organ fonksiyon bozukluğuna neden olan enfeksiyona bağlı inflamatuvar yanıtta kaynaklanan spesifik bir hastalık değil daha çok patofizyolojisi henüz kesinlik kazanmamış olan biyolojik, biyokimyasal ve fizyolojik anormalliklerden kaynaklanan klinik bir sendromdur [20]. Sepsis patojen ve konak faktörleri (örneğin; cinsiyet, yaş, komorbiditeler, çevre, ırk ve genetik belirleyiciler) tarafından şekillenen ve özellikleri zamanla gelişen bir sendromdur. Sepsisi enfeksiyondan ayıran temel özellik anormal veya düzensiz konak yanıtı ile organ disfonksiyonunun varlığıdır. Her yıl dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen ve etkilediği kişilerin üçte biri ile altıda birinin ölümüne neden olan büyük bir sağlık problemidir [21].

Septik şok sepsisin daha ciddi bir formu olup dolaşım ve metabolik anormalliklerin ölüm riskini artırdığı bir durumdur. Septik şok hastaları yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen kalıcı hipotansiyon nedeniyle vazopressör gerektiren ya da ortalama arter basıncını (OAB) ≥ 65 mm Hg'de tutmak için vazopressör ihtiyacı olan serum laktat düzeyi >2 mmol/L (18 mg/dL) olan klinik bir yapıyla tanımlanabilir. Bu kriterlerle hastane mortalitesi %40'ın üzerindedir [20].

Tablo 2. 1. SIRS Kriterleri

Sistemik İnflamatuar 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

Tablo 2. 2. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) Skoru

PUAN	1	2	3	4
Solunum				
PaO ₂ /FiO ₂	≤400 MV var/yok	≤300 MV var/yok	≤200 ve MV var	≤100 ve MV var
Kardiyovasküler				
Hipotansiyon	OAB <70 mmHg	Dopamine <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
Karaciğer				
Bilirubin mg/dl	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Koagülasyon				
Trombosit 10 ³ /mm ³	≤150	≤100	≤50	≤20
Böbrek				
Kreatin mg/dL ya da idrar debisi	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 Debi≤500 mL/gün	>5 Debi≤200 mL/gün
Nörolojik				
GKS	13-14	10-12	6-9	<6

*Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır

MV: Mekanik Ventilasyon, **OAB:** Ortalama Arter Basıncı, **GKS:** Glasgow Koma Skoru

2.1.3. Sepsis Epidemiyolojisi

Her yıl sepsis insidansında %1,5 oranında artış görülmektedir [22]. Dünya genelinde sepsis büyük bir sağlık tehdidi olarak kabul edilmektedir. 2017 yılı itibarıyla dünya çapında tahmini 48,9 milyon sepsis vakası bildirilmiş olup bu vakaların 11 milyonunun sepsis ile ilişkili ölüm olduğu hesaplanmıştır. Sepsis tüm küresel ölümlerin neredeyse %20'sini oluşturmaktadır [23]. Avrupa yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yapılan epidemiyolojik bir çalışmada sepsis insidansının %38 olduğu bildirilmiştir [24]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sepsis başlıca ölüm nedenlerinden biri olup her 100,000 kişide 535 vaka oranı görülmekte ve yıllık maliyetinin 15 milyar dolardan fazla olduğu tahmin edilmektedir.[25] Septik şokun insidansının her 1000 hastane yatışında 12,8'den 18,6'ya yükseldiği belirtilmektedir [26].

Sepsis yönetimi alanında uzman bir ekip sepsiste tedavi sonuçlarını iyileştirmek ve farkındalığı artırmak amacıyla “Sepsiste Sağkalım Kampanyası” (Surviving Sepsis Campaign, SSC) adı altında tedavi kılavuzları yayınlamış ve mortalite oranlarını azaltmak hedeflenmiştir. Sepsiste Sağkalım Kampanyası verilerine göre Avrupa'da sepsise bağlı mortalite %41, ABD'de ise %28,3 olarak saptanmıştır [27].

Gelişmiş ülkelerde yaşam süresinin uzaması, artan kronik hastalıklar, invaziv müdahaleler ve immünsupresif tedaviler nedeniyle sepsisin daha sık görüleceği öngörülmektedir [28]. Mortalite oranı yaşla ve etkilenen organ sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Yüksek morbidite ve mortaliteye ek olarak sepsisin ciddi bir ekonomik kayba yol açtığı da görülmektedir [29].

Sepsis yüksek morbidite, mortalite ve ekonomik yükü ile sağlık sistemlerini zorlayan bir hastalıktır. Bu bağlamda sepsisin erken tanı ve tedavi yaklaşımlarının iyileştirilmesi ve farkındalık kampanyalarının artırılması gerekmektedir.

2.1.4. Sepsis Etyolojisi

Sepsis çeşitli etiyolojik faktörlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan ve yaşamı tehdit eden bir durumdur. Pnömoni tüm vakaların yaklaşık yarısını oluşturarak en yaygın nedendir; bunu sırasıyla intraabdominal ve idrar yolu enfeksiyonları takip etmektedir [22, 30]. Kış aylarında solunum yoluyla bulaşan hastalıkların sepsis insidansını artırdığı belirtilmektedir [31].

Yapılan bir çalışmada, 1979-2000 yılları arasında gram pozitif enfeksiyonların gram negatif enfeksiyonları geçtiği gösterilmiştir [29]. Ancak, 75 ülkede 14,000 yoğun bakım hastasını içeren bir çalışmada sepsis hastalarının %62'sinde gram-negatif bakteriler %47'sinde gram-pozitif bakteriler ve %19'unda mantarlar izole edilmiştir [32].

Enfeksiyon etkenleri sırasıyla *Staphylococcus aureus* (%20.5), *Pseudomonas* türleri (%19.9), *Enterobacteriaceae* (sıklıkla *E.coli*, %16.0) ve mantarlar (%19) olarak bildirilmiştir. En sık görülen gram-pozitif mikroorganizma *S. aureus* iken, gram-negatifler arasında *Pseudomonas* türleri ve *E.coli* öne çıkmaktadır. Hastane mortalitesi ile ilişkilendirilen organizmalar ise *Acinetobacter*, *Enterococcus* ve *Pseudomonas* türleridir [32].

Patojen tespit edilebilen hastalarda bakterilerin baskın olduğu belirlenmiştir. Son on yılda mantar enfeksiyonu kaynaklı sepsis insidansı artış göstermiştir. Sepsis vakalarının yaklaşık yarısında ise herhangi bir patojen bulunamamıştır [33].

2.1.5. Sepsis Risk Faktörleri

Demografik Faktörler: Yaş sepsis riskinde önemli bir rol oynar. Yaşlı bireyler ve bebekler bağışıklık sistemlerinin zayıf olması nedeniyle sepsise daha yatkındır. Ayrıca cinsiyet ve etnik köken gibi diğer demografik faktörler de risk üzerinde etkili olabilir. Bazı çalışmalar erkek cinsiyet ile sepsis arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur.

YBÜ yatış: YBÜ'de yatan hastaların yaklaşık yarısı hastane enfeksiyonuna sahiptir ve sepsis için yüksek riskli hastalardır. Mekanik ventilasyon, idrar kateterleri ve santral venöz kateterler sepsis ile pozitif ilişki göstermiştir. Nazogastrik tüplerin kullanımı ve terapötik müdahaleler (sıvı resüsitasyonu ve vazoaktif ilaçlar) da sepsis riskini artıran faktörler olarak bulunmuştur [34].

İmmün Sistem Bozuklukları: İmmün yetmezlik durumları, bağışıklık sistemini baskılayan tedaviler (örneğin, kemoterapi ve immünsüpresif ilaçlar) ve genetik yatkınlıklar sepsis riskini artırır.

Cerrahi ve Medikal Müdahaleler: İnvaziv cerrahi işlemler ve medikal müdahaleler enfeksiyon riskini artırabilir. Özellikle büyük cerrahi operasyonlar uzun süreli hastane yatışları ve kateter kullanımı gibi etmenler sepsis gelişimini tetikleyebilir [34, 35].

Kronik Hastalıklar: Kronik hastalıklar sepsis riskini artıran önemli faktörlerdir. Diyabet, kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalıkları, kalp hastalıkları ve solunum

sistemi rahatsızlıkları gibi durumlar bağışıklık sistemini zayıflatarak sepsis riskini artırır.

Majör travma ve yanıklar: Travmatik hastalarda organ yaralanmasının ciddiyeti ile sepsis insidansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [36].

Genetik ve Epigenetik Yatkınlık: Genetik yatkınlık ve epigenetik değişiklikler bireylerin sepsise karşı duyarlılığını ve sepsisin gelişiminde rol oynayabilir [37].

Çevresel ve Hastane Faktörleri: Çevresel faktörler ve hastane koşulları da sepsis riskini etkiler. Hastane enfeksiyonları, antibiyotik kullanımı, hijyen standartları ve hastane ortamındaki diğer risk faktörleri sepsis gelişimini etkileyebilir.

Obezite: Obez bireylerin hastane yatışları sırasında enfeksiyon kapma olasılıkları yüksektir [38].

Malignite: Genel popülasyonla karşılaştırıldığında kanser hastalarının sepsisle hastaneye yatma olasılığı çok daha yüksektir [39].

2.1.6. Sepsis Patogenezi

Sepsis kompleks bir hastalık olup patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılammıştır. Mikroorganizmaların veya toksinlerinin kan dolaşımına girmesiyle tetiklenen karmaşık bir inflamatuvar yanıttır. Sepsisin patogenezi enfeksiyonun başlangıcından çoklu organ yetmezliğine kadar olan süreçte bir dizi immünolojik, inflamatuvar ve biyokimyasal mekanizmaların bir araya gelmesiyle şekillenir [1].

Patojen-ilişkili moleküler motifler (PAMP: pathogen associated molecular patterns, örneğin endo ve ekzotoksinler, lipidler veya DNA dizileri) veya endojen konak kaynaklı (hasar-ilişkili moleküler motifler; DAMP: damage associated molecular patterns) başlangıç sinyalidir. Bu moleküller antijen sunan hücrelerin (APC'ler) ve monositlerin yüzeyindeki spesifik reseptörleri (TLR: Toll-like receptors,) (NOD :Nucleotide-binding oligomerization domain) (RIG:Retinoic acid-inducible gene) aktive ederek inflamasyon, hücre metabolizması ve adaptif bağışıklık ile ilgili genlerin transkripsiyonu yoluyla sepsis klinik sendromunu başlatır [40]. PAMP'lerin ve DAMP'lerin APC'ler ve monositlerdeki TLR'lere bağlanması sinyal iletimine yol açarak NF- κ B (Nuclear Factor kappa B)'nin hücre çekirdeğine taşınmasına neden olur. Bu durum çeşitli pro-inflamatuvar interlökinler (IL) dahil olmak üzere "erken aktivasyon genlerinin" salınımına yol açar. Örnek olarak IL-1, IL-12, IL-18, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interferonlar (IFN'ler) verilebilir. Bu interlökinler daha

sonra diğerk sitokinlerin (örneğin, IFN- γ , IL-6, IL-8), kompleman ve koagölasyon yollarının aktivasyonuna ve negatif geri bildirim mekanizmasıyla adaptif bağışıklık sisteminin bileşenlerinin üretimi veya aktivitesini baskılar [41]. Sepsisin erken evrelerinde hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar sitokinlerin artışı gözlemlenir [42].

C5a'nın sepsis sırasında üretilen en aktif inflamatuvar peptidlerden biri olduğu gösterilmiştir [43], nötrofiller, monositler ve makrofajlar için en güçlü kemotaktik ajanlardan biridir. C5a nötrofillerde oksidatif uyarıyı tetikler ve bu da reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve granüler enzimlerin salınımına neden olur ve inflamatuvar doku hasarını başlatır. C5a pro-inflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin sentezini ve salınımını uyararak inflamatuvar yanıtları güçlendirir. Bu mekanizmaların akut inflamasyon durumlarında vazodilatasyon, doku hasarı ve çoklu organ yetmezliğine katkıda bulunmaktadır. C5a'nın sepsisin gelişimindeki potansiyel rolü nötrofil disfonksiyonu, lenfoid hücrelerin apoptozu, sistemik inflamasyonun kötüleşmesi, kardiyomiyopati, Dissemine intravasküler koagölasyon (DIC) ve çoklu organ yetmezliği ile ilişkili komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir [44].

Koagölasyon sisteminin aktivasyonu da sepsisin patogeneğinde önemli bir rol oynar. Sepsis sırasında yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) gelişebilir. Pıhtı oluşumu trombinin aktive olması ve fibrin ağının oluşmasıyla başlar. Aynı zamanda fibrinoliz sistemi de baskılanabilir bu durum kan pıhtılarının çözülmesini engeller ve DIC'in ilerlemesine katkıda bulunur [1, 45].

Endotel hücreleri proinflamatuvar uyarılmadan sonra antikoagölün işlevlerini kaybeder ve hücre yüzeyinde trombomodulin ve heparan sülfat salınımının azalması ve doku faktörü (TF) salınımının artması ile koagölasyonu uyarır. Patojenle aktive olmuş endotel tarafından artan TF salınımı yapışkan doku faktörü yüklü monositler ve lökositik mikropartiküller birlikte koagölasyon kaskadını aktive eder. Son olarak pro-inflamatuar proteaz trombin G-protein bağlı proteaz-aktive reseptör-1'i aktive eder bu da endotel uyarılarını artırarak hiperpermeabilite, adezyon molekölü ekspresyonu ve sitokin üretimi gibi tepkilere neden olur [46].

Endotelyal bariyer işlev bozukluğu özellikle sepsis ve septik şokta erken dönemde meydana gelen temel patofizyolojik bir olaydır. Endotelin bütünlüğü hücre iskeleti (aktin), hücreler arası adezyon molekölleleri (tight junctions) ve destekleyici proteinler ile korunur. Sepsiste bu yapılar öncelikle trombosit ve nötrofil yapışmasına,

oksidatif toksikler ve nitrosatif ara ürünler salınımına yanıt olarak bozulur. Selektinler ve integrinler artan ekspresyonu ile birlikte lökositlerin endotel yüzeyine bağlanması damar sıvısının sızmasına ve ekstravaze olan lökositlerin zarar görmüş endotel bariyerinden geçerek göç etmesine neden olur [41]. Vasküler geçirgenliğin artması nedeniyle uygulanan sıvının sadece %5'i 90 dakika sonra intravasküler alanda kalır. Bu durum yüksek kapiller sızıntı, artmış doku ödemi, azalmış oksijen difüzyonu ve olası organ yetmezliği ile birlikte sıvı tedavisine yetersiz ve kısa süreli yanıtlar oluşturur [47]. Bu durum hastalarda damar içindeki etkili dolaşım hacminin azalmasıyla venöz dönüş ve ventriküler ön yükün düşmesine dolayısıyla kalp debisinin (kardiyak output; CO) azalmasına ve doku hipoksisinin artmasına sebep olabilir [48].

Glikokaliks endoteli kaplayan ve antikoagulan durumu destekleyen (tight junctions)i koruyan bir glikoprotein-polisakkarit tabakasıdır. Sepsiste glikokaliks inflamatuvar mediatörler ve lökositler için bir hedefdir. Organ mikrovaskülatüründe yaygın olarak bulunan glikokaliks, sitokinler ve diğer inflamatuvar mediatörlerin sistemik salınımı yoluyla enfeksiyonun orijinal bölgesinden uzak dokulardaki endotelial aktivasyonu ve doku hasarını açıklayabilir. Glikokaliksin inflamatuvar mediatörler tarafından zarar görmesi akut böbrek hasarı, solunum yetmezliği ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur [49].

Hücrel apoptoz sepsis sırasında yaygın olarak gözlenen bir süreçtir. İnflamasyon sinyalleri hücre içindeki apoptotik yolları aktive edebilir. Apoptozisin CD4+ ve CD8+ T hücreleri, B hücreleri, foliküler dendritik hücreler (DC'ler) ve interdigitating DC'ler de dahil olmak üzere çeşitli organlardaki bağışıklık hücrelerinin ciddi şekilde tükenmesine neden olduğu ve bunun sonucunda immünosupresyona yol açtığı gösterilmiştir [50, 51].

Sepsiste oksidatif ve nitrozatif stres (sırasıyla reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin birikmesi), kardiyovasküler ve diğer organ yetmezliğine katkıda bulunarak doku hipoksisinin temel nedenlerinden biri olur [52]. Oksidatif stresin bir sonucu olarak mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna bunun da enerji üretiminde başarısızlığı ile sonuçlanır [53]. Bu durum hücrelerin yeterli ATP üretememesine ve hücrel işlevlerin bozulmasına sebep olur.

Sepsiste hem makro-hem de mikro-damar seviyelerinde değişiklikler meydana gelir. Kalp doğrudan etkilenebilir bu da sol ve sağ ventriküller ile sistolik ve diyastolik disfonksiyonun farklı derecelerde etkilendiği miyokardiyal depresyona yol açar [54].

Miyokardiyal depresyon vücudun organlarına kan akışını engelleyecek kadar şiddetli olabilir ve bu da organ hipoperfüzyonuna neden olabilir. Sepsisin erken evrelerinde artan vasküler geçirgenlik dolaşımdaki sıvı ve onkotik proteinlerin interstisyel ekstrasvasküler alanlara sızmasına neden olabilir bu durum doku ödemine ve genellikle önemli ölçüde hipovolemiye yol açabilir [55]. Aşırı nitrik oksit üretimi indüklenebilir nitrik oksit sentezinin aktivasyonu potasyum kanallarının açılması ve adrenerjik reseptörlerin downregulasyonu gibi çeşitli mekanizmalar vasküler tonus değişikliklerine ve katekolaminlere yanıt verme yeteneğinin azalmasına (vasküler hiporeaktivite) neden olmaktadır [56]. Mikrodamarların bazı bölgelerde daralma ve genişleme gibi düzensizlikler meydana gelir buda aynı organ yatağındaki farklı mikro dolaşım alanlarına olan kan akışını büyük ölçüde yavaşlatır veya artırır [57]. Bu durum oksijenlenmiş kanın hücreleri bypass ederek doku hipoksisine yol açabilir.

Sepsiste görülen laktat artışı genellikle yanlış bir şekilde yalnızca doku hipoksisine bağlı olarak anaerobik metabolizmaya atfedilir [58]. Doku hipoksisi bir dereceye kadar hiperlaktatemiye neden olabilir en azından başlangıçta yeterli resüsitasyon yapılmamış dönemde ancak hiperlaktateminin birçok diğer nedeni de vardır. Bunlar arasında karaciğer fonksiyon bozukluğu, mitokondriyal disfonksiyon ve kas sodyum pompalarının aktivasyonu ile katekolamin kaynaklı aerobik glikoliz yer alır [59].

Epigenetik değişiklikler de sepsisin patogeneğinde önemli bir rol oynayabilir. Bazı genetik polimorfizmler proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artışa veya azalmaya ya da enfeksiyonlara karşı bağışıklık tepkilerinde değişikliklere neden olabilir. Bu genetik faktörler arasında TNF- α , IL-1 β , Fcy reseptörleri ve TLR'lerdeki polimorfizmler yer alır [60].

2.1.7. Sepsis Kliniği

Sepsis vücudun enfeksiyona karşı verdiği sistemik bir yanıt olup çok çeşitli klinik belirtilerle kendini gösterebilir. Hastalar enfeksiyona bağlı olarak hipotansiyon, taşikardi, takipne, ateş, titreme, terleme ve lökositoz ile başvururlar. İleri dönemlerde şok bulguları ve organ disfonksiyonu akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akut renal yetmezlik, yaygın damar içi pıhtılaşma, pankreatit vb., konfüzyon veya mental durum değişiklikleri eşlik eder [30]. Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg, ortalama arter basıncı <70 mmHg), vücut sıcaklığında anormallikler (>38,3°C veya

<36°C), taşikardi, takipne ve organ perfüzyon bozukluğu gibi belirtiler hastaların mevcut tedavileri nedeni ile maskelenmiş olabilir. Örneğin kronik hipertansif hastalarda daha yüksek kan basıncı seviyelerinde hipoperfüzyon gelişebilir veya steroid kullanımı olan hastalarda ateşin ve inflamasyonun belirtilerini azaltabilir bu da vücut sıcaklığındaki normal değişikliklerin fark edilmesini zorlaştırabilir.

2.1.8. Sepsis Tanısı

Sepsisin tanısı son derece öznel ve değişkendir [61]. Şüpheli enfeksiyonu olan bir hastada klinik belirtiler ve semptomların bir kombinasyonu ile tanımlanabilir. Kesin “altın standart” bir tanı testi mevcut değildir. SOFA skorunda 2 veya daha fazla puan artışı sepsis göstergesi olabilir [20]. 2016 yılında yapılan araştırmalar hızlı SOFA değerlendirmesi (qSOFA)'nın sepsisi tanılamak için etkili bir tarama yöntemi olduğunu göstermektedir (**Tablo 2.3**).

Tablo 2. 3. qSOFA Kriterleri

qSOFA Kriterleri	Yok / 0	Var / 1
Solunum sayısı ≥ 22 /dk		
Bilinç bozukluğu GKS ≤ 13		
Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg		

qSOFA acil servislerde veya ilk değerlendirmede potansiyel sepsis vakalarını tespit etmek amacıyla kullanılan önemli bir araçtır. qSOFA SOFA skorundan daha az güvenilir olsa da laboratuvar testlerine ihtiyaç duymadan hızlı ve tekrar tekrar değerlendirilebilir olması avantaj sağlar. İki veya daha fazla kriterin varlığı hekimlerin enfeksiyon veya organ bozukluklarını daha iyi analiz etmelerini ve erken dönemde yoğun bakım ihtiyacını belirlemelerini sağlayabilir [20, 62]. Son güncellenmiş kılavuzlar qSOFA'nın sepsis veya septik şok taramasında daha az duyarlı olduğunu ve bu nedenle genellikle SIRS (Sistemik İltihap Yanıt Sendromu), NEWS (Ulusal Erken Uyarı Skoru) veya MEWS (Modifiye Erken Uyarı Skoru) gibi diğer araçlarla birlikte veya onların yerine kullanılmasını önermektedir (**Tablo 2.4 ve Tablo2.5**). Bu araçlar genellikle daha kapsamlı ve duyarlı değerlendirmeler sağlayarak sepsisin erken tanısına yardımcı olabilir [63, 64].

Tablo 2. 4. NEWS (National Early Warning Score) skorlaması

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

Tablo 2. 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							

2.1.9. Sepsis Tedavisi ve Yönetimi

Sepsis tedavisi kapsamlı bir yaklaşım gerektirir. Uluslararası bir konsorsiyum olan Sepsiste Sağkalım Kampanyası (SSC) yoğun bakım enfeksiyon hastalıkları tedavisi ve acil tıp alanında faaliyet gösteren profesyonel derneklerin bir araya geldiği bir organizasyondur. Sepsis ve septik şok yönetimi için güncellenmiş klinik kılavuzlar yayımlamıştır [65]. Tedavi planında enfeksiyon kontrolü ve antibiyoterapi, sıvı yönetimi, hemodinamik destek ve organ sistemlerine yönelik destek gibi kritik adımlar yer alır. Sepsis ve septik şok durumlarında tedavi hemen başlatılmalıdır. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar 6 saat içinde yoğun bakım ünitesine kabul edilmeli ve bu süre zarfında tedavi aksatılmamalıdır.

