



Tıp Fakültesi

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN SEPSİS TANILI
HASTALARDA SERUM LAKTAT YÜKSEKLİĞİ-ASİDEMİ
İLİŞKİSİNİN BÖBREK FONKSİYONLARI PENCERESİNDEN
İNCELENMESİ**

DR. HÜLYA KARADAĞ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2021



Tıp Fakültesi

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN SEPSİS TANILI
HASTALARDA SERUM LAKTAT YÜKSEKLİĞİ-ASİDEMİ
İLİŞKİSİNİN BÖBREK FONKSİYONLARI PENCERESİNDEN
İNCELENMESİ**

DR. HÜLYA KARADAĞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. İZZET HAKKI ARIKAN

İSTANBUL-2021

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca benden anlayışını, mesleki bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, hekimlik yolunda çok kıymetli öğretileri ile rehber olan değerli hocam Prof. Dr. İzzet Hakkı Arıkan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli, Prof.Dr. Serhan Tuğlular, Prof.Dr. Mehmet Koç, Prof.Dr. Sait Karakurt, ve Uzm.Dr. Abidin Gündoğdu nezdinde tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm uzman ağabey ve ablalarım, asistan arkadaşlarıma ve her zaman özveriyle çalışan tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Uzun yıllar süren eğitim hayatım boyunca bana yol arkadaşlığı yapan tüm aile bireylerime, öğretmenlerime ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Son teşekkürüm ise bir sonraki adımı atacak inancım ve gücüm kalmadığında bile bana inanan, beni benden bile koruyan umutla bakan tüm hayallerimin mimarı küçük kıza...

Dr. Hülya Karadağ

2021

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	III
KISALTMALAR VE SİMGELER	VI
TABLO LİSTESİ.....	IX
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Sepsis.....	3
2.1.1 Tanımlar ve tarihsel değişimi.....	3
2.1.2 Tahmine dayalı skor sistemleri.....	8
2.1.3 Epidemiyoloji.....	11
2.1.4 Risk faktörleri	13
2.1.5 Sepsis Yönetimi	14
2.2 Hiperlaktatemi ve Asidemi	19
2.2.1 Laktat metabolizması	19
2.2.2 Hiperlaktatemi	21
2.2.3 Metabolik asidoz- asidemi	25
2.2.4 Laktik asidoz	28
2.3 Böbrek fonksiyonları	30

3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Hasta Seçimi	38
3.2. Veri Toplama Yöntemi	39
3.3. İstatistiksel Yöntem	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	54
7. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABH: Akut Böbrek Hasarı

ACCM: American Collage of Chest Physicians

ACCP: American College of Clinical Pharmacy

AG: Anyon Gap

ALBIOS: Albumin Replacement in Patientswith Severe Sepsis o rSeptic Shock

APACHE: Acute Physiology and Cronic Healty Evaluation

ATS: The American Thoracic Society

AUC: Area Under Curve

BE: Base Excess

CG: Cockcroft Gault

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

EGDT: Early Goal Directed Threrapy

ESICM: The European Society of Intensive Care Medicine

FiO₂: Fraction of Inspired Oxygen

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GKS: Glaskow Koma Skoru

hGFH: Hesaplanan Glomeruler Filtrasyon Hızı

HICs: High Income Countries

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

KhGFH: Kinetik hGFH

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LMICs: Low Middle Income Countries

LODS: Logistic Organ Dysfunction System

MCT: Monokarboksilaz Transport

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

mLOC: mitochondrial Lactate Oxidation Complex

MODS: Multipl Organ Dysfunction Syndrome

MPM: Mortality Probability Model

MRSA: Methicillin Resistant Staphylococcus aureus

NEMS: Nine Equivalents of Nursing Manpower Use Score

NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin

OAB: Ortalama Arter Basıncı

PaO₂: Arterialoxygentension

PDH: Pirüvat Dehidrogenaz

qSOFA: Quick Sequential Organ Failure Assessment

RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma

ROC: Receiver Operating Characteristic

RRT: Renal Replasman Tedavisi

SAPS: Simplified Acute Physiology Score

SCCM: Society of Critical Care Medicine

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SEPSIS-3: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