2.1.9.1. Antibiyoterapi ve Enfeksiyon Kontrolü

Sepsiste antibiyotik tedavisinin doğru şekilde uygulanması enfeksiyonun kontrol altına alınması ve hastanın sağkalım şansının artırılması açısından kritik öneme sahiptir. Sepsiste uygun ve erken antibiyoterapinin mortaliteyi azalttığı ve sağkalımın artırdığı bildirilmiştir [66, 67]. 2016 sepsis kılavuzlarında olduğu gibi 2021 kılavuzları da sepsis ve septik şok hastalarına antimikrobisellerin mümkün olan en kısa sürede ideal olarak 1 saat içinde uygulanmasını şiddetle tavsiye etmektedir. 2021 kılavuzları ek olarak belirtmektedir ki; şok tablosu varsa sepsis şüphesi taşıyan hastalarda antibiyotik tedavisi 1 saat içerisinde başlanmalıdır. Eğer şok mevcut değilse sepsis ihtimalini açıklayabilecek enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenler hızla değerlendirilmelidir.

Sepsis olasılığı devam ediyorsa antibiyotik tedavisi 3 saat içinde başlatılmalıdır. Takiplerde eğer sepsis tanısı gözden düşerse ve kuvvetle muhtemel başka bir hastalık neden olarak ortaya çıkarsa antibiyotik tedavisi sonlandırılabilir. Antibiyotiklerin seçimi enfeksiyonun kaynağı, olası etken mikroorganizmalar ve hastanın özelliklerine göre yapılmalıdır.[65]

Enfeksiyon kaynağı belli olmadığında ampirik geniş spektrumlu (geniş spektrumlu beta laktam, üçüncü ya da dördüncü kuşak sefalosporin ya da karbapenem) antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. *Metisiline dirençli staphylococcus aureus* (MRSA) açısından yüksek risk taşıyan sepsis veya septik şoklu hastalar için, MRSA kapsamına sahip ampirik antimikrobisellerin kullanılması önerilmektedir. Çoklu ilaca dirençli (MDR) için yüksek risk taşıyan sepsis veya septik şoklu hastalar

için bir gram-negatif ajan yerine ampirik tedavi için iki gram-negatif kapsama sahip antibiyotik ajan kullanılması önerilmektedir.

Antiviral ajanların kullanımı konusunda son kılavuzda herhangi bir öneri yoktur. Fungal enfeksiyon riski yüksek olan hastalar (immünyosüpresyon, uzamış yoğun bakım yatışı, total parenteral beslenme, acil gastrointestinal ya da hepatobilier cerrahi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yüksek doz kortikosteroid tedavi) için antifungal tedavinin başlanması önerilmektedir. Kaynak kontrolü özellikle idrar ve santral venöz kateterler olmak üzere potansiyel olarak enfekte invaziv cihazların çıkarılması şiddetle tavsiye edilmektedir. Ampiyem eklem enfeksiyonu, kolesistit veya intra-abdominal apse gibi durumlarda cerrahiye veya girişimsel radyolojiye hızlı bir şekilde konsültasyon yapılması gerekmektedir.

Sepsis veya septik şok tanısı olan ve yeterli kaynak kontrolü yapılan hastalarda antibiyotik dozlarının azaltılması günlük olarak değerlendirilmelidir, antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında tek başına klinik değerlerdirme yerine prokalsitonin ve klinik değerlendirmenin birlikte kullanılmasını tavsiye edilmektedir [64].

2.1.9.2. Sıvı Yönetimi ve Hemodinamik İzlem

Sepsis tedavisinde sıvı yönetimi kritik öneme sahiptir. Hastanın hemodinamik durumunu stabilize etmek ve organ perfüzyonunu sağlamak için dikkatli ve titiz bir yaklaşım gereklidir. Sıvı resüsitasyonunda ilk seçenek olarak kristaloidlerin kullanılması normal salin yerine dengeli kristaloidlerin kullanılması önerilmektedir [68]. Yapılan çalışmalarda dengeli kristaloidler alan septik hastalarda 30 günlük ölüm oranının daha düşük olduğu görülmektedir [69]. Sıvı resüsitasyonda jelatin solüsyonlarının ve nişasta solüsyonlarının kullanılmasını önermemektedir. 2021 son kılavuzunda yüksek hacimlerde kristaloid kullanıldığı durumlarda, kristaloidlerin tek başına verilmesi yerine albümin ile birlikte verilmesi önerilmektedir ve yapılan çalışmalarda bu yaklaşımın mortalitenin azalmasıyla ilişkili olduğu görülmektedir [65, 70].

Sepsis kaynaklı hipoperfüzyon veya septik şok olan hastalarda başlangıç resüsitasyonu için kılavuzlar ilk 3 saat içerisinde 30 mL/kg IV kristaloid verilmesini önermektedir [71]. Yeterli resüsitasyonun gerekli olmasına rağmen sıvı yüklenmesi artan mortalite ile ilişkilidir, ek olarak sıvı kısıtlamasının daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu gösterilmektedir [72, 73]. Bu yüzden sepsis hastalarında, 72 saat içinde sıvı

dengeğini nötr veya negatif tutmayı ve hacim aşımına bağlı organ yetmezliğini önlemek için toplam sıvı dengeğini düşük seviyede tutmayı amaçlamak gerekmektedir [74].

Sepsiste perfüzyonun değerlendirilmesinde statik hemodinamik ölçekler (örneğin, kalp hızı, ortalama arter basıncı, santral venöz basınç), dinamik ölçekler (örneğin, nabız basıncı, atım hacmi değişkenliği, pletismografi değişkenlik indeksi) ve sıvı yükleme yanıtlarını değerlendiren inferior vena kava (IVC) kollapsibilitesi ve pasif bacak kaldırma kullanımı gibi yöntemlerle makro-hemodinamik parametreler ölçülmektedir. Ancak mikro-dolaşım kan akışındaki kalıcı değişiklikler organ yetmezliğine yol açabilir. Mikro-dolaşım kan akışını analiz etmek için araçların geliştirilmesini gerekmektedir. Kalıcı hiperlaktatemi geleneksel olarak doku hipoperfüzyonu veya hipoksinin bir işareti olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle laktatın normale döndürülmesi (serum laktatını azaltmanın) son kılavuzlarda bir resüsitasyona rehberlik etmesi önerilmektedir. Ek olarak resüsitasyona rehberlik etmesi için kapiller dolum süresinin (CRT) kullanılması önerilmektedir. CRT'a dayalı sıvı resüsitasyonunun resüsitasyon hedefinin daha hızlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlayabilir [75].

Yeterli intravenöz sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon devam ederse vazopressörler verilmelidir. 2021 SSC'yu ilk seçenek olarak noradrenalin/norepinefrini önermektedir. Tansiyon hedefi OAB >65 mmHg olmalıdır. Vazopressör kullanan septik şoklu hastalar için daha yüksek ortalama arter basıncı (OAB) hedeflerine kıyasla 65 mm Hg'lik bir başlangıç hedef önerilmektedir. Eğer OAB hedeflerine ulaşmak için ikinci bir ajana ihtiyaç duyulursa vazopressin veya adrenalin/epinefrin önerilmektedir. Septik şok ve kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda yeterli sıvı replasmanı ve kan basıncına rağmen hipoperfüzyon bulgularının devam etmesi halinde noradrenaline dobutamin eklenmesinin ya da adrenalinin tek başına kullanılması önerilmektedir, levosimendan kullanılması önerilmemektedir [64]. Vazopressör tedaviler santral venöz erişim sağlanana kadar periferik yoldan kısa süreli olarak verilebilir, ancak en kısa zamanda santral venöz yolla geçilmelidir.

2.1.9.3. Organ Destekleri ve Ek Tedaviler

Son klavuzda sepsis ilişkili hipoksemik solunum yetmezliği olan erişkinlerde non-invaziv ventilasyon (NIV) yerine yüksek akımlı nazal oksijen (HFNO) tedavisinin kullanılması önerilmektedir. ARDS'li hastalarda düşük tidal hacim (6 mL/kg) stratejisinin kullanılması ve yüksek PEEP'le ventilasyon yapılması önerilmektedir. ARDS'li vakalarda plato basıncının 30 cm/H₂O'nun altında tutulması önerilmektedir. Şiddetli ARDS'li hastalar için deneyimli merkezlerde geleneksel mekanik ventilasyon başarısız olduğunda veno-venöz (VV) ECMO kullanılmasını tavsiye edilmektedir.

Septik şok tablosunda olan hastalarda vazopressör tedavisi en az 4 saattir ≥ 0.25 µg/kg/dak dozunda norepinefrin veya epinefrin devam ediyorsa iv her 6 saatte bir 50 mg veya 200 mg/gün infüzyon dozunda hidrokortizon verilmelidir.

Sepsis veya septik şoklu yetişkinler için iv C vitamini ve iv immünoglobulinlerin kullanılması tavsiye edilmemektedir.

2.2. Doku Hipoperfüzyonu

Doku hipoperfüzyonu vücut dokularının yeterli kan akışı ve oksijenlenme sağlayamaması durumudur. Bu durum hücrelerin ihtiyaç duyduğu oksijen ve besin maddelerini alamaması ve atık ürünlerin yeterince uzaklaştırılmaması sonucunda hücresel fonksiyonların bozulmasına ve hasara yol açar. Şok türü ne olursa olsun aynı tanımı taşır: makrosirkülasyon (kalp ve büyük damarlar) veya mikrosirkülasyon (kapiller, kan elemanları, hücreler) kaynaklı dolaşım yetmezliğinden kaynaklanan hipoperfüzyon nedeniyle oksijen (O₂) kullanımının ve hücre metabolizmasının yetersiz kalması [76].

Şok durumunda dolaşımı sağlamak ve doku perfüzyonunu gerçekleştirmek için yeterli kardiyak debi (CO) olması gerekir. Kardiyak debi aşağıdaki denklemle ölçülür: kalp atım hızı (KAH) ve strok volüm (SV)

$$CO=KAH \times SV$$

Strok volüm (SV), ön yük, art yük ve kontraktiliteye bağlıdır. Klinik uygulamada strok volümü artırmak için iki yöntem kullanılır: ön yükü artırmak amacıyla volüm eklemek ve kardiyak kontraktiliteyi artırmak için inotropik ajanlar kullanmak. Ancak yüksek dozda volüm veya inotrop uygulamasının daha kötü doku

perfüzyon sonuçları ile ilişkili olduğu bilinmektedir [62]. Bu yüzden yeterli perfüzyonu sağlamak için kalp debisini (CO) yalnızca gerekli seviyeye kadar artırmak gerekir.

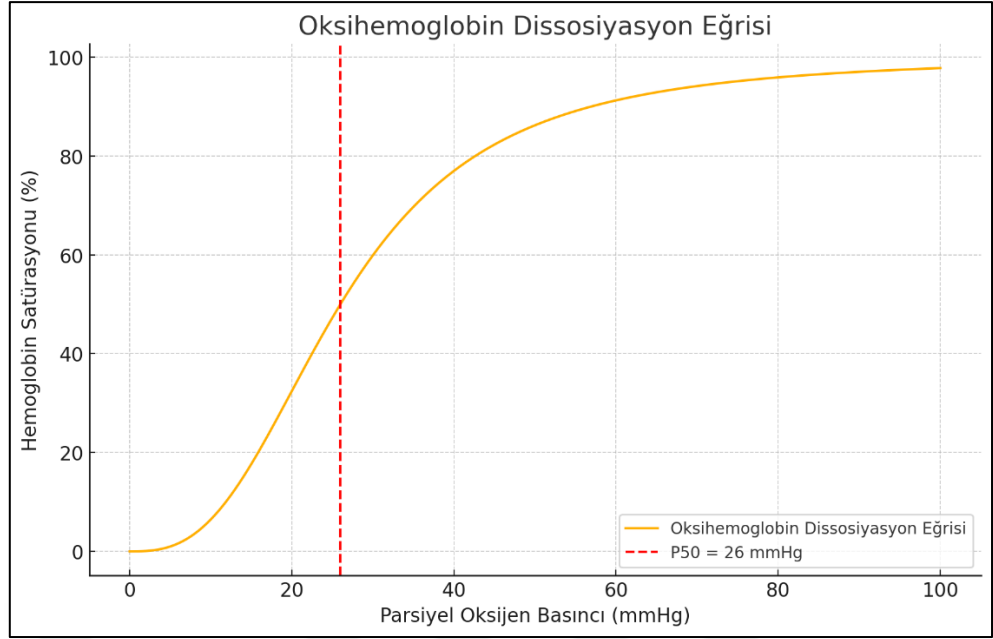
2.2.1. Doku Oksijenasyonu

Havada %21 oranında bulunan oksijen inspirium yoluyla alveollere ventile olmakta difüzyon yoluyla da kana geçmekte %97 oranında hemoglobine (Hb) bağlanarak %3 oranında plazmada erimiş halde dokulara taşınır. Oksijen parsiyel basıncına (PO₂) bağımlı olmak üzere Hb ile gevşek ve reversibl olarak bağlanır. PO₂'in düşük olduğu doku kapillerlerinde ise oksijen serbest bırakılır.

Arteriyel kanda oksijenin hemoglobine bağlanma oranı oksijen satürasyonu olarak adlandırılır ve şu formülle hesaplanır:

$$\text{Satürasyon \%} = 100 \times [(\text{arteriyel O}^2 - \text{erimiş O}^2) / \text{O}^2 \text{ kapasitesi}]$$

Oksijen kapasitesi hemoglobine bağlanabilecek maksimum oksijen miktarını ifade eder. Oksijenin hemoglobine bağlanmasında oksijenin parsiyel basıncı büyük önem taşır. Bu nedenle hemoglobin satürasyonu alveollerden arteriyel sisteme difüze olan oksijen miktarına bağlıdır. Oksijenin parsiyel basıncı ile hemoglobin satürasyonu arasındaki ilişki oksihemoglobin dissosiyasyon eğrisi ile gösterilir (**Şekil 2.1**). Bu "S" şeklindeki eğride, parsiyel oksijen basıncı ile satürasyon arasında neredeyse doğrusal bir ilişki vardır [77].



Şekil 2. 1. Oksihemoglobin Dissosiyasyon Eğrisi (Görsel, OpenAI'nin ChatGPT tarafından oluşturulmuştur 2024)

Oksihemoglobin dissosiyasyon eğrisi asidoz, anemi, hiperkapni, hipertermi, 2,3- difosfogliserat (2,3 DPG) ve ATP düzeyinde artma ile sağa; alkaloz, hipotermi, hipokapni, 2,3- difosfogliserat (2,3 DPG) ve ATP düzeyinde azalma, methemoglobinami ile sola kayar [77].

2.2.1.1. Oksijen Sunumu (DO₂)

Oksijen sunumu veya transportu arteriyel kanla dokuya taşınan oksijen miktarıdır ve kardiyak debi ve arteriel oksijen içeriğinin (CaO₂) çarpımına eşittir:

$$DO_2 = Co \times CaO_2 \times 10$$

$$CaO_2 \text{ (ml/100ml)} = (0,003 \times PaO_2) + (SaO_2 \times Hb \times 1,39)$$

1,39: Hemoglobinin O₂ taşıma kapasitesi, 0,003: O₂'in kanda erime katsayısı

$$DO_2 = Co \times 1,39 \times Hb \times SaO_2$$

Kardiyak debiyi vasküler sistemi ve CaO_2 'ni etkileyen faktörler DO_2 'yi de etkilemektedir. PaO_2 'nin arteriyel oksijenasyon üzerindeki etkisi oldukça sınırlıdır. Oksihemoglobin dissosiyasyon eğrisinin şekli nedeniyle hastanın PaO_2 değerinin 90 mmHg'nın üzerine çıkarılması zaten %90'ın üzerinde olan SaO_2 'ni önemli ölçüde değiştirmez. Bu durumda kanın oksijen içeriğini belirleyen ana faktörler SaO_2 ve hemoglobin miktarıdır. PaO_2 ise daha çok pulmoner gaz değişiminin bir göstergesidir [77].

2.2.1.2. Oksijen Tüketimi (VO_2)

Dokunun oksijen tüketimi (VO_2) doku metabolizmasını karşılamak için dokuya alınan oksijen miktarıdır.

$$VO_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2) \times 10$$

$$VO_2 = CO \times (SaO_2 - SvO_2) \times (Hb \times 1,39) \times 10$$

CaO_2 : Arteriyel oksijen içeriği, CvO_2 : Venöz O_2 içeriği

Normal fizyolojik koşullarda oksijen (O_2) tüketimi sadece metabolik duruma bağlıdır. Oksijen sunumu azaldığında dokular bu durumu oksijen ekstraksiyonunu artırarak telafi ederler. Ancak oksijen sunumu belirli bir kritik noktaya (kritik DO_2) ulaştığında oksijen tüketimi sunuma bağımlı hale gelir. Sepsis ve ARDS gibi çoklu organ yetmezliği durumlarında oksijen tüketimi büyük ölçüde sunuma bağımlıdır. Bu duruma patolojik sunum bağımlılığı adı verilir [77]. Kritik DO_2 'ye ulaşıldığında olumsuz anaerobik metabolizmaya ve laktat üretimi başlar [78].

2.2.1.3. Oksijen Ekstraksiyon Oranı (ERO₂)

Oksijen ekstraksiyonu (ERO₂) kullanılan oksijenin sunulan oksijene olan oranını ifade eder.

$$(ERO_2 = SaO_2 - SvO_2 = VO_2 / DO_2)$$

Normal koşullarda (ERO₂) yaklaşık olarak %25-30'dur. VO₂ ve DO₂ arasındaki dengeyi korumak için iki telafi edici mekanizma vardır. Oksijen ihtiyaçları arttığında oksijen sunumunu artırmak için kalp debisi (CO) yükselir. Bu yeterli olmazsa hemoglobinden oksijen ekstraksiyonu (ERO₂) artar. (ERO₂)'nin artması SvO₂'nin düşmesiyle sonuçlanır [79]. Eğer her iki telafi edici mekanizma da tükenmişse O₂ tüketimi tamamen DO₂'ye bağımlı hale gelir [78]. Bu durumda anaerobik metabolizmaya geçiş olur kendini laktat artışı, baz açığında artış olarak gösterir.

2.2.2. Hipoperfüzyonun Sepsis ve Septik Şoktaki Önemi

Sepsis birçok organ sistemi üzerinde olumsuz etkilere neden olur kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri özellikle kritik öneme sahiptir. Kardiyovasküler anormallikler sepsis kaynaklı doku hipoperfüzyonunun temel nedenlerinden biridir. Septik miyokardiyal depresyon genellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) disfonksiyonu olarak değerlendirilir. Ancak septik kardiyomiyopati hem sol hem de sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik işlevlerini etkileyen ve geri dönüşümlü olan bir disfonksiyon olarak tanımlanabilir [80]. Sepsisin kardiyomiyopatisinin patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Buna rağmen sepsisin erken evrelerinde artan kapiller geçirgenlik kalbe venöz dönüşün azalmasına neden olduğu ve salınan sitokinlerin doğrudan miyokardiyal depresyonuna yol açtığı düşünülmektedir [81, 82]. İnflamatuvar mediyatörlerin salınımının bir sonucu olarak arteriyoların iskelet kası dokusunda vazodilatasyonu meydana gelebilir bu da sistemik vasküler direncin azalmasına katkıda bulunur [83]. Kapiller geçirgenlik artışı ve intravasküler volüm kaybı hipovolemiye ve dolayısıyla doku hipoperfüzyonuna yol açar. Bu süreçlerin tümü sepsis ve septik şok sırasında hipoperfüzyonun gelişmesine ve organ fonksiyonlarının bozulmasına yol açar.

2.2.3. Hipoperfüzyon Parametreleri

Septik şok hastalarının resüsitasyonu için genellikle kalp hızı, ortalama arter basıncı ve santral venöz basıncı gibi makro-hemodinamik parametreler hedeflenir. Ancak makro-hemodinamik parametreler düzeltilse bile mikrosirkülasyondaki kan akışındaki bozukluklar devam edebilir ve organ yetmezliğine neden olabilir [84]. Bu makro- ve mikrosirkülasyon bölümleri arasındaki ayrım septik şok hastalarında doku perfüzyonunu değerlendirmek ve mikrosirkülasyon kan akışını analiz etmek için spesifik biyokimyasal araçlar geliştirilmesi gerektiğini ortaya koyar [85]. Perfüzyonun yeterliliğini ve oksijen arz ve talebini değerlendirmek için bazı oksijen metabolizması ile ilgili biyokimyasal belirteçlerin ve ölçüm yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir.

2.2.3.1. Santral Venöz Oksijen Satürasyonu (SvO₂, ScvO₂)

Santral venöz oksijen satürasyonu merkezi venöz kandan alınan santral venöz oksijen satürasyonu (ScvO₂) olarak ölçülürken, miks venöz oksijen satürasyonu (SvO₂) ise pulmoner arter kateteri ile ölçülür [86].

SvO₂ kabaca arteriyel oksijen sunumu (DO₂) ile venöz doku oksijen tüketimi (VO₂) arasındaki dengeyi yansıtır. SvO₂ normal aralığı %65-%75 olarak bildirilmektedir [87]. Doku oksijenizasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilen SvO₂ pulmoner arter kateterinin distal ucundan alınan kan örneği ile aralıklı olarak veya reflektans spektrofotometrik ölçüm tekniğini kullanan kızılötesi oksimetre ile sürekli olarak anlık olarak ölçülebilir [88]. Genellikle düşük SvO₂ değerleri düşük DO₂'yi, yüksek değerler ise düşük VO₂'yi gösterir. Ancak, SvO₂'yi etkileyen diğer faktörler arasında anemi, düşük SaO₂ (hipoksi) ve yüksek VO₂ bulunur. Artan oksijen tüketimi hipertermi, titreme, kramp, mekanik ventilasyonun ardından solunum kaslarının artan oksijen tüketimi veya psikomotor ajitasyon nedeniyle olabilir. Hb arteriyel satürasyon ve oksijen tüketimi optimize edildiğinde SvO₂ sadece kardiyak debiyeye (CO) bağlıdır [89]. Yüksek SvO₂ genellikle aşırı DO₂ veya düşük oksijen tüketiminden (sedasyon, kas gevşetici kullanımı, terapötik hipotermi gibi) kaynaklanabilir; ancak bu durumlar nadirdir. Bu nedenle yüksek SvO₂ genelde oksijen metabolizması sorunlarına işaret eder [78].

Pulmoner arter kateterinin yerleştirilmesi invaziv ve birçok potansiyel risk içeren bir işlem olduğundan santral venöz oksijen satürasyonunun (ScvO₂) miks venöz

oksijen saturasyonu (SvO₂) yerine kullanılabilirliği üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Normal koşullarda ScvO₂ genellikle SvO₂'den böbreklerden gelen kanı içermesi nedeni ile %2–7 daha düşüktür. Şok durumunda ScvO₂ ve SvO₂ arasındaki fark artar bunun nedeni şokta splanknik ve renal sirkülasyonun azalması ve kan akımının kalp ile beyne yönlendirilmesidir [90].

2.2.3.2. Laktat

Laktat anaerobik glikolizin metabolik son ürünüdür. Glukoz anaerobik glikoliz ile oksijen olmadan pirüvata metabolize edilir ve bu süreçte 2 ATP molekülü üretilir. Oksijen varlığında pirüvat mitokondriye girer ve pirüvat dehidrojenaz (PDH) enzimi tarafından asetilkoenzim A'ya dönüştürülür. Asetilkoenzim A krebs döngüsüne katılır ve ardından oksidatif fosforilasyonla 36 ATP molekülü oluşur. [91] Hipoperfüzyon ve oksijen sunumu (DO₂) seviyeleri kritik düzeylere düştüğünde pirüvat laktat dehidrojenaz enzimi tarafından laktata dönüştürülür.

Günlük laktat üretimi yaklaşık 1300 mmol/gün'dür. Normal laktat değeri 0,5-1,8 mmol/L arasındadır. Hiperlaktatemi yeterli doku perfüzyonu, bozulmamış tamponlama sistemleri ve yeterli doku oksijenizasyonu durumlarında da ortaya çıkabilir ve bu durumda laktik asit seviyeleri ılımlı şekilde artarak 2-4 mmol/L'ye çıkabilir. Ancak, devam eden hipoperfüzyon sonucu artan laktik asit üretimi veya azalmış atılımla kanda laktik asit seviyesinin 5 mmol/L'yi aşmasına neden olabilir. Bu durum tamponlama sistemlerinin bozulmasıyla birlikte laktik asidoza yol açar [92].

Kan laktat seviyesi genellikle kan örneklerinden ölçülür. laktat seviyesi hipoperfüzyonun geç bir göstergesidir. Hipoperfüzyonu genellikle >2 mmol/L'nin üzerindeki değerler gösterir.

Septik şokta kas hücrelerinin aşırı β-adrenerjik stimülasyonu veya katekolaminlerin verilmesiyle aşırı glikojenoliz ve glikolize yol açar. Bu durum PDH'nin kapasitesini aşan bir pirüvat birikimine neden olarak laktat üretimini artırır. Ayrıca septik toksinler tarafından indüklenen PDH ve diğer aerobik metabolizma mitokondriyal enzimlerinin bozulması da laktat üretimine katkıda bulunur [93].

Yüksek laktat düzeyleri hastalıkların ciddiyetinin yanı sıra perfüzyon ve oksijenizasyon yetersizliğinin kötü bir prognoz göstergesi olduğunu ve kritik hastalarda mortalite ile morbidite riskini artırdığını göstermektedir [94, 95].

Sepsiste sağ kalım kampanyası 2021 rehberi sepsis olduğundan şüphelenilen hastalar için kan laktatin ölçülmesini önermektedir [64]. Şokun ilk saatlerinde veya dekompanseasyon sürecinde laktatin yavaş kinetiği nedeniyle her 1-2 saatte bir ölçülmesinin yeterli olduğu belirtilmiştir [96].

2.2.3.3. C v-aCO₂/C a-vO₂ oranı

P_{v-aCO₂}/C_{a-vO₂} oranının anaerobik metabolizmayı yansıttığı ve kan gazı analizleri aracılığıyla elde edildiği gösterilmiştir. [97] Bu oran bir mole O₂ başına üretilen CO₂ mol sayısını yansıtan RQ'dan (Respiratory Quotient- Solunum Katsayısı) türetilmiştir; kalorimetri ile doğrudan ölçülebilir ve şu denklemlerle ifade edilir:

$$C_{v-aCO_2}/C_{a-vO_2} = RQ = \text{CO}_2 \text{ üretimi (VCO}_2\text{)} / \text{O}_2 \text{ tüketimi (VO}_2\text{)}$$

Bu denklem solunum katsayısını RQ hesaplamak için kullanılır ve dolaşım ile metabolik süreçlerin etkinliğini değerlendirmede önemli bir parametredir.

Aerobik metabolizmada, bir O₂ molekülü yaklaşık olarak bir CO₂ molekülünün üretilmesine yol açar ve bu durumda RQ = 1'dir. Hipoperfüzyonun anaerobik metabolizmaya yol açtığı durumlarda hem VO₂ hem de VCO₂ azalır ancak bu azalma aynı oranda değildir. VCO₂ anaerobik üretimdeki artışın aerobik üretimdeki azalmayı dengelemesi nedeniyle sadece hafif bir düşüş gösterir.

$$RQ \uparrow = VCO_2 \downarrow / VO_2 \downarrow \downarrow$$

Bu nedenle RQ > 1 olması anaerobik metabolizmayı gösterir. [98] Klinik uygulamalarda anaerobik metabolizmanın bir göstergesi olarak C_{v-aCO₂}/C_{a-vO₂} > 1,4 olması anaerobik metabolizmaya işaret eder. Laktata kıyasla daha erken bir yanıt vermesi avantajdır [99].

Septik şok hastalarında artmış C_{v-aCO₂}/C_{a-vO₂} oranlarının daha kötü bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir [100].

2.2.3.4. Kapiller Dolu Zamanı (CRT)

CRT yani kapiller dolu zamanı işaret parmağının distal kapiller ağının renginin 10 saniye süreyle basınç uygulandıktan sonra geri dönme süresi olarak tanımlanmıştır. Renginin normale dönme süresi >3 saniyeyi aşarsa bu durum anormal olarak kabul edilmiştir. Kanın distal kapiller yataklarına geri akışını yansıtır. Bu süre kan akışının ve dolaşımın etkinliğini gösterebilir [4]. Hasta başında uygulanması kolay ve tekrarlanabilir.

Kapiller dolu zamanı (CRT) üzerine yapılan bir araştırmada pediatrik ve yetişkin yoğun bakım hastalarında CRT'in plazma laktat seviyesi ve SOFA skoru ile değerlendirildiği ve doku perfüzyonu ile organ disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur [84]. CRT'nin septik şok hastalarında 14 günlük mortaliteyi öngördüğü kanıtlanmıştır [101].

2.3. Böbreğin Anatomik Yapısı

Böbrekler insan vücudunda spinal kolonun iki tarafında T12 ile L3 vertebra seviyeleri arasında bulunan ve retroperitoneal olarak yerleşen fasulye şeklindeki çift organlardır. Sağ böbrek karaciğerin varlığı nedeniyle sol böbreğe göre biraz daha aşağıda konumlanır [102].

Böbrek dıştan içe doğru üç ana tabakaya sahiptir:

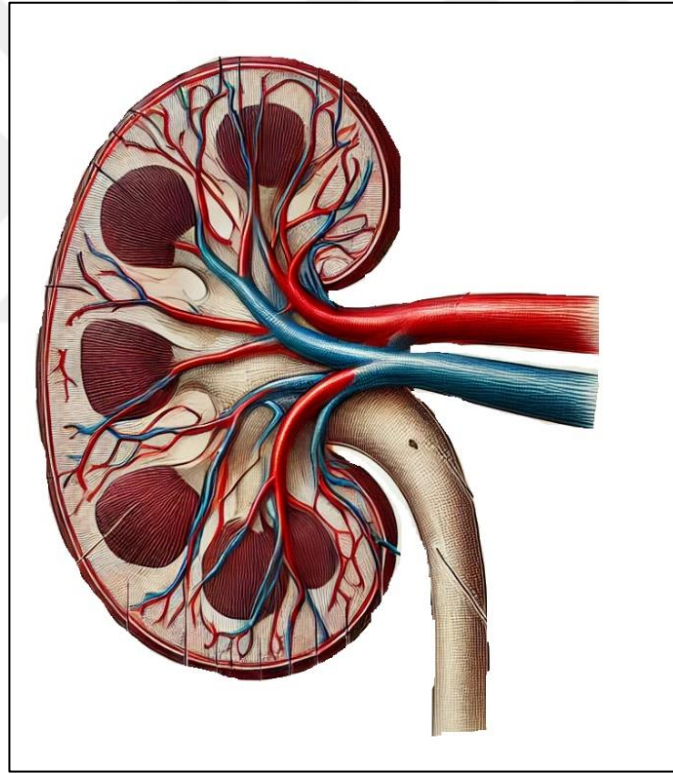
1. Korteks: Böbreğin dış kısmını oluşturan korteks glomerülleri ve böbreğin temel işlev birimlerinden biri olan nefronların başlangıç kısmını içerir.
2. Medulla: Korteksin altında yer alan medulla piramit şeklindeki yapıların bulunduğu bölgedir. Medullanın uç kısımlarında idrarın toplandığı renal papilla yer alır.
3. Renal Pelvis: İdrarın toplandığı ve üreter aracılığıyla mesaneye taşındığı bölgedir.

2.3.1. Böbreğin Vaskülarizasyonu

Böbrekler doğrudan aortadan çıkan renal arterler yoluyla kanlanır. Renal arterler böbreğe girdikten sonra 4-5 segmental dala ayrılır. Bu segmental arterler renal sinüs boyunca ilerleyerek lobar arterlere dönüşür. Lobar arterler daha sonra dallanarak interlober arterler haline gelir ve renal parankim içine girer. Kortikomedüller bölgede interlober arterler arkuat arterler olarak adlandırılır ve böbrek piramitlerinin tabanına

paralel seyreder. Arkuat arterler daha küçük interlobüler arterlere ayrılır ve bu interlobüler arterler de afferent arteriyollere dönüşerek kan akışını sağlar. Böbrek arterleri anastomoz yapmaz ve hem ana renal arter hem de dalları uç arterler olarak kabul edilir. Kanın büyük bir kısmı kortekste glomerüllere ulaşarak filtre edilir ve ardından toplardamarlar aracılığıyla böbrekten uzaklaştırılır [103].

Böbreklerin venöz drenajı postglomerüler kapillerlerin interlobüler venlere drene olmasıyla başlar ve bu venler arkuat, interlober, lobar ve segmental venler olarak birleşerek renal veni oluşturur. Renal venler doğrudan inferior vena kavaya (IVC) drene olur. IVC'nin orta hattın sağında konumlanması nedeniyle sol renal ven sağ renal vende daha uzundur [103] (Şekil 2.2).



Şekil 2. 2. Böbreğin Vaskülarizasyonu (Görsel, OpenAI'nin ChatGPT tarafından oluşturulmuştur 2024)

Böbrekler toplam vücut ağırlığının sadece %1'ini oluşturmasına rağmen kalp debisinin %20'sine denk gelen yaklaşık 1000 mL/dakika kan akışı alır [102]. Böbreklere metabolik ihtiyaçlarının çok üzerinde kan akışı olur bu durum kan filtreleme işlevlerinin önemini gösterir.

2.3.2. Böbreğin Fizyolojisi

Böbreğin temel işlev birimi nefrondur ve her bir böbrekte yaklaşık 1-1,5 milyon nefron bulunur. Nefronun yapısal bileşenleri şunlardır:

- Glomerül: Kanın filtre edildiği kapiler ağdır.
- Proksimal tübül, Henle kulpu ve distal tübül: Bu tübüller su, elektrolit ve diğer maddelerin geri emilimini sağlar.
- Toplama kanalları: İdrarın son yoğunluk ayarının yapıldığı ve renal pelvise taşındığı bölümdür.

Böbrekte afferent arteriyoller glomerüler kapillerleri oluşturacak şekilde dallanır ve bu kapillerler daha sonra birleşerek efferent arteriyollerini meydana getirir. Afferent ve efferent arteriyollerin dirençleri değiştirilerek glomerüler filtrasyonun ana itici gücü olan glomerüler kapiller hidrostatik basınç ayarlanabilir böylece glomerüler filtrasyon kontrol edilebilir. Efferent arteriyollerden kaynaklanan vasa recta ise renal medullaya kan sağlar ve alışılmadık bir yapıya sahiptir. Çıkan Henle kulpunun yanında iner, inen Henle kulpunun yanında ise yükselir. Bu karşı akımlı akış renal medullada yüksek çözünmüş madde konsantrasyonu gradyanlarının oluşmasına yardımcı olur. Bu durum medulladaki çözücülerin (örneğin elektrolitlerin) kan dolaşımıyla uzaklaştırılmasını önleyerek suyun geri emilimini destekler [102].

Her nefronda distal tübülün başlangıç kısmı afferent arteriyolün son bölümü ve efferent arteriyolün başlangıç kısmıyla temas eder. Distal tübülün bu kısmı "maküla densa" olarak adlandırılır. Maküla densa ve çevresindeki damarsal yapılar birlikte "jukstaglomerüler aparat" adı verilen özel bir yapıyı oluşturur. Jukstaglomerüler aparat renal kan akışını (RBF) ve glomerüler filtrasyon hızını (GFR) düzenler. Normal glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 120 ml/dk/1,73 m² olup günde 180 L ultrafiltrate oluşur. Bunun büyük bir kısmı (% 98 - 99) filtrasyondan sonra geri emilir [103].

Çok yüksek renal kan akışı yüksek basınç nedeniyle organ hasarına veya tübüllerde yeniden emilimin bozulmasına yol açabilir. Çok düşük renal kan akışı ise iskemiye ya da azalan filtrasyon nedeniyle toksik metabolitlerin kanda birikmesine neden olabilir. Bu sebeplerden dolayı renal kan akışı normal perfüzyon basınçları aralığında (ortalama arteriyel basınç 75-165 mmHg) sabit tutulur ve bu duruma renal oto-regülasyon denir [102].

Hem renal kan akışı (RBF) hem de glomerüler filtrasyon hızı (GFR) afferent ve efferent arteriyol tonunun değiştirilmesiyle kontrol edilir. Afferent veya efferent

arteriyolün daralması toplam renal vasküler direnci artırır ve RBF'yi azaltır. Afferent arteriyolün daralması glomerüler kapiller hidrostatik basıncı düşürerek GFR'yi azaltır. Efferent arteriyolün daralması glomerulusta kan birikmesine neden olarak glomerüler kapiller hidrostatik basıncı artırır ve böylece GFR'yi yükseltir. Böbrekte otoregülasyonun biyolojik mekanizması miyojenik yada tübüloglomerüler geri bildirim mekanizmaları nedeni ile gerçekleştiği düşünülür.

- Miyojenik mekanizma: afferent arteriyollerin düz kaslarının basınca duyarlı tepkisiyle kan akışını sabit tutar. Yüksek perfüzyon basıncında arteriyol gerilir ve kasılarak damar çapını daraltır bu da vasküler direnci artırır ve kan akışını sınırlar. Düşük perfüzyon basıncında ise arteriyol gevşer damar genişler ve direnç azalır böylece kan akışı artarak böbrekte sabit kalır.
- Tübüloglomerüler geri bildirim jukstaglomerüler aparatın distal tübülden geçen sıvı akışını izleyerek glomerüler filtrasyonu ayarladığı bir mekanizmadır. Renal perfüzyon basıncı arttığında glomerüler filtrasyon ve buna bağlı olarak makula densa'ya ulaşan Na^+ ve Cl^- miktarı artar. Makula densa, bu iyonların konsantrasyonunu algılar ve iyonların hücre içine girişi H_2O 'nun osmotik hareketiyle birleşerek makula densa hücresinde GFR ile orantılı olarak şişmeye yol açar. Ardından adenosin bazlı bir haberci salınır ve bu haberci afferent arteriyollerin daralmasına mezangial hücrelerin kasılmasına ve renin salgısının baskılanmasına neden olur. Böylece RBF ve GFR azalır. Basınç düştüğünde ise bu etkiler tersine döner [102].

Böbrekler idrar oluşumunun yanı sıra kan bileşiminin homeostazında kritik rol oynar. Plazma hacmi ve elektrolit dengesi plazma osmolalitesinin kontrolü toksik atıkların ve ilaçların atılması gibi işlevlere sahiptir. Asit-baz dengesinin metabolik yönlerini kontrol eder ve önemli bir glukoneogenez organı olarak uzun süreli açlıkta plazma glukoz düzeyini dengeler. Endokrin görevleri arasında eritropoietin senteziyle eritrosit üretiminin düzenlenmesi D vitamini aktif formu olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşümü ve renin-anjiyotensin-aldosteron aksının ilk hormonu olan renin salgısı yer alır. Üre ve kreatinin gibi atık maddeler glomerüler filtrasyonla bazı ilaçlar ise tübüler sekresyonla vücuttan uzaklaştırılır. Ayrıca sodyum atılımındaki değişiklikler ve renin salınımı ile kan basıncını kontrol eder [102, 103].

2.4. Ultrasonografi

Ultrasonografi tıp alanında tanı ve tedavi amaçlı yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Yüksek frekanslı ses dalgalarının doku ve organlar üzerindeki yansımalarını kullanarak görüntü elde eder. Bu yöntem, invaziv olmaması taşınabilir olması radyasyon içermemesi ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle klinik pratikte önemli giderek artmaktadır.

2.4.1. Ultrasonografinin Çalışma Prensibi ve Klinik Kullanımı

Bir megahertz üzerindeki frekanslara ultrasonik frekanslar adı verilir. Ultrasonografi piezoelektrik kristallerin bulunduğu bir prob aracılığıyla çalışır. Piezoelektrik olayı ilk kez 1880 yılında Currie kardeşler tarafından tanımlanmış olup bu fenomeni kullanarak güçlü titreşimler üretebilen medikal cihazlarda çeşitli özel kuvars kristalleri kullanılmaktadır [104]. Bu cihazlarda kristallere elektrik akımı uygulandığında kristaller deforme olarak titreşir ve ultrasonik dalgalar oluşturur yani elektrik akımını ultrason enerjisine dönüştürür. Ayrıca kristaller ultrason enerjisini tekrar elektrik akımına dönüştürebilir [105].

Ultrasonografi probu elektrik enerjisini yüksek frekanslı ses dalgalarına dönüştürür ve bu dalgalar vücut dokularına gönderilir. Dalgalar dokulara çarptığında bir kısmı geri yansır ve prob tarafından algılanır. Prob yansıyan dalgaları elektrik sinyallerine dönüştürerek ultrason cihazına iletir. Bu sinyaller cihazın bilgisayar sistemi tarafından işlenir ve görüntü olarak ekrana yansıtılır.

Transdüser frekansının uygun seçimi ultrasonografide optimal görüntü çözünürlüğü sağlamak için önemli bir kavramdır. Yüksek frekanslı ultrason dalgaları daha kısa dalga boyuna sahip oldukları için daha net ve detaylı görüntüler sağlar. Yani yüksek frekans kullanıldığında görüntülerin aksenel düzlemdeki çözünürlüğü artar bu da ince detayların daha net görünmesini sağlar. Ancak yüksek frekanslı dalgalar belirli bir mesafede esas olarak yüzeysel yapıların görüntülenmesi için uygundur [106]. Tam tersi düşük frekanslı dalgalar (uzun dalga boyu) daha düşük çözünürlükte görüntüler daha derin yapıları görüntüleyebilirler.

Ultrason problemleri içerdikleri kristallerin dizilimine bağlı olarak lineer veya konveks olarak adlandırılır. Lineer problemler yüksek frekans kullanarak daha yüzeysel yapıları görüntülerken konveks problemler düşük frekans kullanarak daha derin dokulara ulaşabilir. Bu nedenle seçilecek prob incelenecek yapının yüzeyden uzaklığına ve

dokuların akustik özelliklerine göre seçilmelidir. Fokal alan ultrason programlarının ışın boyunca en iyi görüntüyü elde ettiği alandır ve bu alanın incelenen dokuya göre ayarlanması önemlidir. Doku derinliği arttıkça ultrason dalgasının gücü azalır ve derin dokulardan gelen sinyal zayıflar. Ultrason cihazları bu kaybı azaltmak için gri skala kazancı ayarı (Time Gain Compensation; gain) ile dokuya yansıyan eko şiddetini ayarlayabilir. Ultrasonografide probun gain ayarını çok yüksek yapmadan yeterli görüntü kalitesini elde edebilmek için uygun frekansta bir prob seçilmelidir. Eğer sinyal yeterince güçlü değilse (görüntü çok koyu ise), gain ayarını artırmak veya daha düşük frekansta bir prob kullanmak gerekebilir. Görüntü çok parlaksa, gain ayarını düşürmek veya daha yüksek frekansta bir prob kullanmak uygun olacaktır [104].

A-Modu ultrasonografi teknolojisinin en basit ve en eski formudur. "A" harfi "Amplitude" (genlik) anlamına gelir. İncelenen alandaki farklı doku yüzeylerinden yansıyan sesler grafik şeklinde kaydedilir. A-Modu iki boyutlu bir görüntü sunmaz; yalnızca yansımaların derinliğini ve yoğunluğunu gösterir. B-Mod en yaygın kullanılan ultrasonografi modudur. Doku içindeki yapıların iki boyutlu gri tonlamalı görüntülerini sağlar. M-Mod bir ekranda zamanla değişen tek bir doku yüzeyinin hareketini gösterir. "M" harfi "Motion" dan gelir.

2.4.2. Doppler Teorisi ve Doppler Ultrasonografi Yöntemleri

Christian Doppler 1842 yılında, bir dalga kaynağı ve bir gözlemci birbirlerine göre hareket ettiğinde gözlemcinin algıladığı dalga frekansının değişeceğini öne sürmüştür. Bu prensip hem ses dalgaları hem de ışık dalgaları için geçerlidir [107]. Sabit frekansta bir ses kaynağına yaklaştıkça ses daha tiz uzaklaştıkça ise daha pes duyulur. Aynı etki kaynak sabitken dedektör hareket ettiğinde de gözlemlenir. Hareketle ilişkili bu frekans değişikliğine Doppler kayması denir. Bu fizik kuralına göre doppler ultrasonografi yöntemi geliştirilmiştir.

Doppler ultrason görüntü elde etmek amacıyla sesin pals şeklinde gönderilen ultrasonografik dalgalarının eritrositlerden çok daha büyük olması nedeniyle temel olarak saçılma olayını kullanır. Bu teknoloji hareket eden kan hücrelerinden saçılan ultrason dalgalarını analiz ederek kalpteki kan akışının hızı ve yönü hakkında bilgiler verir [106]. Tıbbi Doppler uygulamasında en önemli hareketli ses yansıtıcıları eritrositlerdir ve doppler yöntemiyle eritrositlerin hızı hesaplanabilir. Ayrıca kan akımının yönü akış yönüne göre belirlenen renk kodlamasıyla da tespit edilebilir.

Transdüserere doğru akan kan kırmızı transdüserden uzaklaşan kan ise mavi renkle gösterilir [108].

Doppler gönderilen ve alınan frekanslar arasındaki farkın (frekans kayması) analiz edilmesiyle çalışır. Bu zayıf ses dalgalarının işlenmesi spektral analiz adı verilen ve Fourier dönüşümü kullanılarak yapılan bir işlemle gerçekleştirilir [109].

Doppler analizinin beş modu vardır: sürekli dalga Doppler, puls dalga Doppler, renkli Doppler, doku Doppler ve duplex tarama [106].