SIS: The Surgical Infection Society

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SSC: Surviving Sepsis Campaign

TCA: Tricarboxylic Acid

TISS: Therapeutic Intervention Scoring System

WHO: World Health Organization

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Δ AG: Delta Anyon Gap

$\Delta[\text{HCO}_3^-]$: Delta Bikarbonat

$[\text{H}^+]$: Hidrojen İyon Konsantrasyonu

$[\text{HCO}_3^-]$: Bikarbonat

$[\text{HPO}_4^-]$: Hidrojen Fosfat

$[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$: Dihidrojen Fosfat

$[\text{NH}_3]$: Amonyak

$[\text{NH}_4^+]$: Amonyum

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Ardışık-Sepsis ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme (Sequential-Sepsis related Organ Failure Assesment) (SOFA) Skoru

Tablo-2: KDIGO rehberine göre ABH evreleri

Tablo-3: Hastaların demografik özellikleri

Tablo-4: Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Tablo-5: Analizlerdeki laboratuvar verilerinin alactic BE ile ilişkisi

Tablo-6: Analizlerdeki klinik verilerinin alactic BE ile ilişkisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Negatif alactic BE – Serum kreatinin ROC eğrisi.

Şekil-2: Negatif alactic BE – Kinetik hesaplanan GFH ROC eğrisi.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Sepsis, enfeksiyon varlığı veya şüphesinde düzensiz konak yanıtının neden olduğu hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğudur ve enfeksiyona bağlı ölümlerin birincil nedenidir. Sepsis ve septik şok hiperlaktatemiyle ilişkilidir. Sepsis ilişkili hiperlaktatemi-asideminin patofizyolojisi tüm çalışmalara rağmen belirsizliğini sürdürmektedir. Böbrek sepsiste sıklıkla etkilenen bir organdır. 2019'da yayınlanan çalışmada hiperlaktaminin asidemiyle sonuçlanmasını belirleyen böbrek fonksiyonu olduğu ve hesapladıkları alactic BE değeriyle de böbreğin fonksiyon durumu hakkında öngöründe bulunabileceği belirtildi. Böbreğin en önemli fonksiyonlarından biri asit-baz dengesini korumaktır. Çalışmamızda sepsis ilişkili hiperlaktatemi-asidemi kliniğinde serum kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı ve alactic BE ile değerlendirdiğimiz böbrek fonksiyonunun etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi erişkin yoğun bakım ünitelerinde yatan sepsis tanılı 30 hastanın farklı günlerdeki 73 arter kan gazı analizi, klinik ve laboratuvar verileri kullanılarak sepsis ilişkili hiperlaktatemi-asidemi kliniğine böbrek fonksiyonunun etkisini araştırmayı amaçladık.

Bulgular: Çalışmada değerlendirilen hastaların %43,3'ü (n=13) kadın, %56,7'si (n=17) erkekti ve ortalama yaşları 69,5 yıl (24-90) idi. Çalışmaya dahil edilen 73 analiz alactic BE değerlerine göre 3 farklı grupta sınıflandırıldı. 73 analizin 58'inde (%79) akut böbrek hasarı, 14'ünde (%19) asidemi, 41'inde (%56) metabolik asidoz bulundu. Asidemi ve metabolik asidoz negatif alactic BE grubunda sırasıyla %52,9 ve %100 saptandı, alactic BE negatif olanlarda referans çalışmayla uygun olarak asideminin ve metabolik asidozun daha fazla olduğu görüldü. Ayrıca metabolik alkaloz sadece pozitif alactic BE olan grubunun %62,2'sinde mevcuttu. ROC eğrisi değerlendirildiğinde negatif alactic BE'nin gelişebilmesi için en duyarlı ve özgül serum kreatinin değerlerinin 1,5 mg/dL ve kinetik hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı değerinin de 32 ml/dk olduğunu saptadık.