2.4.2.1. Sürekli Dalga (Continuous Wave) Doppler

İlk ve en basit Doppler türü sürekli dalga Doppler transdüseridir. Bu yöntem yansıtılan dalgaların sürekli olarak üretilmesini ve algılanmasını sağlar [110]. Transdüserde biri sürekli ses dalgası üreten diğeri ise yansıyan ses dalgalarını algılayan iki ayrı transdüser bulunur. Bu Doppler türü yüksek hızlarda kan akışını ve yönünü analiz etmek için idealdir. Ancak dezavantajı derinlik ayırımının zayıf olmasıdır. Sürekli dalga Doppler özellikle aort kapak darlığı, mitral kapak darlığı ve triküspit regürjitasyon gibi kan akış hızının çok yüksek olduğu bölgelerde kan akış hızını belirlemedeki yeteneği ile öne çıkar.

2.4.3. Spektral (Dupleks) Doppler

Doppler ultrasonunun bir kombinasyonu ve spektral analiz yöntemlerini kullanarak hem yapısal hem de işlevsel bilgileri sağlayan bir görüntüleme tekniğidir. Seçilen alandan dönen ekolardan elde edilen frekans farkı, monitörde hız/zaman veya frekans grafiği olarak izlenebilir. Ayrıca monitörde en yüksek hız ve ortalama hız gibi akıma ait birçok sayısal değer de görülebilir.

Dokuya gönderilen bir ultrason puls çizgisi boyunca birçok noktadan ölçüm alındığında multi-gate Doppler gerçekleştirilir. Bu ölçümlerden elde edilen akım bilgileri akışın yönü ve hızı doğrultusunda renklendirilir ve B-mod görüntüsündeki damar yapısına entegre edilir. Bu işlem renkli Doppler görüntüleme sağlar. Renkli Doppler görüntüleri akış hakkında kalitatif bilgiler sunar; yani akışın genel yönü ve hızı hakkında bilgi verir. Ancak, bu görüntüler genellikle yalnız başına değil grafik şeklindeki Doppler spektrumu ile birlikte kullanılır. Renk tonları akım hızını belirtir açık parlak tonlar hızlı akışı, koyu tonlar ise yavaş akışı temsil eder. Renklerin değişimi, frekans kaymasını (akışın hızı) ve faz kaymasını (akışın yönü) yansıtır.

Böylece renkli Doppler görüntüleme akış hakkında hem görsel hem de detaylı bilgi sağlanır [106].

2.4.4. Doppler İndeksleri

Spektral Doppler ve renkli Doppler vasküler sistemin incelenmesinde temel ultrasonografik yöntemlerdir. Doppler ultrasonografi akımın kalitatif (akımın varlığı, yönü ve karakteristiği) veya kantitatif (akım hızı ve volümü) olarak değerlendirilmesini sağlar. Ayrıca yarı kantitatif veriler (pik sistolik hız, diyastolik hız, rezistif indeks, pulsatilite indeksi) de elde edilebilir.

Yarı kantitatif Doppler verileri damar empedansını değerlendirmek amacıyla kullanılır. Empedans akıma karşı damar içi ve çevresindeki tüm dirençlerin toplamıdır ve Doppler spektrumundan hesaplanabilir. Vazokonstrüksiyon empedansı artırırken vazodilatasyon egzersiz sonrası ekstremitelerde ve yemek sonrası splenik damarlarda empedansı azaltır. Nakledilmiş böbreklerde vasküler reaktivite ve intrauterin büyüme geriliği durumlarında empedans artışı gözlenir.

Bu yarı kantitatif indeksler açısız düzeltme veya damar çapı ölçümlerine gerek kalmadan akımı kendi içerisinde değerlendiren bazı indeksler geliştirilmiştir. Bunu Doppler spektrumu üzerinden hesaplanabilir bu da klinik uygulamada önemli bir kolaylık sağlar.

2.4.5. Resistif İndeks

Resistif indeks (RI) veya Pourcelot indeksi damarın kompliyansını değerlendirmek için doppler ultrason kullanılarak yapılan non-invaziv bir ölçümdür. Bu indeks 1974 yılında Léandre Pourcelot tarafından tanımlanmıştır. Rezistans İndeksi maksimum (sistolik) ve minimum (diyastolik) akım hızları arasındaki farkın maksimum akım hızına oranı olarak tanımlanır. Resistif indeks (RI) şu formül ile hesaplanır:

$$\text{Formül: RI} = (\text{Sistolik Hız} - \text{Diyastolik Hız}) / \text{Sistolik Hız}$$

Renal Resistif İndeks (RRI) özellikle böbreklerde doku perfüzyonunu değerlendirmek amacıyla uzun yıllardır kullanılan bir parametredir. RRI böbrek içindeki intravasküler hacim ve hemodinamik değişiklikleri gösterir [111, 112]. Normal bir RRI değeri genellikle $0,60 \pm 0,01$ olarak kabul edilir. Çoğu yazar 0.70 değerini normalin üst sınırı olarak değerlendirir.[112] RRI ölçümü sırasında ultrason

açısının doğru ayarlanması kritik değildir çünkü ölçüm hataları birbirini dengeleyerek sonucu etkilemez. Bu nedenle RRI böbrek mikrodolaşımdaki patolojik değişiklikleri incelemek için geçerli bir araç olarak kabul edilir [113].



3. GEREÇ ve YÖNTEM

SOFA skoru 2'nin üstünde olan OAB \geq 65 mmHg'nin üstünde olması için vazopressör/inotrop tedavi almakta olan mekanik ventilasyon desteği alan santral venöz kateterizasyonu ve invaziv arter monitörizasyonu uygulanmış septik şok tanılı hastaların dahil edildiği çalışmada hastaların mevcut takip ve tedavileri Türk Yoğun Bakım Derneği (TYBD), Yoğun Bakım Derneği (Society of Critical Care Medicine – SCCM) ve 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 ve SOFA skorları, kan, idrar, trakeal aspirasyon sıvısı gibi vücut örneklerinden elde edilen kültür sonuçları ve biyokimyasal analizler ayrıca günlük ve haftalık takiplerde kullanılan arter-santral venöz kan gazı analiz, tam kan sayımı, C-reaktif protein, prokalsitonin, albümin gibi parametreler, mekanik ventilatör parametreleri, hastalara uygulanan vazopressör/inotrop ajan desteği, gelişen mortalite ve morbidite durumları günlük fizik muayenelerde değerlendirilen kapiller dolun zamanı (CRT) 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. Hastanemizin etik kurulundan 31.08.2023 tarihinde E-54022451-050.05.04-121151 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. 01.08.2023 – 31.08.2024 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde septik şok tanısı nedeniyle takip ve tedavisi uygulanan 50 hasta ile prospektif gözlemsel çalışma olarak gerçekleştirildi.

3.2. Çalışmanın Yapılacağı Yer ve Özellikleri

Çalışma İstanbul ili Fatih ilçesinde bulunan ve 600 yatak kapasiteli 3. basamak bir hastane olan Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'ne bağlı iki Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)

toplam 27 yatağa sahiptir. Her yatakta bir mekanik ventilatör ve tam kapsamlı monitör bulunmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde 24 saat boyunca mesai saatlerinde 2 sorumlu hekim ve 4 tıpta uzmanlık öğrencisi, nöbet saatlerinde ise 1 sorumlu hekim ve 2 tıpta uzmanlık öğrencisi görev yapmaktadır.

3.3. Çalışma Evren ve Örneklemi

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Yoğun Bakım Ünitelerinde septik şok nedeniyle takip edilen, spontan solunum çabası göstermeyen, mekanik ventilasyon ihtiyacı bulunan, SOFA skoru 2'den yüksek ve laktat düzeyi 2 mmol/L'den fazla olan mekanik ventilatör desteği ve vazopressör/inotrop ajan desteği alan 50 hastada planlandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların birinci derece yakınlarından onam alındı. Onam vermeyi reddeden hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. Çalışma Planı

Verilerin doğru bir şekilde toplanabilmesi için veri toplama ve izleme formu 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 çalışma sırasında 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,
- Çalışma sırasında hastaya ait elde edilen vital bulguları, (kalp hızı, sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçları, ateş, oksijen saturasyonu),
- Hastanın yoğun bakım yatışının ilk 24 saatinde hesaplanan APACHE-II skoru ve çalışma günü hesaplanmış olan SOFA skorları,
- Çalışma sırasında alınan arteriyel ve santral venöz kan gazı analizi sonuçları,
- Çalışma sırasında hastaya ait elde edilen ultrasonografik ölçüm sonuçları,

- Çalışma sırasında hastanın kapiller dolum zamanı (CRT) ölçülüp kayıt edildi.
- Çalışma sırasında alınan arteriyel ve santral venöz kan gazı değerlerinden laktat ve $Cv-aCO_2/Ca-vO_2$ değerleri hesaplanıp kayıt yapıldı
- Çalışma sonrası 28 günlük mortalite takibi,
- Veriler istatistiksel analiz yapılabilmesi için elektronik formatta kaydedildi ve istatistiksel analizleri yapıldı.

Yoğun bakım ünitemizde, çalışma süresince septik şok nedeniyle takip edilen ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.5. Hastaların Değerlendirilmesi

3.5.1. Çalışma Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşından büyük
- Septik şok nedeniyle takip edilen hasta
- Yoğun bakım takibi ihtiyacı olan
- İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan
- İnvaziv arter monitörizasyonu bulunan hastalar
- Santral venöz kateterizasyonu olan hastalar
- Ortalama arter basıncı ≥ 65 mmHg olabilmesi için inotrop desteği alan hastalar
- Sofa skoru >2 olan hastalar
- Kan laktat seviyesi >2 mmol/L olan hastalar

3.5.2. Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük hastalar
- Hipotermik vücut sıcaklığı düşük olan hastalar ($<35C$)
- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
- Gebe hastalar
- Renal arter stenozu veya yapısal böbrek hasarı olan hastalar
- Başka bir yoğun bakım ünitesinden kabul edilen hastalar
- Ultrason jeline karşı allerji
- Vücut kitle indeksi (BMI) >35 olan morbid obezite hastaları
- Geçirilmiş renal cerrahisi olan hasta

- İnterabdominal postop cerrahi hastaları
- Atrial fibrilasyonu veya flutter olan hastalar (sinüs ritmi dışında kalan kardiyak ritimleri)
- Kalp pili bulunan hastalar
- Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) almakta olan hastalar
- ARDS vb. nedenlerle yüksek hava yolu basıncı (>30cmH₂O) olan hastalar
- Çalışmaya onam vermeyen hastalar.

3.6. Teknik

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.

Dahil edilme kriterlerini sağlayan ve dışlama kriterleri bulunmayan tanı kriterlerini karşılayarak mekanik ventilasyon ve vazopressör/inotrop ajan desteği alan septik şok tanılı hastaları spontan solunum çabası bulunmadığında ve yoğun bakımda yatışlarının ilk 24 saati içinde hemodinamik stabilizasyonun ardından çalışmaya dahil edildi.

3.7. Hesaplamalar ve Skorlamalar

Veriler literatürdeki benzer örneklerle uyumlu şekilde indekslenmiş ve uygun skorlamalara tabi tutulmuştur.

APACHE-II, SOFA ve NUTRIC skorları hesaplandığı şekilde kullanıldı.

Kapiller dolum zamanı 3 saniyeden kısa ve 3 saniyeden uzun olarak iki gruba ayrıldı.

Laktat/albumin oranı (L/AR) inceleme günü ve saatine en yakın ölçülen laktat/albumin oranını yansıtmaktadır.

Laktat klirensi hastaların çalışmaya alındığı sırasında alınan arteriyel kan gazı örneğinden ölçüldü.

Kan örnekleri ultrasonografi sırasında arteriyel hat ve santral venöz kateterden eşzamanlı olarak alındı ve bekletilmeden hemen analiz edildi.

Alınan kan örneklerinden arteriyel oksijen parsiyel basıncı (PaO₂) ve arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı (PaCO₂), santral venöz oksijen parsiyel basıncı (PcvO₂) ve santral venöz karbondioksit parsiyel basıncı (PcvCO₂), hemoglobin arteriyel oksijen satürasyonu (SaO₂) ve santral venöz oksijen satürasyonu (ScvO₂) analiz edildi.

Arteriyel oksijen içeriği (CaO₂) ve santral venöz oksijen içeriği (CcvO₂) sırasıyla şu formüller kullanılarak hesaplandı:

$$CaO_2 = (SaO_2 \times Hb \times 1.34) + (0.0031 \times PaO_2)$$

$$CcvO_2 = (ScvO_2 \times Hb \times 1.34) + (0.0031 \times PcvO_2)$$

Ayrıca, bu iki değer arasındaki fark (arteriyel-santral venöz oksijen içeriği farkı, C(a-cv) O₂) ve P(cv-a) CO₂ ile P(cv-a)CO₂ / C(a-cv) O₂ oranları hesaplandı.

Vazopressör ve inotrop tedavisi alan hastalarda bu ilaçların dozları µg/kg/dk olarak kaydedilmiştir.

Mortalite verileri ölçümleri takip eden 28 gün boyunca sağ kalan ve ölen hastalar olarak iki grup halinde değerlendirilmiştir.

3.8. Hazırlıklar ve Ölçümler

Çalışmada standardizasyonun sağlanabilmesi için tüm hastaların ölçümleri araştırmacı hekim tarafından yapılmıştır. Ultrasonografik ölçümler Philips CX50 model cihazın C5-1 konveks prob ile yapılmıştır (**Şekil 3.1**).

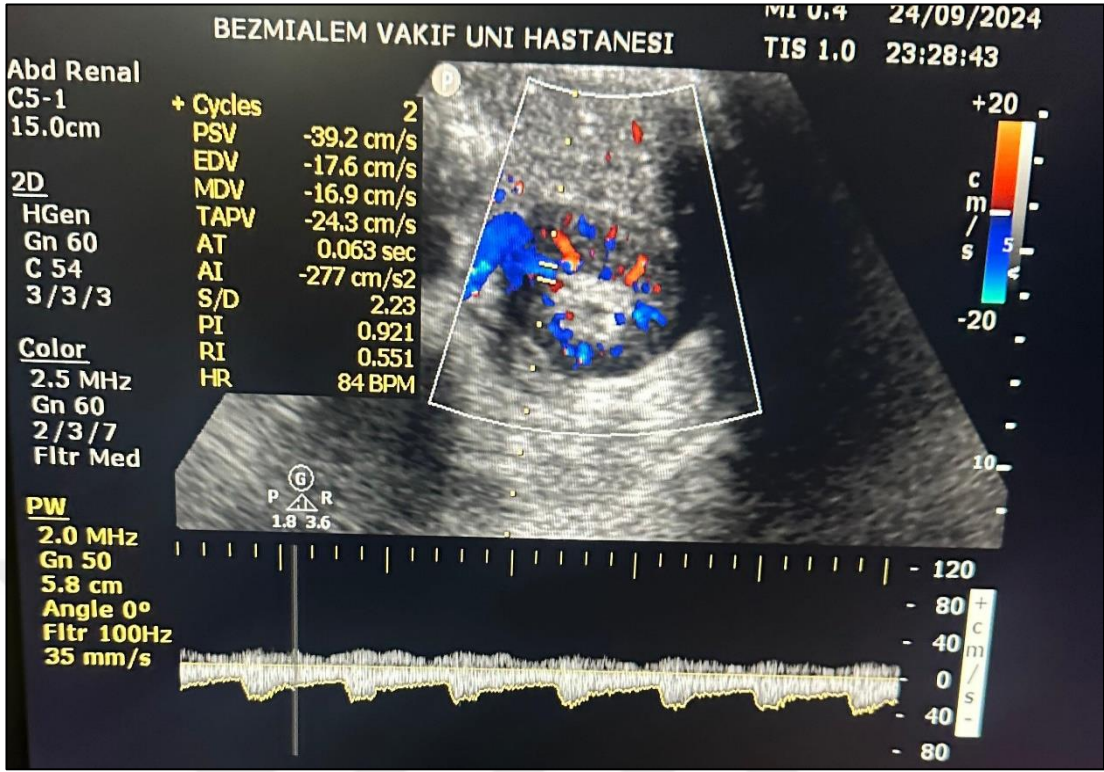
Ölçüm yapılan tüm hastalar ideal vücut ağırlıklarına göre 8-10 mL/kg tidal volüm ile mekanik ventilasyon desteği altındaydı. İşlem öncesi hasta supin veya sol lateral pozisyonda yatırıldı. Sağ böbrek, supin pozisyonda sağ alt interkostal alan ve orta aksiller çizgiden; sol lateral pozisyonda ise sırttan, interkostal alan ve posterior aksiller çizgiden konveks ultrason probu ile görüntülendi. Renal parankimal arkuat arterler ve interlobar arterler ultrason ile tespit edilip renkli doppler ile akım yönü teyit edildikten sonra P-mod seçeneği ile duplex ayarda resistif index ölçümleri yapıldı (**Şekil 3.2**). Ardışık ölçümlerle böbreğin sırasıyla üç farklı bölgeden (superior, median, inferior) ölçüm alınmış ve bu verilerin ortalaması hesaplanıp kaydedildi. Ölçümler standardizasyonu sağlamak amacıyla tek bir hekim tarafından gerçekleştirildi.

Eş zamanlı olarak hemodinamik parametreler ve vazopressör ve inotrop dozları kaydedilmiş ve arter ile santral venöz kan gazı analizi için kan örnekleri alınmıştır.

Kapiller dolum zamanı (CRT) ölçümü hasta odasında ışıklar açıkken sağ elin işaret parmağına kalp seviyesinde tutularak cilt beyazlayana kadar baskı uygulandı ve bu baskı 10 saniye boyunca sürdürülerek yapıldı. Cildin eski rengini kazanması için geçen süre kronometre ile ölçüldü ve CRT > 3 saniye anormal olarak kabul edildi.



Şekil 3. 1. Philips CX50 Ultrason Cihazı ve C5-1 konveks probu



Şekil 3. 2. Renal Resistif indeksin Ultrason Görüntüsü

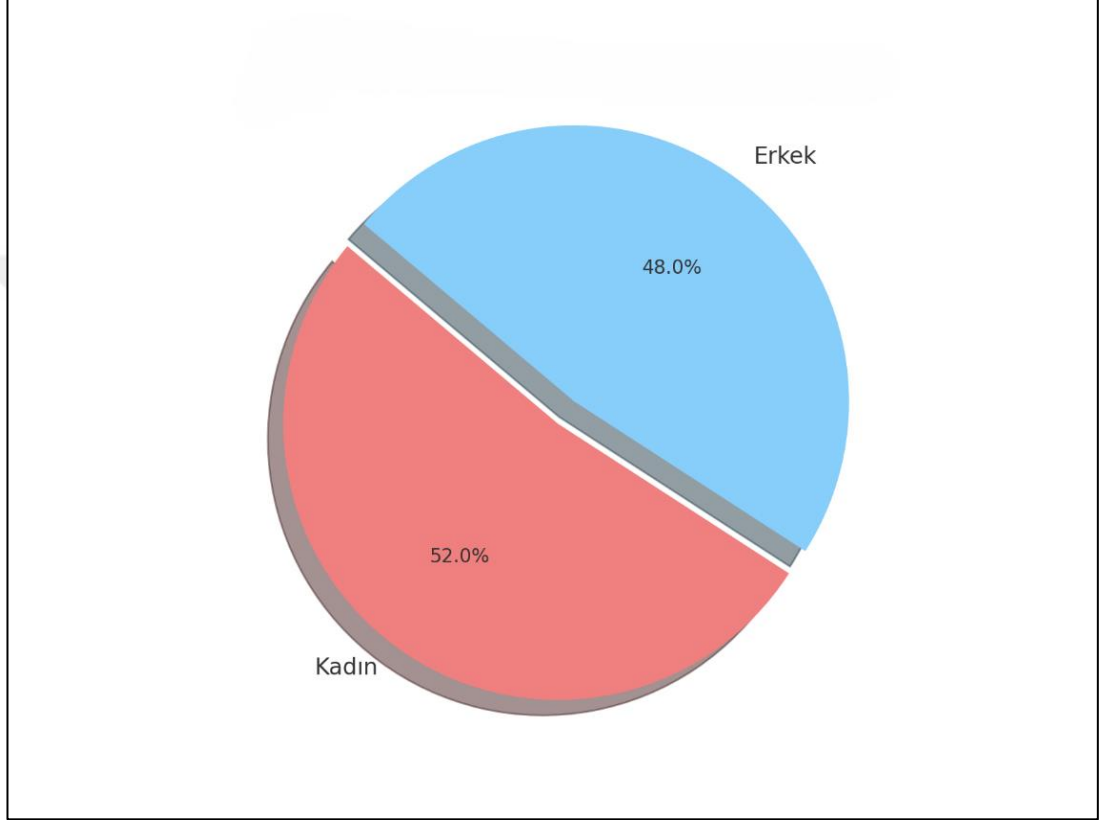
Ölçümlerin sonlanmasını takiben veriler çalışma için planlanmış hasta takip kağıdına ve elektronik ortamda kayıt altına alındı.

3.9. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki nitel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde olarak nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerle sunulmuştur. Nitel (kategorik) değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ki kare analizi kullanılarak değerlendirildi. Nicel (sayısal) değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Mortalite üzerinde etkili olan faktörlerin değerlendirilmesinde çok değişkenli bir istatistiksel yöntem olan lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmış olup hesaplamalarda IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28,0. IBM Corp., Armonk, NY. paket programı ve MedCalc Version 22.009 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların %52'si kadın, %48'i ise erkekti (Şekil 4.1).



Şekil 4. 1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri incelendiğinde hastaların yaş ortanca değeri 71(minimum 31 maksimum 88) yıl, boy ortanca değeri 165(minimum 153 maksimum 185) santimetre, ağırlık ortalaması $72,44 \pm 14,37$ kilogram, vücut kitle indeksi ortanca değeri 21,37 (minimum 18,97 maksimum 42,96), ideal vücut ağırlığı ortanca değeri 50(minimum 45,45 maksimum 82,30) kg, vücut yüzey alanı ortanca değeri 1,63(minimum 1,38 maksimum 2,89) m² idi.

Hastaların APACHE-II skoru ortalama $26,18 \pm 6,95$, SOFA skoru ortanca değeri 10,7 (minimum 6 maksimum 15) idi.

Hastaların RRİ ölçümleri sırasında vital bulguları incelendiğinde, sistolik kan basıncı ortalaması $115,86 \pm 18,41$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması $58,04 \pm 10,76$ mmHg, ortalama arter basıncı ortalaması $75,82 \pm 10,86$ mmHg, kalp hızı ortalaması $100,68 \pm 22,10$ atım/dakika idi (**Tablo 4.1**).

Hastaların hepsi norepinefrin infüzyonu almakta idi. Ortalama norepinefrin infüzyon dozu ortalaması $0,50$ (minimum $0,03$ maksimum 1) $\pm 0,34$ $\mu\text{g/kg/dk}$ idi. 3 hasta adrenalın infüzyonu (ortalama doz $0,25$ $\mu\text{g/kg/dk}$), 4 hasta dobutamin infüzyonu (ortalama doz 10 $\mu\text{g/kg/dk}$) almakta idi. 1 hasta terlipressin infüzyonu almakta idi. Dopamin, vazopressin, veya levosimendan infüzyonu alan hasta yoktu.

Tablo 4. 1. Demografik Veriler, Skorlamalar, Hemodinamik Parametreler

Özellik	Ortanca (min-max)
Yaş (yıl)	71(31-88)
Boy (cm)	165(153-185)
BMI (kg/m ²)	21.37(18.97-42.96)
IBW (kg)	50(45.45-82.30)
BSA (m ²)	1.63(1,38-2,89)
SOFA	10.7(6-15)
	Ortalama \pm Standart Sapma
Ağırlık (kg)	$72,44 \pm 14,37$
APACHE-II	$26,18 \pm 6,95$
SKB (mmHg)	$115,86 \pm 18,41$
DKB (mmHg)	$58,04 \pm 10,76$
OAB (mmHg)	$75,82 \pm 10,76$
KAH (atım/dk)	$100,68 \pm 22,1$

Hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde hemoglobin ortalaması $9,92 \pm 2,17$ g/dl, hematokrit ortalaması $31,67 \pm 6,97\%$, trombosit ortalaması $232,16 \pm 141.110$ $10^3/\text{uL}$, lökosit ortalaması $15,52 \pm 15,52$ $10^3/\text{uL}$, kan kreatinin ortanca değeri $0,99$ (minimum $0,28$ maksimum $3,32$) mg/dL, C-reaktif protein ortalaması $152,23 \pm 92,938$ mg/L, prokalsitonin ortanca değeri $1,56$ (minimum $0,1$ maksimum $93,93$) ng/L, albümin ortanca değeri $2,65$ (minimum $1,4$ maksimum $4,2$) g/dl idi (**Tablo 4.2**).

Tablo 4. 2. Laboratuvar Parametreleri

Özellik	Ortalama± Standart Sapma
Hemoglobin (g/dL)	9,92±2,17
Hematokrit (%)	31,67±6,97
Trombosit (10 ³ /uL)	232,16±141,11
Lökosit (10 ³ /uL)	15,52±15,52
C-Reaktif Protein (mg/L)	152,23±92,94
	Ortanca (min-max)
Kan Kreatinin (mg/dL)	0,99 (0,28-3,32)
Prokalsitonin (ng/L)	1,56 (0,1-93,93)
Albümin (g/dL)	2,65 (1,4-4,2)

RRİ ölçümü sırasında alınan arterial kan gazı analizlerinde pH ortalaması 7,412 ± 0,11, paO2 ortanca değeri 105,5 (minimum 39,6 maksimum 352,8), pCO2 ortalaması 36,69 ± 9,32, HCO3 ortanca değeri 22,107 (minimum 7,7 maksimum 39,5), BE ortanca değeri -2(minimum -19,9 maksimum 13,3), SaO2 ortanca değeri 97,55(minimum 70,6 maksimum 99,2), santral venöz kan gazı analizlerinde pHcv ortalaması 7,36 ±0,11, pcvO2 ortanca değeri 44,4 (minimum 25,8 maksimum 120,3), pcvCO2 ortalaması 44,69 ± 9,56, HCO3cv ortanca değeri 24,65(minimum 9 maksimum 41), BEcv ortanca değeri -0,75 (minimum -19,2 maksimum 14,6), ScvO2 ortanca değeri 74 (minimum 49,5 maksimum 96) idi (**Tablo 4.3**).

Tablo 4. 3. Kan Gazı Analizi Parametreleri

Arteriyel Kan Gazı	Ortalama± Standart Sapma
PH	7,412±0,11
pCO ₂ (mmHg)	36,69±9,32
	Ortanca (min-max)
paO ₂ (mmHg)	105,5(39,6-352,8)
HCO ₃ (mEq/L)	22,10(7,7-39,5)
BE (mEq/L)	-2(-19,9-13,3)
SaO ₂ (%)	97,55(70,6-99,2)
Santral Venöz Kan Gazı	Ortalama± Standart Sapma
pHcv	7,36±0,11
pcvCO ₂ (mmHg)	44,69±9,56
	Ortanca (min-max)
pcvO ₂ (mmHg)	44,4(25,8-120,3)
HCO _{3cv} (mEq/L)	24,65(9-41)
BEcv (mEq/L)	-0,75(-19,2-14,6)
ScvO ₂ (%)	74(49,5-96)

Laktat düzeyi ortanca değeri 3,05(minimum 0,3 maksimum 11,12) mmol/L, kan gazları parametrelerinden ölçülen değerlerden CaO₂ düzeyi ortanca değeri 11,41(minimum 9,01 maksimum 22,07) mL O₂/dL, CcvO₂ düzeyi ortanca değeri 8,03(minimum 5,42 maksimum 16,94) mL O₂/dL, C(a-cv)O₂ düzeyi ortanca değeri 2,18(minimum -3,21 maksimum 6,94) mL O₂/dL, P(cv-a)CO₂ düzeyi ortanca değeri 4,55(minimum -18,9 maksimum 25,5) mmHg, P(cv-a)CO₂/C(a-cv)O₂ düzeyi ortanca değeri 2,45 (minimum -9,86 maksimum 6,84) mmHg / mL O₂/dL idi. Ölçümlerde elde edilen RRİ ortalaması 0,89 ± 0,096 idi (**Tablo 4.4**).

Tablo 4. 4. Ölçüm Sonuçları ile İlgili Parametreler

Parametre	Ortanca (min-max)
Laktat	3,05(0,39-11,18)
CaO ₂	11,41(9,01-22,07)
CcvO ₂	8,03(5,42-16,94)
C(a-cv) O ₂	2,18(-3,21-6,94)
P(cv-a) CO ₂	4,55(-18,90-25,50)
P(cv-a) CO ₂ / C(a-cv) O ₂	2,45(-9,86-6,84)
	Ortalama± Standart Sapma
RRİ (Renal Resistif İndeks)	0,89±0,096

Hastaların %32'si (n=16) CRT'si 3 saniyeden kısa, %68'sinin (n=34) 3 saniyeden uzun idi (**Tablo 4.5**).

Tablo 4. 5. Kapiller Dolu Zamanına Göre Ayrılan Hasta Sayıları

CRT	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
3 saniyeden kısa	16	32%
3 saniyeden uzun	34	68%

Hastaların ek hastalıkları incelendiğinde en sık görülen hastalık hipertansiyonu (n: 32, %64). Sonrasında ise sırasıyla diyabetes mellitus (n:24 %48), maliginitleri (n:21, %42), koroner arter hastalığı (n:13, %26), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (n:11, %22), konjestif kalp yetmezliği (n:8, %28), nörolojik rahatsızlıklar (Alzheimer, demans, parkinson) (n:7, %14), disritmiler (n:5, %10), kronik böbrek hastalığı (n:4, %8), hepatik siroz (n:1, %2) yer almaktadır (**Tablo 4.6**).

Tablo 4. 6. Hastaların Ek Hastalıklarının Dağılımı

Hastalıklar	n	%
Hipertansiyon	32	64
Diyabetes Mellitus	24	48
Maligniteler	21	42
Koroner Arter Hastalığı	13	26
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	11	22
Konjestif Kalp Yetmezliği	8	28
Nörolojik Rahatsızlıklar (Alzheimer, Demans, Parkinson)	7	14
Disritmiler	5	10
Kronik Böbrek Hastalığı	4	8
Hepatik Siroz	1	2

Hastalar primer enfeksiyon kaynağı açısından değerlendirildiğinde en sık solunum sistemi enfeksiyonları (n:25, %50) görüldü. Sonrasında sırasıyla kan yolu enfeksiyonları (n:24, %48), genital-üriner sistem enfeksiyonları (n:7, %14), yumuşak doku enfeksiyonları (n:6 %8), abdominal enfeksiyonları (n:3, %6) görüldü (**Tablo 4.7**).

Tablo 4. 7. Enfeksiyon Odağına Göre Hastaların Dağılımı

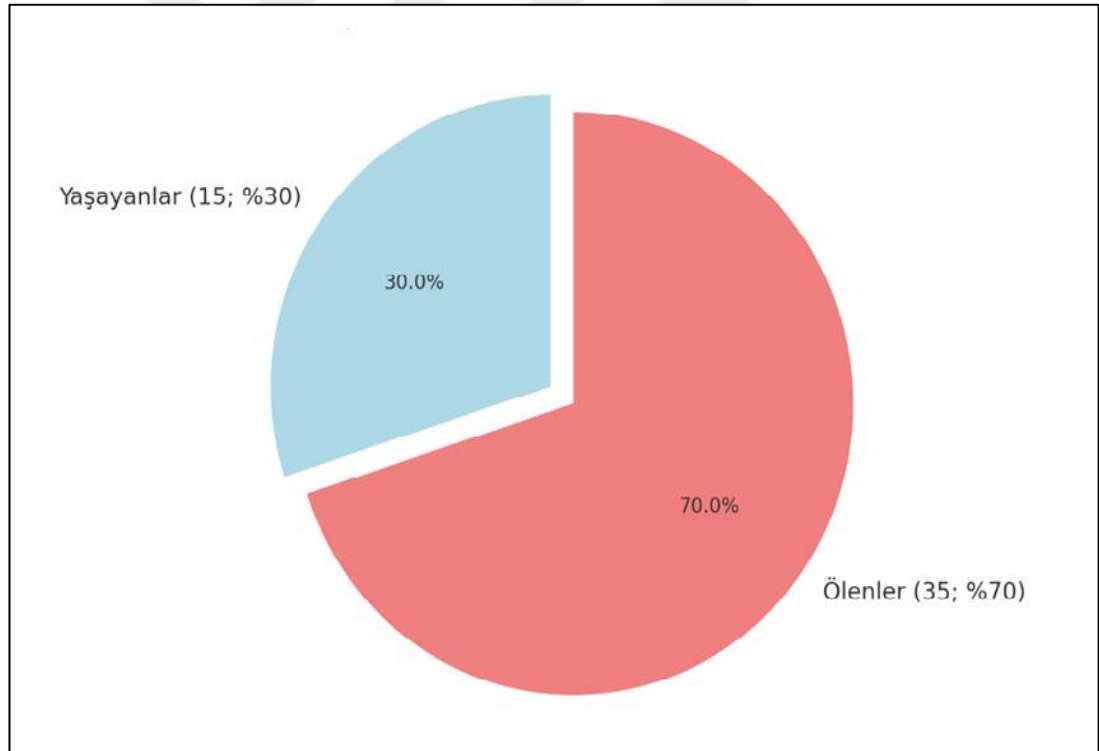
Enfeksiyon Odağı	n	%
Solunumsal	25	50
Kan	24	48
Genital-Üriner	7	14
Yumuşak doku	6	8
Abdominal	3	6

Kültür ve laboratuvar test sonuçlarından elde edilen verilere göre en sık etken gram negatif (-) bakteriler (n:31, %62) idi. Sonrasında sırasıyla gram (+) bakteriler (n:18, %36), mantar kökenli etkenler (n:6, %12), ve viral etken tespit edilmedi. 1 hastada herhangi bir patojen mikroorganizma tespit edilemedi (%2) (**Tablo 4.8**).

Tablo 4. 8. Etken Patojene Göre Hastaların Dağılımı

Etken Patojen	n	%
Gram Pozitif (+)	31	62
Gram Negatif (-)	18	36
Mantar	6	12
Virüs	0	0
Bilinmiyor	1	2

Aşağıdaki grafikte 28 günlük sağkalım ile ilgili dağılım grafiği görülmektedir. (yaşayan 15; %30, Ölen 35; %70) (Şekil 4.2).



Şekil 4. 2. Günlük Sağkalım

Aşağıdaki tabloda, mortalite durumlarına göre APACHE-II skoru, SOFA skoru RRI skoru ve laktat/albumin oranlarının ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yer almaktadır.

Ölen hastaların APACHE-II skor ortalaması (27.5429), yaşayan hastaların APACHE-II skor ortalamalarından (23,0000) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,035$).

Ölen hastaların SOFA skor ortalaması (11,000), yaşayan hastaların SOFA skor ortalamalarından (10,000) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,018$).

Ölen hastaların laktat/albumin skor ortalaması (1,2545), yaşayan hastaların laktat/albumin skor ortalamalarından (0,5207), p-değeri 0,003 bu iki grup arasında oldukça anlamlı bir fark olduğunu gösterir.

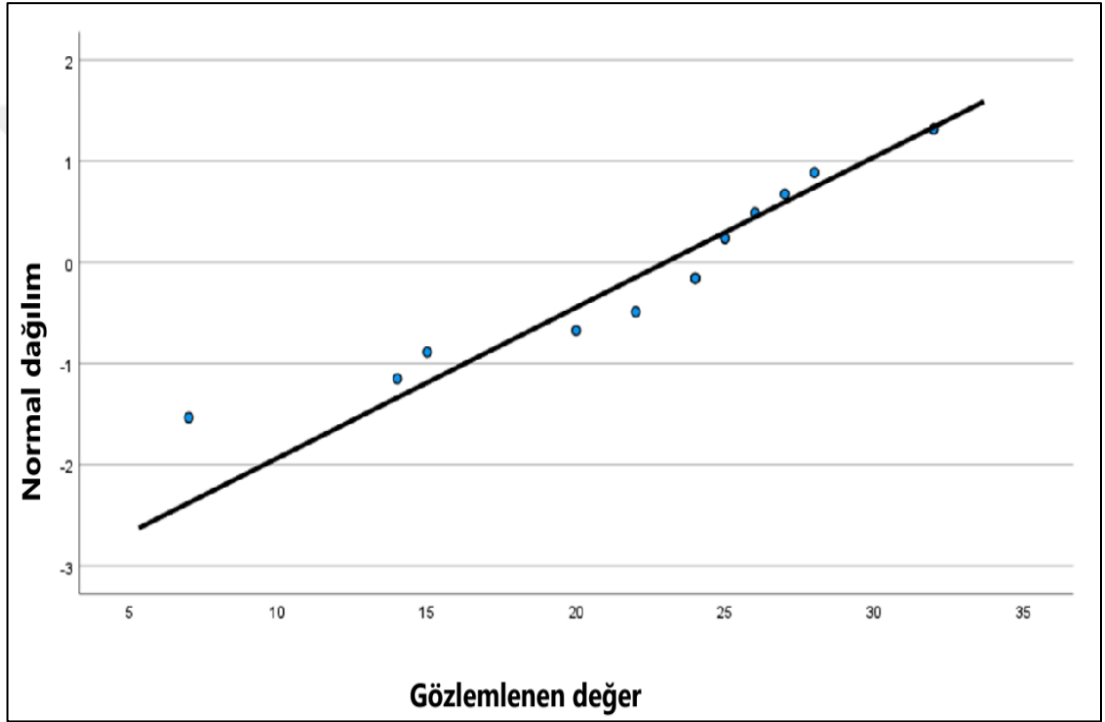
Ölen hastaların RRI skor ortalaması (0,89), yaşayan hastaların RRI skor ortalamalarından (0,89) p-değeri 0,379 bu da RRI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gösterir (**Tablo 4.9**).

Tablo 4. 9. Günlük Sağ Kalıma Göre Alt Gruplara Ayrılmış Verilerin Tanımlayıcı İstatistikleri

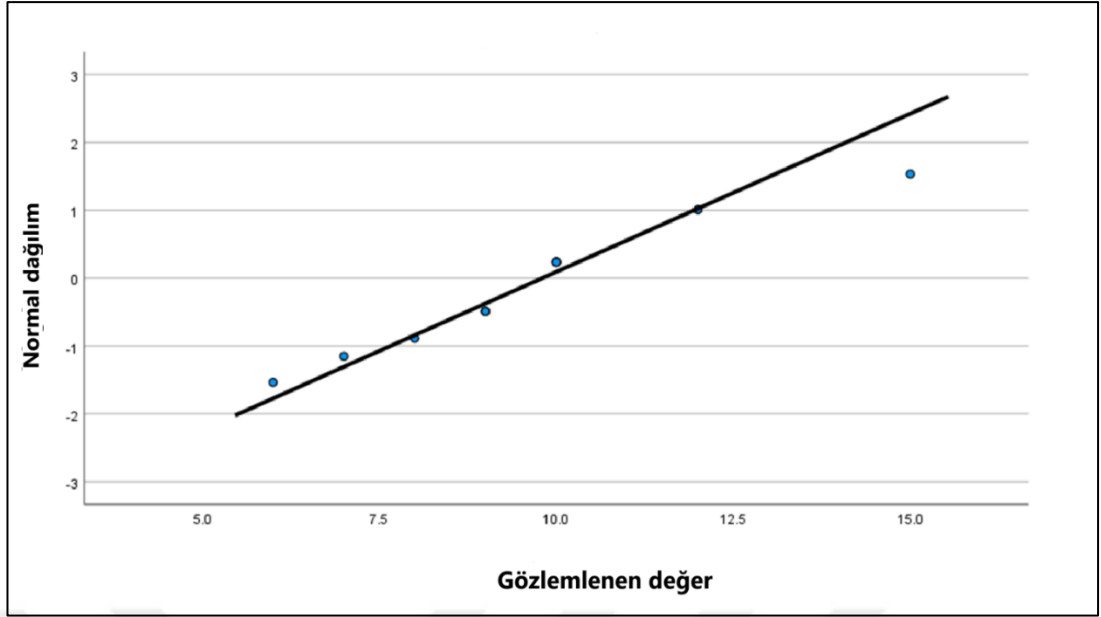
	28 Moraliye	Minimum	Maksimum	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	p
APACHE-II	Yaşayan	7	32	23,0000	24	6,72947	0,035
	Ölen	14	42	27,5429	27	6,79681	
SOFA	Yaşayan	6	15	9,800	10	2,1448	0,018
	Ölen	8	14	11,086	11	1,6693	
Laktat/albumin	Yaşayan	0,32	1,35	0,6259	0,5207	0,31051	0,003
	Ölen	0,12	7,94	1,5544	1,2545	1,51726	
RRI	Yaşayan	0,66	1,03	0,89	0,87	0,1009	0,379
	Ölen	0,64	1,02	0,89	0,92	0,097	

Tablonun genelinde ölen hastalar ölçümlerde (laktat/albumin, APACHE II, SOFA) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek değerlere sahiptir. Bu parametreler, mortalite riskinin belirleyicisi olarak değerlendirilebilir. Verilerin dağılımı aşırı uç değerler ve çarpıklıklar göstermektedir, bu nedenle dikkatle incelenmelidir.

Yukarıdaki Q-Q grafiğinde, ölen ve yaşayan hastaların Apache II skorlarının normal dağılıma yakın olduğu görülsede sağ uçtaki küçük sapmalar nedeniyle bu durumun ileri analizlerde dikkate alınması önemlidir (**Şekil 4.3**).

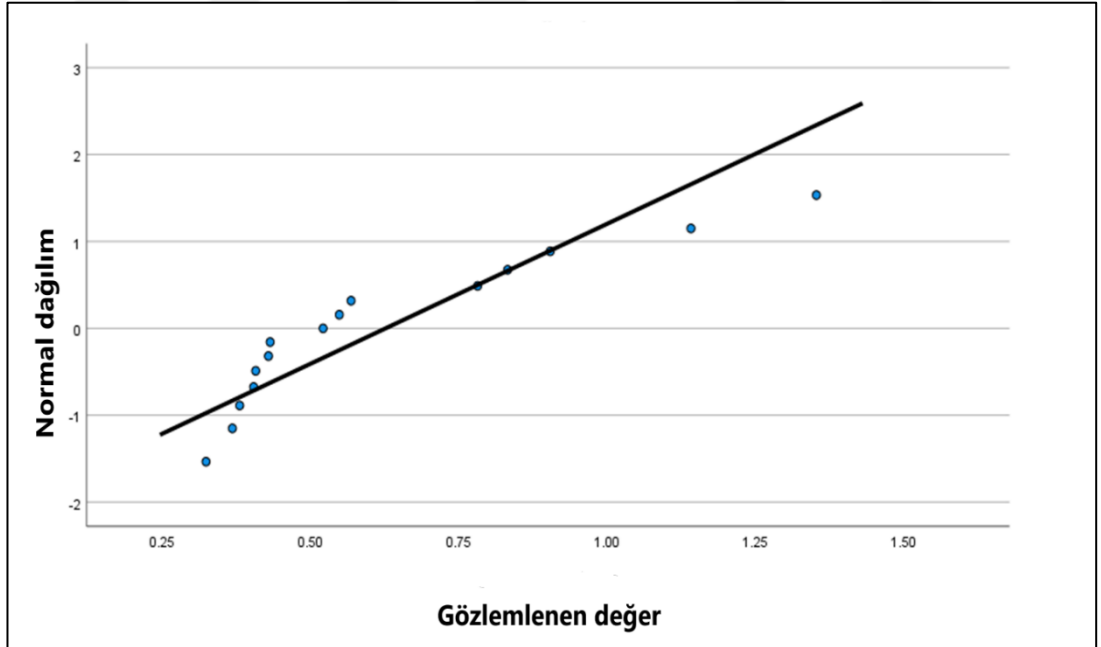


Şekil 4. 3. Günlük Yaşayan Hastalar için Apache II Normal Q-Q Grafiği

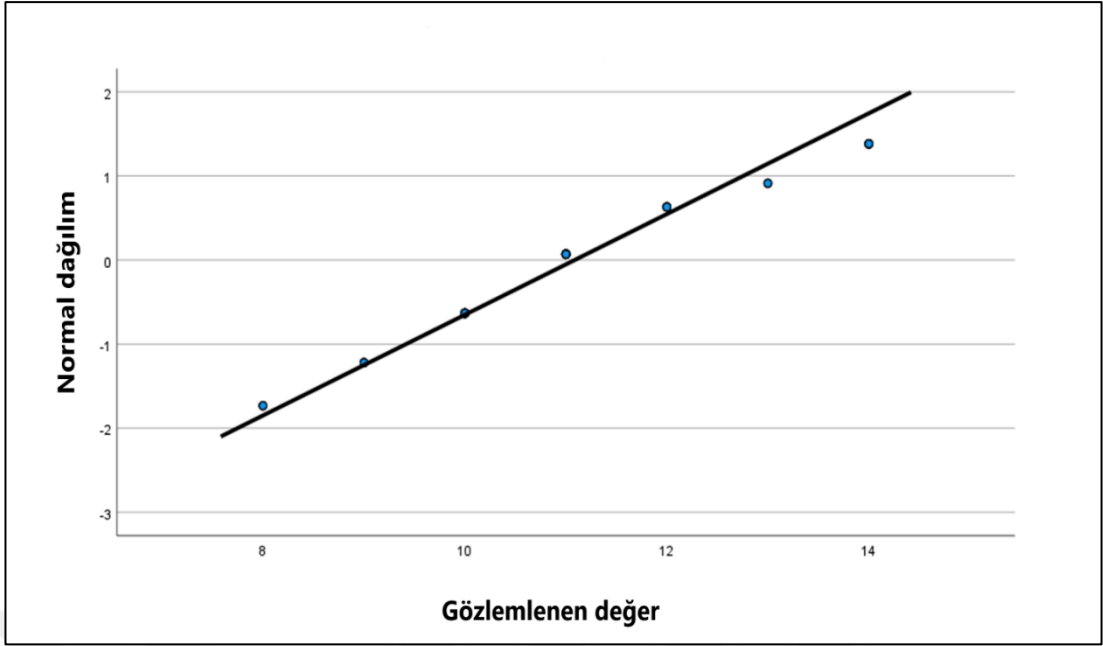


Şekil 4. 4. Günlük Ölen Hastalar için Apache II Normal Q-Q Grafiği

Yukarıdaki Q-Q grafiğinde, yaşayan ve ölen hastaların SOFA skorlarının normal dağılıma yakın olduğunu gösterse de sağ uçtaki küçük sapmalar nedeniyle ileri analizlerde bu durumun dikkate alınması önemlidir (Şekil 4.4).