Sonuç: Sepsis ilişkili hiperlaktatemi-asidemi gelişiminden sorumlu en önemli faktörlerden biri olan böbrek fonksiyon kaybının belirlenmesinde negatif alactic BE değerinin yardımcı olabileceği görüldü. Böbrek fonksiyon kaybı (kreatinin $>1,5$ mg/dL veya kinetik hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dk) kliniği inorganik asit birikimi, negatif alactic BE değeri ve asidemiyle sonuçlanabilir.

Anahtar Kelimeler: sepsis, hiperlaktatemi, asidemi, Akut böbrek hasarı, alactic baz açığı.



ABSTRACT

Background and aim: Sepsis is life-threatening organ dysfunction caused by dysregulated host response in the presence or suspicion of infection and is the primary cause of infection-related death. Sepsis and septic shock are associated with hyperlactatemia. The pathophysiology of sepsis-associated hyperlactatemia-acidemia remains unclear despite all studies. The kidney is an organ often affected in sepsis. In the study published in 2019, it was stated that the determinant of the result of hyperlactatemia with acidemia is the kidney function and that the alactic BE value they calculated can predict the function of the kidney. One of the most important functions of the kidney is to maintain the acid-base balance. In our study, we aimed to investigate the effect of renal function, which we evaluated with serum creatinine, glomerular filtration rate and alactic BE, in the clinic of sepsis-associated hyperlactatemia-acidemia.

Methods and Materials: We aimed to investigate the effect of kidney function on sepsis-associated hyperlactatemia-acidemia clinic using 73 arterial blood gas analysis, clinical and laboratory data on different days of 30 patients diagnosed with sepsis hospitalized in the adult intensive care units of Marmara University Hospital.

Results: 43.3% (n=13) of the patients evaluated in the study were female, 56.7% (n=17) were male, and their median age was 69.5 years (24-90). 73 analyzes included in the study were classified into 3 different groups according to their alactic BE values. Acute kidney injury was found in 58 (79%) of 73 analyzes, acidemia in 14 (19%) and metabolic acidosis in 41 (56%). Acidemia and metabolic acidosis were found to be 52.9% and 100% in the negative alactic BE group, respectively, while acidemia and metabolic acidosis were more common in the alactic BE negative group, in line with the reference study. In addition, metabolic alkalosis was only present in 62.2% of the group with positive alactic BE. When the ROC curve was evaluated, we found that the most sensitive and specific serum creatinine values for the development of negative alactic BE were 1.5 mg/dL and the glomerular filtration rate calculated kinetic was 32 ml/min.

Conclusion: It was seen that negative alactic BE value can help in determining kidney function loss, which is one of the most important factors responsible for the development of sepsis-related hyperlactatemia-acidemia. Loss of kidney function (creatinine >1.5 mg/dL or kinetic estimated glomerular filtration rate <30 ml/min) may result in clinical inorganic acid accumulation, negative alactic BE value, and acidemia.

Key Words: sepsis, hyperlactatemia, acidemia, acute kidney injury, alactic base excess.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis, enfeksiyon varlığında veya şüphesinde bozulmuş konak yanıtına bağlı gelişen organ fonksiyon bozukluğudur [1]. Sepsis, enfeksiyona verilen enflamatuvar yanıtın tetiklediği tıbbi bir acildir. Güncel epidemiyolojik çalışmalar ışığında sepsis insidans grafiği yukarı doğru ivmelenmektedir. Sepsisin yıllık insidansı 31,5 milyon iken yıllık mortalite oranı 5,3 milyondur [2]. Sepsis 2017 yılında ‘*World Health Organization (WHO)*’ tarafından global bir halk sağlığı problemi olarak kabul edildi [3].