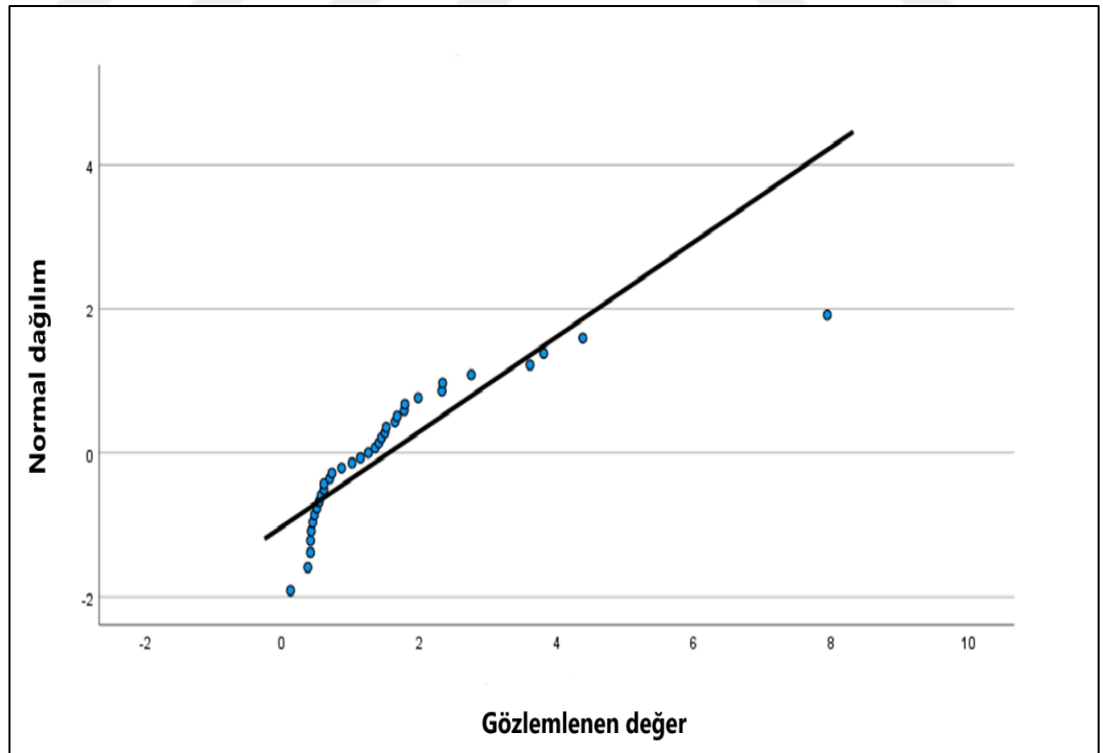


Şekil 4. 5. Günlük Yaşayan Hastalar için SOFA Normal Q-Q Grafiği



Şekil 4. 6. Günlük Ölen Hastalar için SOFA Normal Q-Q Grafiği

Yukarıdaki Q-Q grafiğinde, yaşayan ve ölen hastaların laktat/albumin oranlarının normal dağılıma yakın olduğunu gösterse de sağ uçtaki küçük sapmalar nedeniyle ileri analizlerde bu durumun dikkate alınması önemlidir (Şekil 4.5 ve 4.6).



Şekil 4. 7. Günlük Yaşayan Hastalar için Laktat/albumin Normal Q-Q Grafiği

Aşağıdaki tabloda CRT, R-RI, Laktat, OAB, Noradrenalin dozu ve P(cv-a) CO₂/C(a-cv) O₂ değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon katsayısı değerleri ve p değerleri yer almaktadır (**Tablo 4.10**).

Tablo 4. 10. Değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları ve p-değerleri.

Değişkenler Arasındaki Korelasyon	Korelasyon Katsayısı (r)	p-Değeri	İstatistiksel Anlamlılık
R-RI ile CRT	0,090 (zayıf pozitif)	0,530	Anlamlı değil
R-RI ile Laktat	0,131 (zayıf pozitif)	0,361	Anlamlı değil
R-RI ile P(cv-a) CO ₂ /C(a-cv) O ₂	0,236 (zayıf pozitif)	0,100	Anlamlı değil
R-RI ile Noradrenalin Dozu	0,180 (zayıf pozitif)	0,212	Anlamlı değil
R-RI ile OAB	-0,072 (çok zayıf negatif)	0,615	Anlamlı değil
CRT ile Noradrenalin Dozu	-0,145 (zayıf negatif)	0,315	Anlamlı değil
CRT ile OAB	0,117 (Çok zayıf pozitif)	0,417	Anlamlı değil
CRT ile Laktat	-0,287 (zayıf negatif)	0,041	Anlamlı (p <0.05)
CRT ile P(cv-a) CO ₂ /C(a-cv) O ₂	0,178 (zayıf pozitif)	0,216	Anlamlı değil
Laktat ile P(cv-a) CO ₂ /C(a-cv) O ₂	-0,044 (çok zayıf negatif)	0,762	Anlamlı değil
Laktat ile Noradrenalin Dozu	0,347 (Pozitif)	0,013	Anlamlı (p <0,05)
Laktat ile OAB	-0,268 (orta derecede negatif)	0,057	Sınırdan anlamlı

R-RI ile CRT değişkenleri arasındaki korelasyon 0,090 (zayıf pozitif, p = 0,530) olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir.

R-RI ile laktat değişkenleri arasındaki korelasyon 0,131 (zayıf pozitif, p = 0,361) olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir.

R-RI ile P(cv-a) CO₂/C(a-cv) O₂ değişkenleri arasındaki korelasyon 0,236 (zayıf pozitif, p = 0,100) olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir.

CRT ile laktat değişkenleri arasındaki korelasyon-0,287 (zayıf negatif, p = 0,041) olup, istatistiksel olarak anlamlıdır. (p < 0,05).

CRT ile $P(cv-a)$ $CO_2/C(a-cv)$ O_2 değişkenleri arasındaki korelasyon 0,178 (zayıf pozitif, $p = 0,216$) olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Laktat ile $P(cv-a)$ $CO_2/C(a-cv)$ O_2 değişkenleri arasındaki korelasyon -0,044 (çok zayıf negatif, $p = 0,762$) olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir.

R-RI ile noradrenalin dozu değişkenleri arasındaki korelasyon katsayısı 0,180 (zayıf bir pozitif ilişki) olup, ancak p -değeri 0,212 ile anlamlı değildir.

R-RI ile OAB değişkenleri arasında korelasyon katsayısı -0,072 olup çok zayıf negatif bir ilişki var, p -değeri 0,615 ile anlamlı değildir.

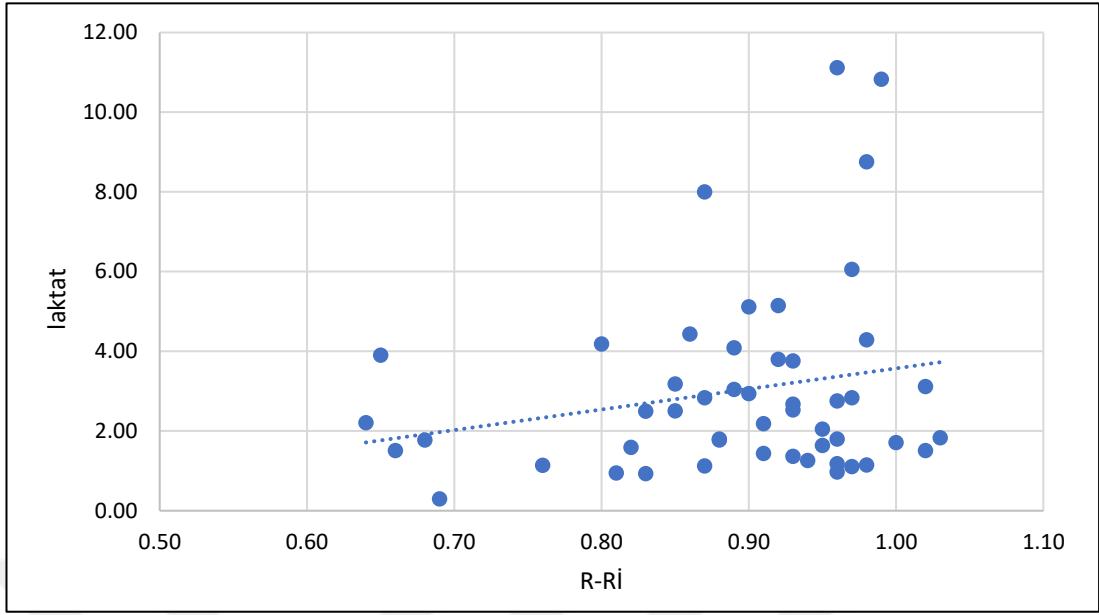
Laktat ile noradrenalin dozu değişkenleri arasındaki korelasyon katsayısı 0,347 olup, pozitif bir ilişki var. Aynı zamanda P -değeri 0,013 ile bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır.

Laktat ve OAB değişkenleri arasında korelasyon katsayısı -0,268 olup, Laktat ve OAB arasında orta derecede negatif bir ilişki vardır ve p -değeri 0,057 olup. Bu ilişki sınırda anlamlı olabilir (0,05'ten biraz yüksek).

CRT ile noradrenalin dozu değişkenleri arasındaki korelasyon katsayısı -0,145, zayıf bir negatif ilişki, ancak p -değeri 0,315 ile anlamlı değildir.

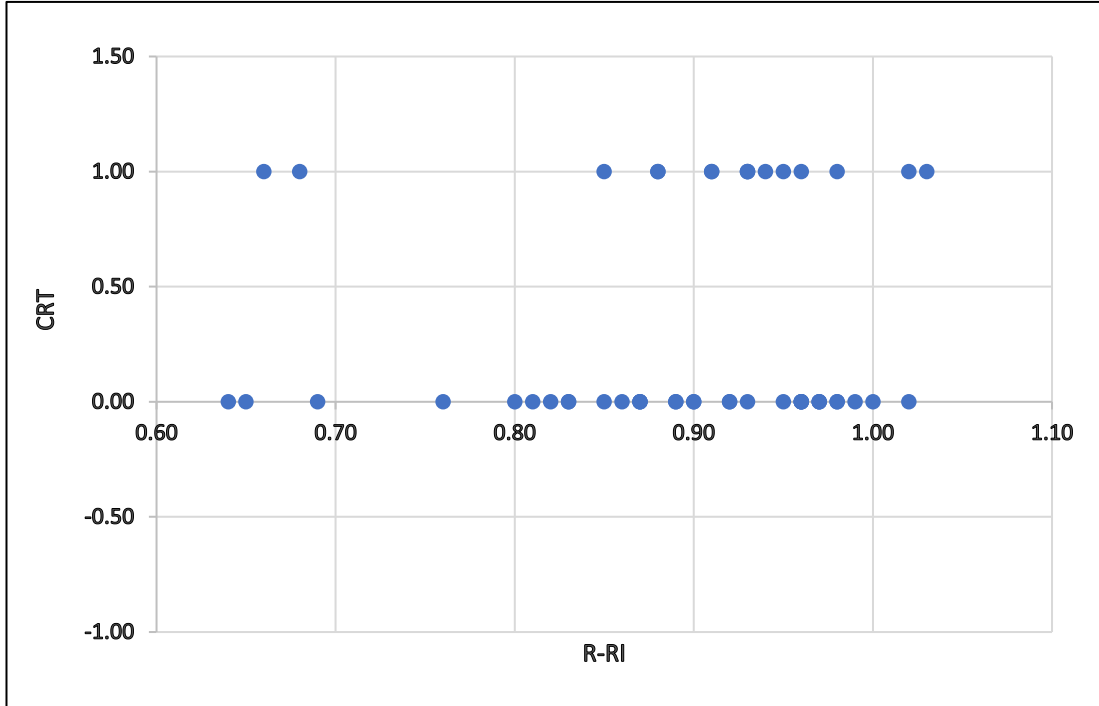
CRT ve OAB değişkenleri arasında korelasyon katsayısı 0,117 olup, çok zayıf bir pozitif ilişki vardır. Ancak p -değeri 0,417 ile anlamlı değildir.

Laktat ve CRT değerleri arasında korelasyon katsayısı -0,293, yani CRT ile Laktat arasında orta derecede negatif bir ilişki vardır. P -değeri 0,039 olup, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır.



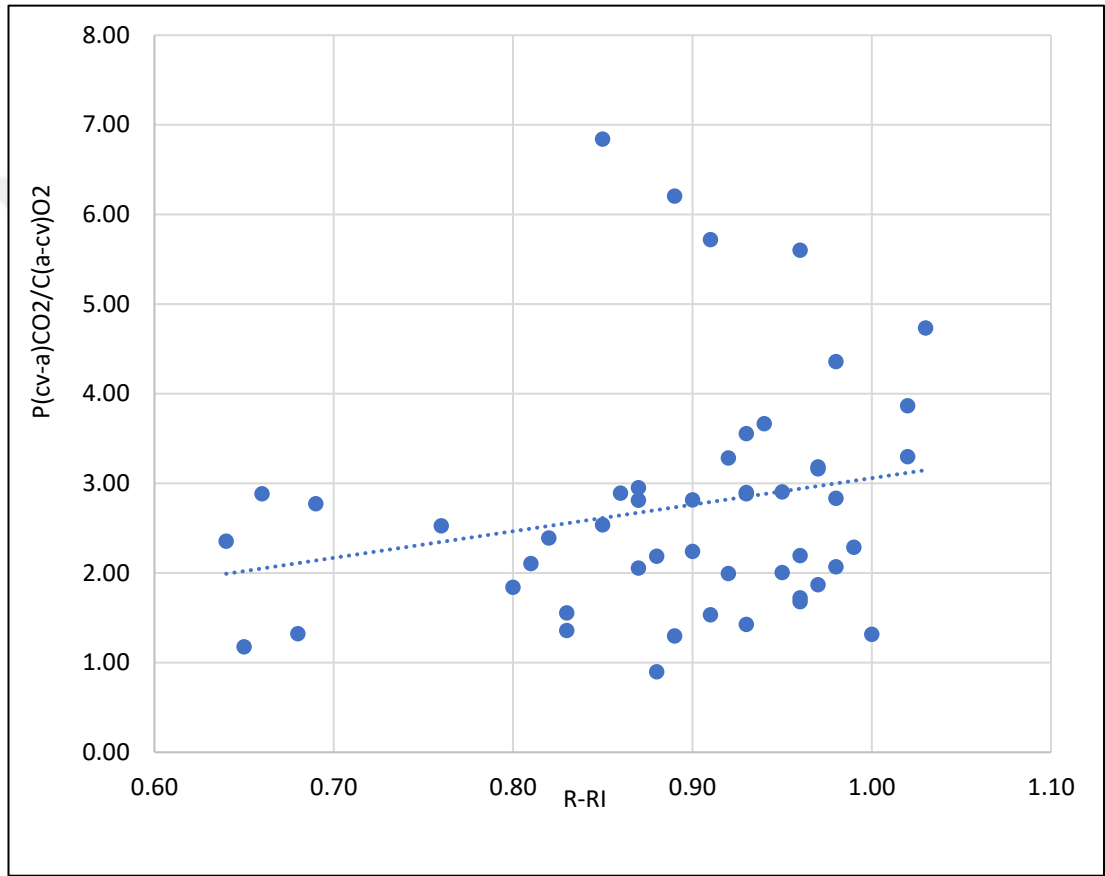
Şekil 4. 8. R-RI ile Laktal Değerlerinin Saçılım Grafiği

Yukarıdaki saçılım grafiğinde R-RI ile laktat seviyeleri arasında zayıf bir pozitif korelasyon gözlemleniyor, ancak veri noktalarının geniş dağılımı nedeniyle bu ilişki çok güçlü değildir (Şekil 4.8).



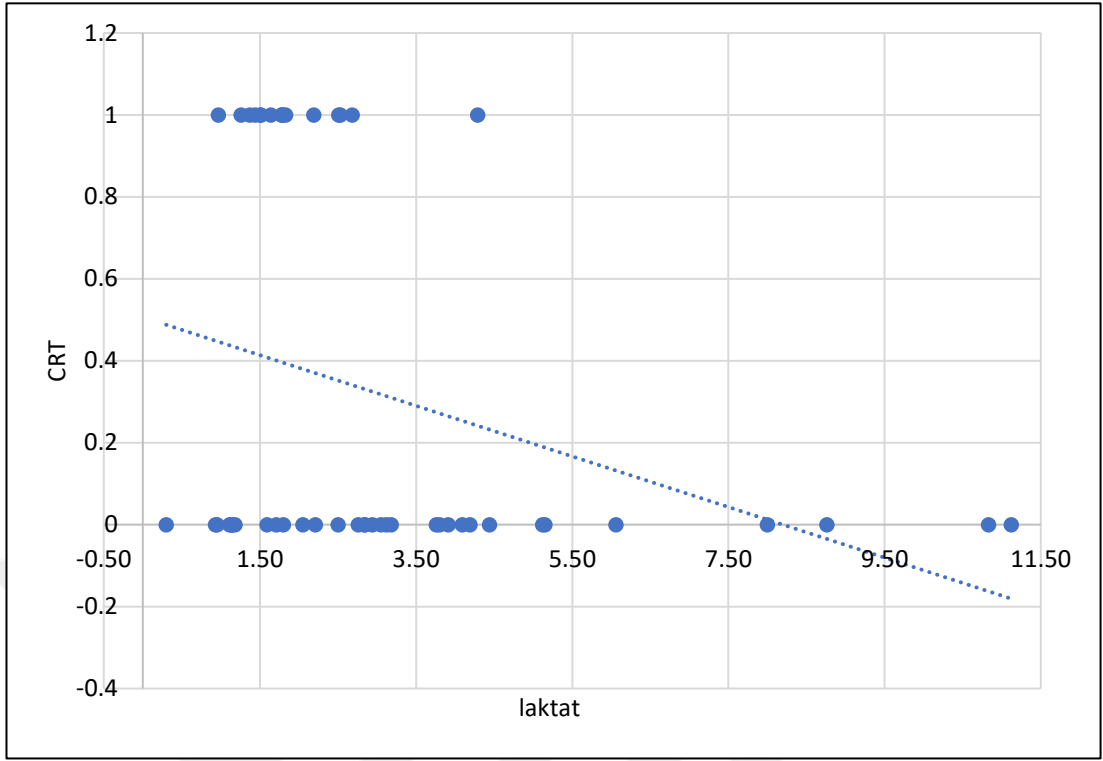
Şekil 4. 9. R-RI ile CRT Değerlerinin Saçılım Grafiği

Yukarıdaki saçılım grafiğinde, CRT verileri iki farklı seviyede (0 ve 1) yoğunlaşmıştır. Bu durum, CRT'nin genellikle ikili bir değişken olduğunu ve anormal (0) ile normal (1) olarak sınıflandırıldığını gösterir. Grafikte, R-RI ile CRT arasında belirgin bir ilişki gözlenmemektedir. CRT'nin hem düşük hem de yüksek R-RI değerlerinde sabit kaldığı görülmektedir; bu da iki değişken arasında güçlü bir korelasyon olmadığını düşündürmektedir (Şekil 4.9).



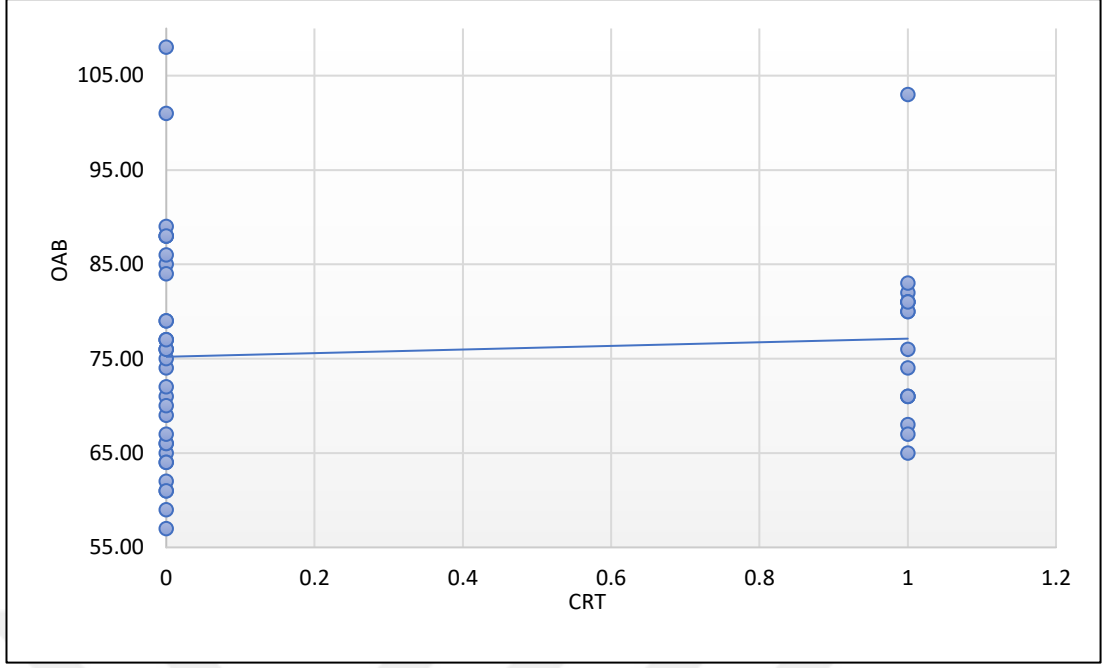
Şekil 4. 10. R-RI ile P(cv-a) CO₂/C(a-cv) O₂ Değerlerinin Saçılım Grafiği

Yukardaki saçılım grafiğinde noktalar arasında pozitif eğimli bir trend çizgisi görünmekte, bu da R-RI ile P(cv-a) CO₂/C(a-cv) O₂ arasında zayıf pozitif bir korelasyon olduğunu gösteriyor. Yani R-RI arttıkça, P(cv-a) CO₂/C(a-cv) O₂ de hafif bir artış eğiliminde. Ancak, verilerde belirgin bir yayılım söz konusu; bu da iki değişken arasındaki ilişkinin güçlü olmadığını ve diğer faktörlerin de bu ilişkiye etki edebileceğini gösteriyor (Şekil 4.10).



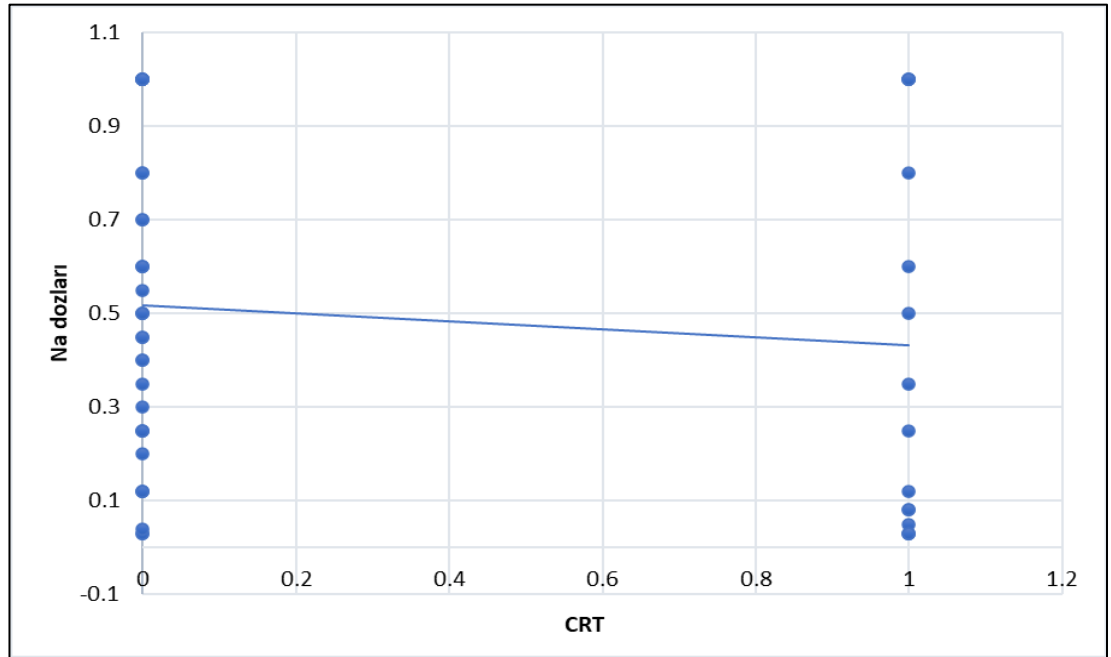
Şekil 4. 11. CRT ile Laktat Değişkenlerinin Dağılım Grafiği

Yukardaki saçılım grafiğinde CRT ile laktat arasında zayıf bir negatif ilişki olduğu görülmekte. Laktat seviyeleri arttıkça CRT'nin azalma eğiliminde olduğu söylenebilir ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak, CRT'nin birçok gözlemden sabit kaldığı, laktat seviyesinin daha geniş bir aralıkta değiştiği de dikkate alınmalıdır (Şekil 4.11).



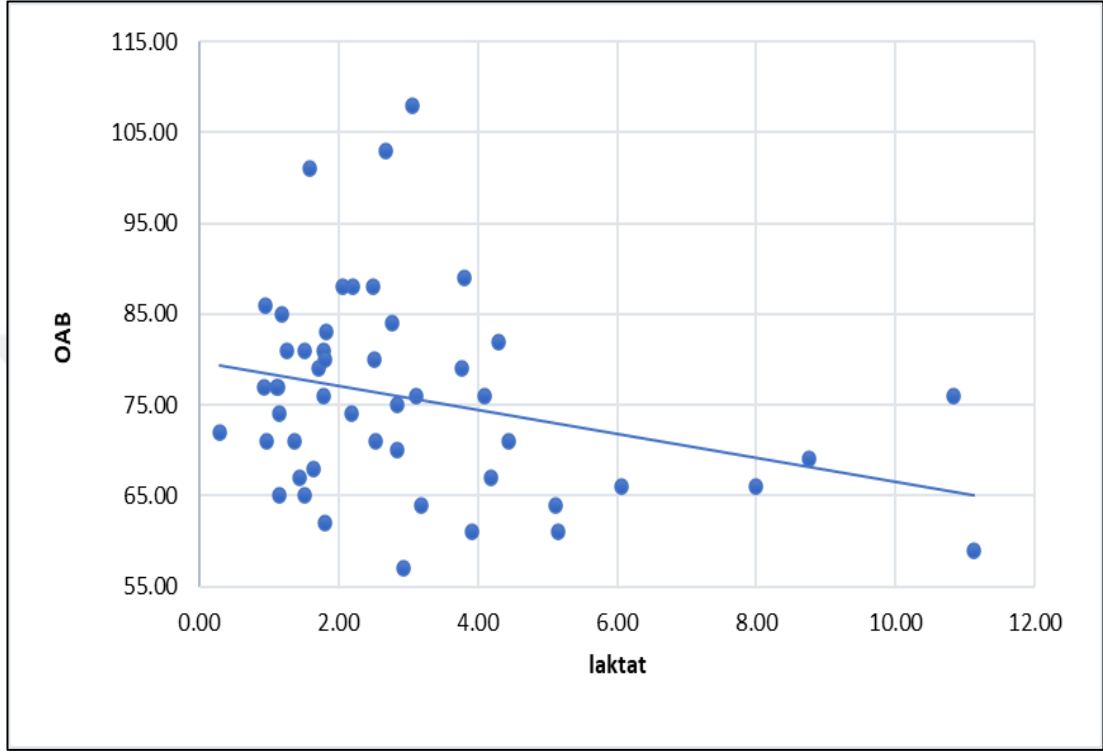
Şekil 4. 12. CRT ile OAB Değişkenlerinin Dağılım Grafiği

Yukardaki saçılım grafiğinde CRT ile OAB arasında güçlü bir ilişki yok gibi görünüyor. CRT'nin 0 ve 1 değerleri arasında sıkıştığı, OAB değerlerinin ise geniş bir aralıkta yer aldığı görülmekte. Grafik genel olarak, CRT ve OAB arasında zayıf bir pozitif ilişki olduğunu gösteriyor, ancak bu ilişkinin çok zayıf olduğu ve belki de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varılabilir (Şekil 4.12).



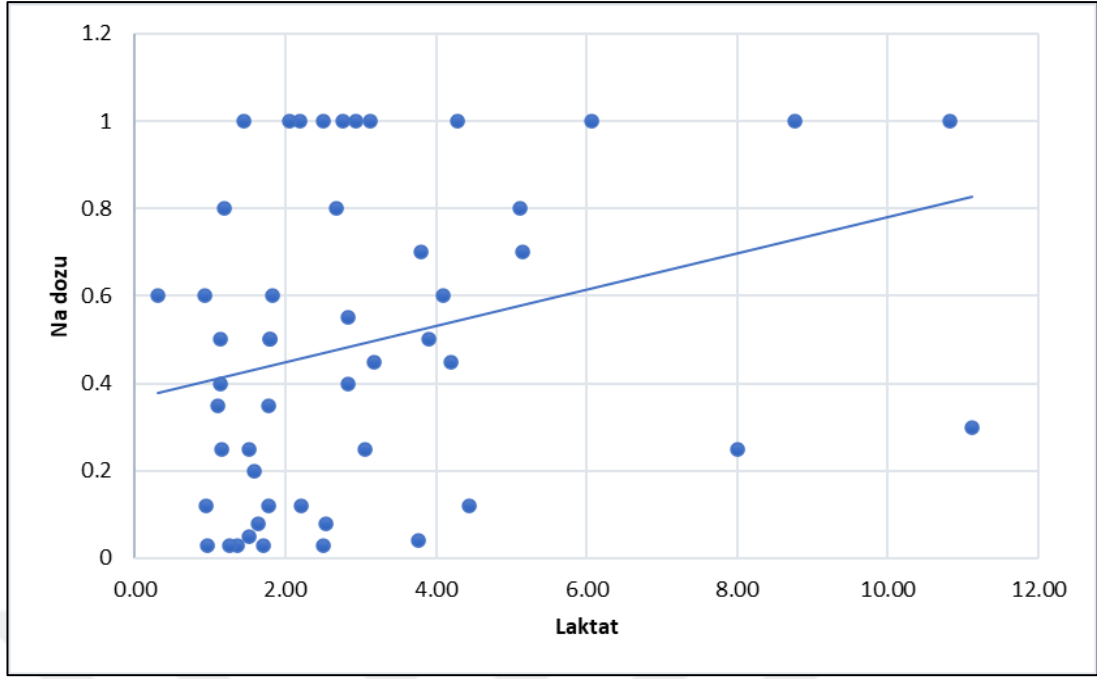
Şekil 4. 13. CRT ile Noradrenalin Doz Değişkenlerinin Dağılım Grafiği

Yukardaki grafikte negatif eğimli trend çizgisi var. Bu da CRT arttıkça Noradrenalin dozlarının hafifçe azaldığını gösterir. Ancak eğim çok zayıftır. Bu ilişkinin anlamlı olmadığı ve CRT arttıkça Noradrenalin dozunda dikkate değer bir değişim olmadığı söylenebilir (Şekil 4.13).



Şekil 4. 14. Laktat ve OAB Değişkenlerinin Dağılım Grafiği

Dağılım grafiğinde Laktat ile OAB arasında zayıf bir negatif ilişki bulunuyor. Laktat arttıkça OAB hafifçe azalıyor, ancak bu ilişki çok güçlü değil. Grafikte laktat 2 ile 4 arasında yoğunlaşmışken OAB da 65 ile 85 arasında kümelenmiş. Laktat değerleri daha yüksek olduğunda OAB'de düşüş görülebilir, ancak bu düşüş önemli ve belirgin değildir (Şekil 4.14).



Şekil 4. 15. Laktat veNa DozDeğişkenlerinin Dağılım Grafiği

Yukardaki grafikte trend çizgisi pozitif eğilim göstermektedir. Bu, laktat arttıkça noradrenalin dozlarının da artma eğiliminde olduğunu gösterir. Laktat ve noradrenalin dozu arasında pozitif bir ilişki olduğu gözlemleniyor. Laktat arttıkça noradrenalin dozları da artma eğiliminde (Şekil 4.15).

Çalışmamızda 32 hastaya AKI tanısı konulurken, 18 hastada AKI gelişmedi. AKI görülme oranı %64 (32/50) olarak hesaplandı. AKI gelişen hastalarda ortalama RRI değeri 0,93 ($\pm 0,06$) olarak ölçülürken, AKI gelişmeyen hastalarda bu değer 0,87 ($\pm 0,11$) idi. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0032$). Bu bulgu, RRI'nin AKI gelişimini öngörmeye anlamlı bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

5. TARTIŞMA

İnvaziv mekanik ventilatör desteği alan septik şok hastalarında gerçekleştirdiğimiz bu prospektif gözlemsel çalışmada, renal resistif indeksin (RRI) doku hipoperfüzyon parametreleri ile korelasyonu ve prognoz üzerindeki etkisi değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

RRI Doppler ultrasonografi (USG) kullanılarak ölçülen ve renal vasküler direnci yansıtan non-invaziv bir parametredir. Yoğun bakım ünitelerinde hemodinamik instabilite, inflamasyon ve nefrotoksik ilaç kullanımı nedeniyle akut böbrek hasarı (ABH) riski artmaktadır. RRI bu gibi hastalarda böbrek perfüzyonunun değerlendirilmesi ve böbrek hasarının erken öngörülmesi açısından önemli bir araçtır [114]. RRI pik sistolik akım hızı ile diyastol sonu akım hızı arasındaki farkın pik sistolik akım hızına oranlanması ile hesaplanır. Normal RRI değeri 0,6-0,7 aralığındadır ve 0,7'nin üzerindeki değerler böbrek disfonksiyonuna işaret edebilir [115]. Ölçüm sırasında düşük frekanslı (2-5 MHz) konveks bir prob kullanılır. RRI ölçümü için öncelikle renkli Doppler ile interlobar veya arkuat arterler belirlenir. Ardından pulse wave Doppler aktif hale getirilerek örnek hacim arter boyunca hizalanır. Akımın net bir şekilde görüntülenmesi için gain ve açı düzeltmeleri yapılır. Ölçüm sırasında 3-5 kalp döngüsü kaydedilir ve böbrekten alınan ardışık üç ölçümün ortalaması hesaplanır [116].

Mekanik ventilasyon sırasında intratorasik basınç değişiklikleri akımı etkileyebilir. Pozitif basınçlı ventilasyon (PPV) intratorasik basıncı artırarak renal venöz basıncı yükseltir ve perfüzyonu azaltır. Bu nedenle ventilasyon sırasında ölçülen RRI genellikle yüksek bulunur [117]. Pozitif end-ekspiratuar basınç (PEEP) düşürüldüğünde RRI değerlerinin düzelmesi sıvı yanıtını değerlendirmede faydalı olabilir. RRI yoğun bakımda farklı klinik durumların yönetiminde öngörü sağlama potansiyeline sahiptir. Yüksek RRI değerleri erken böbrek disfonksiyonunu göstererek ABH'nin önlenmesinde önemli rol oynar [114]. Ayrıca RRI sıvı dengesi hakkında bilgi vererek hipovolemik ve hipervolemik durumların ayırt edilmesine yardımcı olur. Vazopressör tedavisi sonrası RRI'deki değişiklikler böbrek perfüzyonundaki

iyileşmeyi veya kötüleşmeyi gösterebilir [115]. Spontan solunum denemeleri sırasında RRI'nin yüksek kalması kardiyorenal sendrom nedeniyle ventilatörden ayırmada başarısızlığı öngörebilir [116].

Kapiler dolum zamanı (capillary refill time, CRT) doku perfüzyonunu değerlendirmek için klinik pratiğin önemli bir göstergesidir. CRT tırnak yatağına veya kulak memesine uygulanan basınçla belirlenir ve bu alandaki renk değişiminin geri dönme süresi ile ölçülür. Çalışmamızda septik şok hastalarında RRI ile CRT değişkenleri arasındaki korelasyonun 0,090 (zayıf pozitif) olarak hesaplandığını ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ($p = 0,530$) gözlemledik. Bu bulgular RRI ve CRT'nin bağımsız parametreler olduğunu ve klinik pratiğe yönelik olarak farklı fizyolojik süreçleri temsil ettiklerini desteklemektedir. Literatürde de bu iki parametre arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalar genellikle zayıf veya anlamlı olmayan korelasyonlar bildirmiştir. Özellikle Hernandez ve arkadaşları sepsis hastalarında CRT'nin prognostik değerini vurgularken Kattan ve Hernandez RRI'nin böbrek fonksiyon değerlendirmesindeki rolünü ele almışlardır [118-120]. Sonuç olarak bu veriler septik şok hastalarında hem RRI hem de CRT'nin ayrı ayrı değerlendirilmeleri gerektiğini göstermekte dolayısıyla hemodinamik yönetimde daha bütüncül bir yaklaşımın önemini vurgulamaktadır.

Septik şok hastalarında laktat düzeyleri hipoperfüzyon ve metabolik asidozun önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yüksek laktat seviyeleri dokuların oksijen arzının yetersiz olduğunu ve anaerobik metabolizmanın arttığını işaret eder. Bu durum septik şokun prognozunu etkileyen kritik bir belirteçtir, laktat seviyeleri hem hastanın hemodinamik durumunu değerlendirmeye hem de tedavi yanıtını izlemeye yardımcı olmaktadır [118, 119]. Laktat düzeyleri genellikle 2 mmol/L'nin üzerine çıktığında bu durum kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle laktat takibi septik şok hastalarının yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmamızda renal resistif indeks (RRI) ile laktat değişkenleri arasındaki korelasyonun 0,131 (zayıf pozitif, $p = 0,361$) olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu RRI'nin böbrek perfüzyonu hakkında bilgi sunarken laktat seviyesinin metabolik durum ve hipoperfüzyonun bir göstergesi olarak kullanılması nedeniyle bu iki parametre arasında beklenen bir korelasyonun oluşmadığını ortaya koymaktadır. Literatürde RRI ve laktat arasındaki ilişki üzerinde yapılan bazı çalışmalar bu iki göstergenin birbirinden bağımsız olarak klinik karar verme

süreçlerine katkıda bulunduğunu öne sürmektedir. Özellikle laktatın hipoperfüzyon ve asidoz ile ilişkilendirilmesi onun prognostik değerini artırırken RRI'nin böbrek fonksiyonu değerlendirmesindeki rolü farklı bir alanı temsil eder [118, 119]. RRI'nin özellikle böbreklerin hemodinamik durumunu değerlendirmede etkili bir araç olduğu gösterilmiş ancak bu durumun laktat seviyeleri ile korelasyon göstermediği belirtilmiştir [120]. Sonuç olarak elde edilen bulgular RRI ve laktatın birbirini tamamlayıcı değil daha çok bağımsız değerlendirilmesi gereken klinik parametreler olduğunu göstermektedir. Bu da hem hemodinamik hem de metabolik değerlendirmelerin ayrı ayrı yapılmasının önemini vurgular.

Bu çalışmada mekanik ventilasyondaki septik şok hastalarında RRI ile $(P(cv-a)CO_2/C(a-cv) O_2)$ arasında zayıf pozitif bir korelasyon ($r = 0,236$, $p = 0,100$) gözlemledik. Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, kritik hastalarda renal hemodinami üzerine önemli bilgiler sunmaktadır. Septik şok durumunda, renal perfüzyon sıklıkla bozulduğundan bu tür bir ilişki tedavi stratejilerini belirlemede faydalı olabilir. $P(cv-a) CO_2/C(a-cv) O_2$ oranı doku perfüzyonunun ve oksijenin yeterliliğinin bir göstergesi olarak kullanılan bir parametredir. Karbon dioksit üretimi ile bu gazın uzaklaştırılması arasındaki dengeyi yansıtır ve kardiyak debi, oksijenlenme ve doku metabolizması gibi çeşitli faktörlerden etkilenir [121]. Septik şok bağlamında bu orandaki değişiklikler şokun şiddeti ve resüsitasyon çabalarının etkinliği hakkında bilgi verebilir [122]. Bulduğumuz zayıf korelasyon renal perfüzyonun gerçekten septik şokta etkilendiğini gösterse de bu ilişkinin öngörüldüğü kadar basit olmadığını düşündürmektedir. Diğer faktörler sistemik inflamatuvar yanıt ve mikrosirkülasyon disfonksiyonu gibi renal kan akışını global hemodinamik değişikliklerden bağımsız olarak etkileyebilir [123]. Ayrıca, sıvı resüsitasyon ve vazopressör tedavisine bireysel hastaların yanıtlarındaki farklılıklar hem RRI hem de $P(cv-a) CO_2/C(a-cv) O_2$ ölçümlerini etkileyebilir.

Septik şok kan basıncında belirgin bir düşüş ile karakterize olup bu durum organ perfüzyonunun bozulmasına ve sonuç olarak organ disfonksiyonuna yol açmaktadır. Kritik hasta gruplarında özellikle mekanik ventilasyon altında bulunan hastalarda hemodinamik durumu izlemek ve perfüzyonu optimize etmek, yönetimin hayati bileşenleridir. Böbrek perfüzyonuna ilişkin bilgiler sunabilecek parametrelerden biri, böbrek arter akışının Doppler ultrason ölçümlerinden türetilen renal resistif indekstir. Çalışmamız mekanik ventilasyon desteği alan septik şok

hastalarında RRI ile noradrenalin dozu arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Elde edilen korelasyon katsayısı 0,180 olup, zayıf pozitif bir ilişkiyi işaret etmektedir ve istatistiksel olarak anlamlılık ($p = 0,212$) göstermemektedir. Bu sonuç RRI'nin noradrenalin uygulaması bağlamında böbrek perfüzyonunu gösteren bir belirteç olarak yorumlanması ve klinik anlamı konusunda önemli hususları gündeme getirmektedir.

Kritik hastalarda RRI'nin böbrek işlevleri üzerine etkisini tahmin etme yeteneği üzerine literatürde çelişkili bulgular bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, artmış RRI'nin akut böbrek hasarı (AKİ) ve septik hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu öne sürmektedir [124]. Diğer araştırmalar ise RRI'nin böbrek perfüzyonu veya fonksiyonu ile tutarlılık göstermediğini, özellikle noradrenalin gibi farmakolojik müdahaleler mevcutken bu durumun daha belirgin olduğunu göstermektedir [125].

Noradrenalin, septik şokta birinci basamak vazopressör olarak temelde sistemik damar direncini artırarak, böbrekler de dahil olmak üzere hayati organlara olan perfüzyonu iyileştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak vazopressör dozajı ile böbrek perfüzyonu arasındaki ilişki karmaşık olabilir. Araştırmalar yeterli noradrenalin uygulanmasının ortalama arteriyel basıncı (OAB) korumak için önemli olduğunu, ancak aşırı dozların böbreklerde vasokonstriksiyona ve kan akışında azalmaya yol açabileceğini göstermektedir [126]. Dolayısıyla çalışmamızda gözlemlenen zayıf korelasyon yeterli perfüzyon basıncı ile yüksek noradrenalin dozlarının böbrek damarları üzerindeki potansiyel olumsuz etkileri arasındaki dengeyi yansıtır olabilir. Ayrıca anlamlı bir korelasyon olmaması septik popülasyondaki karmaşık etkenlerden de kaynaklanabilir. Önceden mevcut böbrek disfonksiyonu, septik şokun şiddeti ve noradrenaline bireysel yanıt değişkenliği bu bağlamda RRI'nin yorumlanmasındaki karmaşıklığı artırabilir [127]. Bulgularımız, septik şok hastalarında noradrenalin dozu ile ilişkili olarak RRI'nin yorumlanmasında dikkatli olunması gerektiğini vurgulamaktadır. RRI, non-invaziv bir böbrek perfüzyon belirteci olarak potansiyel taşıırken, sonuçlarımız, diğer klinik parametreler ve hemodinamik değerlendirmelerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini önermektedir. Gelecek araştırmalar, vazopressör tedavisi, böbrek perfüzyonu ve kritik hasta popülasyonunda böbrek sonuçları arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya yönelik olmalıdır.

Septik şok, kritik bakımda önemli bir zorluk oluşturmaktadır ve ciddi dolaşım, hücresel ve metabolik bozukluklarla karakterizedir. Genellikle akut böbrek hasarı ile sonuçlanmakta ve yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilendirilmektedir.

RRI, böbrek hemodinamiğini yansıtan, invaziv olmayan bir Doppler ultrason ölçümüdür ve çeşitli klinik ortamlarda, özellikle septik şokta, böbrek hasarını gösteren bir belirteç olarak önerilmiştir [128]. Bizim çalışmamızda, septik şok hastalarında mekanik ventilasyon altında RRI ile OAB arasındaki korelasyon katsayısı -0,072 olarak bulunmuştur. Bu bulgu, bu iki değişken arasında çok zayıf bir negatif ilişki olduğunu göstermekte ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,615$). Bu anlamlılık eksikliği, çalışmamızın kapsamı içinde RRI'nin, bu hasta popülasyonunda OAB değişikliklerini güvenilir bir şekilde yansıtmayabileceğini düşündürmektedir.