Sepsis kliniğinde serum laktat yüksekliği sık görülen bir bulgudur. Laktat artışı üretim ve tüketim arasındaki dengenin bozulduğunu gösterir. Serum laktat >2 mmol/L olması hiperlaktatemiye temsil eder. Kritik hastalarda laktat, hızlıca değerlendirilebilen ve artan mortalite-morbidite riskiyle ilişkili bir değişkendir [4]. Hiperlaktatemi genellikle doku hipoksisi ile ilişkilendirilse de farklı birçok mekanizmanın var olabileceği bilinmektedir. Metabolik asidoz vücutta ‘*Hidrojen İyon Konsantrasyonu $[H^+]$* ’ nun arttığı ‘*Bikarbonat $[HCO_3^-]$* ’ düzeyinin azaldığı patolojik bir durumdur. Arterial kan gazı analizinde pH <7.35 olması asidemi olarak tanımlanır. Serum laktat yüksekliğinde laktatla beraber $[H^+]$ artışı laktik asidoz olarak sonuçlanabilir. Laktik asidoz hastanede yatan hastalarda en sık görülen metabolik asidoz nedenidir ve her zaman asidemiyle sonuçlanmayabilir. Hiperlaktateminin her zaman asidemiyle sonuçlanmamasının nedeni belirsizliğini sürdürmektedir [5].

Akut böbrek hasarı (ABH) saatler günler içinde gelişen böbrek fonksiyon kaybıdır, kritik hastalarda sık görülür, artmış mortalite-morbidite riskiyle ilişkilidir [6]. Böbrek sepsiste en sık etkilenen organlardandır. Kabaca her 3 sepsis hastasından 1’inde sepsis ilişkili ABH gelişir [7]. Böbrek fonksiyon kaybında en erken görülen komplikasyonlarından biri metabolik asidozdur.

'Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock (ALBIOS)' [8] çalışmasının yeniden analizi olarak 2019 yılında yayınlanan çalışmada [5] hiperlaktateminin böbrekte fonksiyon kaybı varsa asidemiyle sonuçlanabileceği belirtildi. Çalışmada yeni tanımlanan *'Lactic Base Excess (BE)'* terimiyle hiperlaktatemi-asidemi ilişkisinin daha kolay anlaşılması hedeflendi. Negatif Lactic BE değeriyle de klinisyene böbrek fonksiyon kapasitesi hakkında hızlıca bilgi akışının sağlanabileceği vurgulandı.

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi *Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ)*'nde yatan sepsis tanılı 30 hastanın farklı günlerdeki 73 arter kan gazı analiziyle sepsis ilişkili hiperlaktatemi-asidemi kliniğine serum kreatinin, *'Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH)'* ve lactic BE ile değerlendirdiğimiz böbrek fonksiyonunun etkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Sepsis

Sepsis, enfeksiyon kaynaklı fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormallikleri içeren bir sendromdur [1]. Sepsis insidansının yıllar içinde artışı; kolay ve hızlı tanı konulabilmesi, hastalığa karşı farkındalığın artması, yaşlanmayla artan komorbiditeler ve bazı ülkelerin sağlık sistemlerindeki aksaklıklar nedeniyle tercih edilen bir tanı kodu olmasıyla açıklanabilir. Dünya çapında gerçek insidansı bilinmeyen sepsis önemli mortalite ve morbidite nedenidir [2].

2.1.1 Tanımlar ve tarihsel değişimi

Sepsis, enfeksiyon varlığı veya şüphesinde düzensiz konak yanıtının neden olduğu hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğudur [1]. Sepsisin bilinirliği antik Yunan çağına kadar uzanmaktadır. Antik Yunanda sepsis çürüme ile ilişkilendirilmiştir [9]. Modern çağda ise sepsis, enfeksiyona verilen sistemik enflamatuvar yanıt olarak tanımlandı [10].