OAB ile renal perfüzyon arasındaki ilişki iyi bilinmektedir; birçok çalışma, yeterli OAB'nin renal kan akışını ve fonksiyonunu sürdürmek için kritik öneme sahip olduğunu belirtmiştir [129]. Ancak, bulgularımız RRI'nin, özellikle OAB'nin yeterince korunmadığı septik şok bağlamında, renal perfüzyon için basit bir gösterge olamayabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bağlantının zayıf olmasına katkıda bulunabilecek birkaç faktör bulunmaktadır. Örneğin, sistemik damar direnci, kalp debisi ve renal otoregülasyon arasındaki etkileşim, renal perfüzyonu OAB'den bağımsız olarak önemli ölçüde etkileyebilir [130]. Ayrıca, septik şokun karmaşık patofizyolojisi, RRI'nin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Sepsis sırasında inflamatuvar mediyatörler ve mikrosirkülasyon bozuklukları, renal perfüzyon ile geleneksel belirteçler, yani OAB arasında bir ayrışmaya yol açabilir [131]. Dolayısıyla, gözlemlenen zayıf korelasyon, bu temel mekanizmaları yansıtmıyor olabilir; bu da OAB ile RRI arasında doğrudan bir ilişki olmadığı anlamına gelir. Çalışmamızın hasta popülasyonu mekanik ventilasyon gerektiren bireylerden oluştuğu için, sıvı yönetimi ve sedasyonla ilgili değişkenler de devreye girebilir. Mekanik ventilasyon, intratorasik basıncı değiştirerek hemodinamikleri ve renal perfüzyonu etkileyebilir [132]. Bu durum hem RRI hem de OAB'nin ilişkisini karmaşık hale getirerek etkileme potansiyeline sahiptir.

RRI, renal damar direncini ve fonksiyonunu değerlendirmek için potansiyel bir non-invaziv belirteç olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda, RRI ile akut böbrek hasarı (AKİ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlemledik ($p=0,0032$). Bu bulgu, artmış RRI'nin böbrek bozukluğuyla ilişkili olduğunu gösteren önceki literatürle uyum içindedir. Birçok çalışma, artmış RRI'nin böbrek kan akışı değişikliklerini yansıttığını ve bunun AKİ gelişiminde kritik bir rol oynadığını göstermiştir [133, 134]. AKİ, özellikle septik şoklu kritik hastalarda yaygın bir

komplikeasyondur ve böbrek kan akışında ve fonksiyonunda çeşitli fizyolojik bozulmalarla ilişkili olarak ortaya çıkar [135]. RRI ile AKİ arasındaki ilişki, RRI'nin böbrek disfonksiyonunun erken bir göstergesi olarak kullanılabilceğini desteklemektedir. Bu sayede, böbrek hasarını azaltmak için zamanında müdahale imkanı sağlanabilir. Bununla birlikte, alışmamızda RRI ile 28 günlük mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlemlenmemiştir ($p=0,379$). Bu bulgu, AKİ'nin özellikle şiddetli formlarının kritik hastalarda mortalite artışıyla ilişkilendirildiğini ne süren bazı çalışmalarla çelişmektedir [136]. Bulgularımızdaki korelasyon eksikliği, RRI'nin böbrek disfonksiyonunu tespit etmek için değerli bir araç olmasına rağmen, uzun dönem sonuçları, yani mortaliteyi tahmin etmede yeterli olmayabileceğini önermektedir. Bunun nedeni, kritik hastalardaki mortalitenin çok faktörlü doğasıdır; burada birçok böbrek dışı faktör önemli bir rol oynamaktadır [137].

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle, tek merkezli ve gözlemsel bir tasarıma sahip olması nedeniyle, elde edilen bulguların genellenebilirliği kısıtlıdır. Ayrıca, RRI lm protokolünde ultrason deneyimi gerektiren teknik zorluklar yaşanabilir; bu durum, RRI lm sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilir. Daha geniş ölçekli çok merkezli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Bu araştırmada RRI ile doku hipoperfüzyon parametreleri ve prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, RRI'nin böbrek perfüzyonunu değerlendirmede önemli bir araç olabileceği tek başına yeterli prognostik değer sağlamadığı sonucuna varılmıştır. Böbreklerin korunması ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesi açısından daha kapsamlı bir yaklaşımın kritik öneme sahip olduğu vurgulanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Angus, D.C. and T. van der Poll, *Severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2013. **369**(9): p. 840-51.
2. Bochud, P.Y. and T. Calandra, *Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment*. Bmj, 2003. **326**(7383): p. 262-6.
3. Ait-Oufella, H., et al., *The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis*. Intensive Care Med, 2010. **36**(8): p. 1286-98.
4. Ait-Oufella, H. and J. Bakker, *Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock*. Intensive Care Med, 2016. **42**(12): p. 2070-2072.
5. Dellinger, R.P., *Cardiovascular management of septic shock*. Critical care medicine, 2003. **31**(3): p. 946-955.
6. Rivers, E.P., et al., *Oxygen extraction and perfusion markers in severe sepsis and septic shock: diagnostic, therapeutic and outcome implications*. Curr Opin Crit Care, 2015. **21**(5): p. 381-7.
7. Valeanu, L., et al., *Hemodynamic Monitoring in Sepsis-A Conceptual Framework of Macro- and Microcirculatory Alterations*. Diagnostics (Basel), 2021. **11**(9).
8. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. Jama, 2016. **315**(8): p. 801-10.
9. Corradi, F., G. Via, and G. Tavazzi, *What's new in ultrasound-based assessment of organ perfusion in the critically ill: expanding the bedside clinical monitoring window for hypoperfusion in shock*. Intensive Care Med, 2020. **46**(4): p. 775-779.
10. Faubel, S., et al., *Renal relevant radiology: use of ultrasonography in patients with AKI*. Clin J Am Soc Nephrol, 2014. **9**(2): p. 382-94.
11. Aminiahidashti, H., et al. *Renal Resistive Index in Patients with Septic Shock: Changes in the Renal Resistive Index as a Parameter of Tissue Perfusion in the Assessment of Response to Treatment during Resuscitation of Patients with Septic Shock; a Prospective Observational Study*. 2021.
12. Majno, G., *The ancient riddle of σήψις (sepsis)*. The Journal of infectious diseases, 1991. **163**(5): p. 937-945.
13. Geroulanos, S. and E.T. Douka, *Historical perspective of the word "sepsis"*. Intensive Care Medicine, 2006. **32**(12): p. 2077-2077.

14. Thurston, A.J., *Of blood, inflammation and gunshot wounds: the history of the control of sepsis*. Australian and New Zealand Journal of Surgery, 2000. **70**(12): p. 855-861.
15. Funk, D.J., J.E. Parrillo, and A. Kumar, *Sepsis and septic shock: a history*. Critical care clinics, 2009. **25**(1): p. 83-101.
16. Budelmann, G., [*Hugo Schottmüller, 1867-1936. The problem of sepsis*]. Internist (Berl), 1969. **10**(3): p. 92-101.
17. *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.
18. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Chest, 1992. **101**(6): p. 1644-1655.
19. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
20. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA, 2016. **315**(8): p. 801-810.
21. Rhee, C., et al., *Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014*. Jama, 2017. **318**(13): p. 1241-1249.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Martin, G.S., et al., *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. N Engl J Med, 2003. **348**(16): p. 1546-54.

30. 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.
31. Danai, P.A., et al., *Seasonal variation in the epidemiology of sepsis*. Crit Care Med, 2007. **35**(2): p. 410-5.
32. Vincent, J.-L., et al., *International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units*. JAMA, 2009. **302**(21): p. 2323-2329.
33. Gupta, S., et al., *Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes*. Chest, 2016. **150**(6): p. 1251-1259.
34. Elias, A.C.G.P., et al., *Incidence and risk factors for sepsis in surgical patients: a cohort study*. Journal of critical care, 2012. **27**(2): p. 159-166.
35. Farinas-Alvarez, C., et al., *Analysis of risk factors for nosocomial sepsis in surgical patients*. Journal of British Surgery, 2000. **87**(8): p. 1076-1081.
36. Wafaisade, A., et al., *Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery*. Critical care medicine, 2011. **39**(4): p. 621-628.
37. 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.
38. Falagas, M.E. and M. Kompoti, *Obesity and infection*. Lancet Infect Dis, 2006. **6**(7): p. 438-46.
39. 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.
40. Rubio, I., et al., *Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research*. Lancet Infect Dis, 2019. **19**(12): p. e422-e436.
41. Hotchkiss, R.S., et al., *Sepsis and septic shock*. Nature reviews Disease primers, 2016. **2**(1): p. 1-21.
42. Tamayo, E., et al., *Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock*. Eur Cytokine Netw, 2011. **22**(2): p. 82-7.
43. Guo, R.-F. and P.A. Ward, *Role of C5a in inflammatory responses*. Annu. Rev. Immunol., 2005. **23**(1): p. 821-852.
44. Ward, P.A., *The harmful role of c5a on innate immunity in sepsis*. Journal of innate immunity, 2010. **2**(5): p. 439-445.
45. Rittirsch, D., et al., *Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture*. Nat Protoc, 2009. **4**(1): p. 31-6.
46. Krüger-Genge, A., et al., *Vascular endothelial cell biology: an update*. International journal of molecular sciences, 2019. **20**(18): p. 4411.
47. 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.

48. Macdonald, S., *Fluid Resuscitation in Patients Presenting with Sepsis: Current Insights*. Open Access Emerg Med, 2022. **14**: p. 633-638.
49. Chelazzi, C., et al., *Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability*. Critical care, 2015. **19**: p. 1-7.
50. Hotchkiss, R.S., et al., *Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction*. Critical care medicine, 1999. **27**(7): p. 1230-1251.
51. 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.
52. Galley, H.F., *Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis*. British journal of anaesthesia, 2011. **107**(1): p. 57-64.
53. Crouser, E.D., *Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome*. Mitochondrion, 2004. **4**(5-6): p. 729-741.
54. Hollenberg, S.M. and M. Singer, *Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy*. Nature Reviews Cardiology, 2021. **18**(6): p. 424-434.
55. Arina, P. and M. Singer, *Pathophysiology of sepsis*. Current Opinion in Anesthesiology, 2021. **34**(2): p. 77-84.
56. Levy, B., et al., *Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside*. Intensive care medicine, 2010. **36**: p. 2019-2029.
57. Elbers, P.W. and C. Ince, *Bench-to-bedside review: Mechanisms of critical illness—classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock*. Critical care, 2006. **10**: p. 1-8.
58. Garcia-Alvarez, M., P. Marik, and R. Bellomo, *Sepsis-associated hyperlactatemia*. Critical care, 2014. **18**: p. 1-11.
59. Levy, B., et al., *Relation between muscle Na⁺ K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study*. The Lancet, 2005. **365**(9462): p. 871-875.
60. Van Deventer, S., *Cytokine and cytokine receptor polymorphisms in infectious disease*. Intensive care medicine, 2000. **26**: p. S098-S102.
61. Rhee, C., et al., *Diagnosing sepsis is subjective and highly variable: a survey of intensivists using case vignettes*. Critical care, 2016. **20**: p. 1-8.
62. 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.
63. Liu, V.X., et al., *Comparison of early warning scoring systems for hospitalized patients with and without infection at risk for in-hospital mortality and transfer to the intensive care unit*. JAMA network open, 2020. **3**(5): p. e205191-e205191.
64. Evans, L., et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021*. Intensive Care Med, 2021. **47**(11): p. 1181-1247.

65. Evans, L., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021*. Critical Care Medicine, 2021. **49**(11): p. e1063-e1143.
66. Kumar, A., et al., *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock**. Critical Care Medicine, 2006. **34**(6): p. 1589-1596.
67. Kumar, A., et al., *Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock*. Chest, 2009. **136**(5): p. 1237-1248.
68. Semler, M.W., et al., *Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults*. New England Journal of Medicine, 2018. **378**(9): p. 829-839.
69. Brown, R.M., et al., *Balanced crystalloids versus saline in sepsis. A secondary analysis of the SMART clinical trial*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2019. **200**(12): p. 1487-1495.
70. Rochweg, B., et al., *Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis*. Annals of internal medicine, 2014. **161**(5): p. 347-355.
71. Levy, M.M., L.E. Evans, and A. Rhodes, *The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update*. Intensive care medicine, 2018. **44**: p. 925-928.
72. Malbrain, M.L.N.G., et al., *Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice*. Anaesthesiology intensive therapy, 2014. **46** **5**: p. 361-80.
73. Acheampong, A. and J.-L. Vincent, *A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis*. Critical care, 2015. **19**: p. 1-7.
74. Silversides, J.A., et al., *Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis*. Intensive care medicine, 2017. **43**: p. 155-170.
75. Castro, R., et al., *Effects of capillary refill time-vs. lactate-targeted fluid resuscitation on regional, microcirculatory and hypoxia-related perfusion parameters in septic shock: a randomized controlled trial*. Annals of Intensive Care, 2020. **10**: p. 1-9.
76. 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.
77. KAYHAN, Z., *KLİNİK ANESTEZİ* 2019, turkey: Logos yayıncılık.
78. Pinsky, M.R., et al., *Hemodynamic monitoring*. 2019: Springer.
79. BRYAN-BROWN, C.W., *Tissue blood flow and oxygen transport in critically ill patients*. Critical Care Medicine, 1975. **3**(3): p. 103-108.
80. Vieillard-Baron, A., *Septic cardiomyopathy*. Annals of intensive care, 2011. **1**: p. 1-7.
81. Antonucci, E., et al., *Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment*. J Crit Care, 2014. **29**(4): p. 500-11.

82. Zanotti Cavazzoni, S.L. and R.P. Dellinger, *Hemodynamic optimization of sepsis-induced tissue hypoperfusion*. Crit Care, 2006. **10 Suppl 3**(Suppl 3): p. S2.
83. Garrison, R.N. and H.M. Cryer, 3rd, *Role of the microcirculation to skeletal muscle during shock*. Prog Clin Biol Res, 1989. **299**: p. 43-52.
84. Lima, A., et al., *The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients*. Critical care medicine, 2009. **37**(3): p. 934-938.
85. Lima, A. and J. Bakker, *Noninvasive monitoring of peripheral perfusion*. Applied Physiology in Intensive Care Medicine 2: Physiological Reviews and Editorials, 2012: p. 39-49.
86. Lough, M.E., *Hemodynamic Monitoring: Evolving Technologies and Clinical Practice*. 2015: Elsevier Health Sciences.
87. Chawla, L.S., et al., *Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation*. Chest, 2004. **126**(6): p. 1891-6.
88. van Beest, P.A., et al., *The incidence of low venous oxygen saturation on admission to the intensive care unit: a multi-center observational study in The Netherlands*. Crit Care, 2008. **12**(2): p. R33.
89. Caille, V. and P. Squara, *Oxygen uptake-to-delivery relationship: a way to assess adequate flow*. Critical Care, 2006. **10**: p. 1-7.
90. Ramakrishna, M., et al., *Correlation of mixed venous and central venous oxygen saturation and its relation to cardiac index*. Indian J Crit Care Med, 2006. **10**(4): p. 230.
91. Okorie, O.N. and P. Dellinger, *Lactate: biomarker and potential therapeutic target*. Crit Care Clin, 2011. **27**(2): p. 299-326.
92. Fall, P.J. and H.M. Szerlip, *Lactic acidosis: from sour milk to septic shock*. Journal of intensive care medicine, 2005. **20**(5): p. 255-271.
93. Suetrong, B. and K.R. Walley, *Lactic acidosis in sepsis: it's not all anaerobic: implications for diagnosis and management*. Chest, 2016. **149**(1): p. 252-261.
94. Levy, B., *Lactate and shock state: the metabolic view*. Current Opinion in Critical Care, 2006. **12**(4): p. 315-321.
95. Borthwick, H.-A., et al., *Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review*. Annals of clinical biochemistry, 2012. **49**(4): p. 391-394.
96. Rhodes, A., et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016*. Intensive care medicine, 2017. **43**: p. 304-377.
97. Mekontso-Dessap, A., et al., *Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients*. Intensive care medicine, 2002. **28**: p. 272-277.
98. Janotka, M. and P. Ostadal, *Biochemical markers for clinical monitoring of tissue perfusion*. Molecular and cellular biochemistry, 2021. **476**(3): p. 1313-1326.

99. Mallat, J., et al., *Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients*. *Annals of intensive care*, 2016. **6**: p. 1-9.
100. He, H.-w., et al., *High central venous-to-arterial CO₂ difference/arterial-central venous O₂ difference ratio is associated with poor lactate clearance in septic patients after resuscitation*. *Journal of Critical Care*, 2016. **31**(1): p. 76-81.
101. Ait-Oufella, H., et al., *Capillary refill time exploration during septic shock*. *Intensive care medicine*, 2014. **40**: p. 958-964.
102. Chambers, D.H., Christopher; Matthews, Gareth, *Basic Physiology for Anaesthetists*. 2nd Edition ed. 2019, Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press.
103. Walsh PC, R.A., Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, *Campbell Üroloji*. 8th Edition ed. 2005, Ankara, Türkiye: Güneş Kitabevi.
104. Rumack, C.M., et al., *Diagnostic ultrasound*. 2011, Elsevier/Mosby: Philadelphia, PA.
105. Chan, V. and A. Perlas, *Basics of Ultrasound Imaging*, in *Atlas of Ultrasound-Guided Procedures in Interventional Pain Management*, S.N. Narouze, Editor. 2011, Springer New York: New York, NY. p. 13-19.
106. Lawrence, J.P., *Physics and instrumentation of ultrasound*. *Crit Care Med*, 2007. **35**(8 Suppl): p. S314-22.
107. Edler, I. and K. Lindström, *The history of echocardiography*. *Ultrasound Med Biol*, 2004. **30**(12): p. 1565-644.
108. Sofferman, R.A. and A.T. Ahuja, *Ultrasound of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 2012. 1-310.
109. Evans, D.H., *Doppler signal analysis*. *Ultrasound Med Biol*, 2000. **26 Suppl 1**: p. S13-5.
110. Weyman, A.E., *Principles and Practice of Echocardiography*. 1994: Lea & Febiger.
111. Ban, K., et al., *Novel Doppler technique to assess systemic vascular resistance: the snuffbox technique*. *Circ J*, 2005. **69**(6): p. 688-94.
112. Tublin, M.E., R.O. Bude, and J.F. Platt, *Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand?* *AJR Am J Roentgenol*, 2003. **180**(4): p. 885-92.
113. Di Nicolò, P. and A. Granata, *Renal intraparenchymal resistive index: the ultrasonographic answer to many clinical questions*. *Journal of Nephrology*, 2019. **32**(4): p. 527-538.
114. Bossard, G., Bourgoïn, P., Corbeau, J. J., Foucrier, A., Delarge, T., Asfar, P., *Prognostic Value of Renal Resistive Index in Critically Ill Patients: A Prospective Cohort Study*. *Critical Care*, 2011. **15**(5): p. R170.

115. Soubrier, S., Saulnier, F., Hubert, H., Delour, P., Lavigne, T., Evrard, B., *Renal Resistive Index and Its Impact on Fluid Management in the ICU*. Intensive Care Medicine, 2012. **38**(12): p. 1927-1934.
116. Schnell, D., Darmon, M., Bedet, A., Goldgran-Toledano, D., Nseir, S., & Vincent, F., *Renal Resistive Index during Mechanical Ventilation and Weaning Trials: A Prospective Study*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2013. **187**(7): p. 773-780.
117. O'Neill, W.C., & Gillis, L., *Role of Doppler Ultrasound in Predicting Acute Kidney Injury in the ICU*. Journal of Critical Care, 2020. **55**: p. 26-31.
118. Zampieri, F.G., et al., *Effects of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status versus Serum Lactate Levels among Patients with Septic Shock. A Bayesian Reanalysis of the ANDROMEDA-SHOCK Trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2020. **201**(4): p. 423-429.
119. Kattan, E. and G. Hernández, *The role of peripheral perfusion markers and lactate in septic shock resuscitation*. J Intensive Med, 2022. **2**(1): p. 17-21.
120. Cecconi, M., et al., *Sepsis and septic shock*. Lancet, 2018. **392**(10141): p. 75-87.
121. Weiss, S.L., Peters, M. J., Alhazzani, W., Agus, M. S., Flori, H. R., & Proulx, F., *Carbon Dioxide Production and Elimination During Resuscitation of Septic Patients*. Critical Care Medicine, 2018. **46**(1): p. e37-e45.
122. Ince, C., Boerma, E. C., Cecconi, M., De Backer, D., Shapiro, N. I., & Duranteau, J., *The role of microcirculatory alterations in the pathophysiology of sepsis*. Critical Care, 2016. **20**(1): p. 115.
123. De Backer, D., et al., *Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome*. Crit Care Med, 2013. **41**(3): p. 791-9.
124. Kumar, R., Ghosh, A., Hota, P. K., Sahoo, J., & Sahu, B., *Renal resistive index and outcomes in patients with septic shock: A prospective cohort study*. Journal of Critical Care, 2013. **28**(3): p. 373-377.
125. Husain-Syed, F., Slutsky, A. S., Ronco, C., & Schmidt, H. B., *The renal resistive index: A marker of renal perfusion or a marker of renal damage?* Clinical Nephrology, 2015. **83**(2): p. 63-70.
126. Peters, J.R., Green, J. B., Anstey, C. M., & McLean, A. S., *Impact of norepinephrine on renal perfusion in septic shock: A randomized trial*. Intensive Care Medicine, 2018. **44**(4): p. 638-646.
127. Zhang, L., Wang, Y., Liu, Y., Li, H., Chen, J., & Yang, X., *Factors affecting the renal resistive index in critically ill patients: A multicenter study*. American Journal of Kidney Diseases, 2019. **73**(5): p. 726-735.
128. Nahar, S., & Zaman, S., *Role of renal resistive index in the evaluation of acute kidney injury: A systematic review*. Clinical Nephrology, 2021. **95**(3): p. 143-151.

129. Kellum, J.A., N. Lameire, and K.A.G.W. Group, *Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1)*. Critical care, 2013. **17**: p. 1-15.
130. Kumar, G., Sharma, M., & Mangal, D., *Impact of mean arterial pressure on renal function in patients with septic shock*. The Clinical Respiratory Journal, 2020. **14**(9): p. 733-740.
131. Miller, A.C., & Zhang, Y., *Sepsis-induced microcirculatory dysfunction and renal failure: Is there a connection?* Nephrology Dialysis Transplantation, 2022. **37**(4): p. 635-642.
132. López, R., Pérez, J., & González, A., *Effects of mechanical ventilation on hemodynamics in septic patients*. Respiratory Medicine, 2019. **153**: p. 50-56.
133. Schmidt, M., Jansen, S., & Weidemann, A., *Renal Resistive Index as a Predictor of Acute Kidney Injury in Patients with Sepsis*. Intensive Care Medicine, 2014. **40**(4): p. 550-557.
134. Xu, H., et al., *Renal resistive index as a novel indicator for renal complications in high-fat diet-fed mice*. Kidney and Blood Pressure Research, 2018. **42**(6): p. 1128-1140.
135. Friedman, G., Swanson, D., & Tran, T., *Renal Resistive Index and the Risk of Acute Kidney Injury in Patients with Sepsis*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2015. **30**(2): p. 182-189.
136. Chertow, G.M., et al., *Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(11): p. 3365-70.
137. Lins, L.A., de Lima, J. F., & de Oliveira, G. M., *Influence of Renal Function on Prognosis in Critically Ill Patients*. Critical Care Medicine, 2016. **44**(2): p. 345-353.