1991 yılında ‘*American Collage of Chest Physicians (ACCM) / Society of Critical Care Medicine (SCCM) Consensus Conference*’da sepsis ile ilgili terimlerin dünya çapında standartize edilmesiyle erken tanı ve tedaviye ek olarak klinik çalışmaların da geliştirilmesi amaçlandı [11]. Toplantıda enfeksiyon, bakteriyemi, sepsis, *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*, sepsisemi, ciddi sepsis, septik şok, sepsise bağlı hipotansiyon ve *Multipl Organ Dysfunction Syndrome (MODS)* gibi terimler tanımlandı. SIRS, nedenden bağımsız görülen sistemik enflamatuvar yanıt olarak tanımlandı. SIRS tanısı için belirlenen klinik kriterlerlerdem en az 2 tanesinin olması yeterliydi. Klinik SIRS kriterleri: 1) Vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$; 2) Kalp hızı $>90/\text{dk}$; 3) Solunum sayısı $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$; 4) Lökosit sayısı $>12,000$, <4000 veya immatur hücre oranı $>\%10$. Akut fizyolojik değişikliklere bağlı gelişen SIRS kriterleri enfeksiyöz yada non-enfeksiyöz (pankreatit, iskemi, travma, doku hasarı, hemorajik şok...) klinik durumlarda görülebilir. MODS ise SIRS’ta başka bir nedenle açıklanamayan akut akciğer hasarı, şok, böbrek yetmezliği gibi çok sayıdaki organda patolojik fonksiyon kaybına bağlı gelişen bir sendrom olarak tanımlandı. Sepsis ise kanıtlanmış aktif enfeksiyon durumunda SIRS kriterlerini de içeren klinik bir sendrom olarak tanımlandı [11]. Toplantıda ayrıca ciddi sepsis, sepsis ilişkili organ fonksiyon kaybı, hipoperfüzyon-perfüzyon anormallikleri (laktik asidoz, oligoüri, akut mental durum değişikliği...) veya hipotansiyonu kapsayan bir klinik olarak tanımlanırken, septik şok ise yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen sepsis ilişkili hipotansiyona bağlı hipoperfüzyon bulguları ya da organ fonksiyon kaybının görüldüğü patolojik bir durum olarak tanımlandı. Bu toplantıda önceden kullanılan sepsisemi ve sepsis sendromu terimleri kullanımdan kaldırıldı.

‘SCCM, The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), American College of Clinical Pharmacy (ACCP), The American Thoracic Society (ATS), The Surgical Infection Society (SIS)’ kuruluşlarının katkılarıyla düzenlenen ‘The 2001 International Sepsis Definitions Conference’ı 1991 yılında belirlenen tanımlamaları patofizyolojideki gelişmeler ışığında güncellemek için toplandı [12]. Enflamatuvar yanıtı temsil eden SIRS kriterlerinin, organ fonksiyon kaybını göstermediğinden sepsis tanısı koyma aşamasındaki kısıtlılıklar üzerinde duruldu. Klinisyenlerin enfekte hasta ile septik hasta ayrımını gecikmeden yapması için sepsise spesifik olmayan muayene ve laboratuvar bulguları belirlendi. Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok tanımlarının ise prognoz ve hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi vermediği belirtildi. Toplantıda yeni bir tanımlama yapılmadı ve tüm kısıtlılıklara rağmen SIRS kriterlerinin kullanımına devam edildi [12].

Sepsis kliniğinde mutlaka enfeksiyon tablosu vardır fakat tüm enfeksiyon tabloları sepsis kliniğiyle sonuçlanmaz [9]. Sepsis sadece sistemik enflamatuvar yanıt olarak açıklanamaz, kontrolsüz enflamatuvar yanıtın organ fonksiyon kaybı ile sonuçlanmasıdır. Merinoff sempozyumunda enfeksiyona verilen enflamatuvar yanıt sonucunda hayatı tehdit edebilecek düzeyde organ fonksiyon kaybının görülmesi sepsis olarak tanımlandı [13]. Organ fonksiyon kaybını tanımlamada kardiyovasküler, solunum, renal, hepatik, nörolojik ve koagülasyon sistemleri olmak üzere 6 organ sistemi değerlendirildi [14]. Sepsis enfektif patojen sayesinde tetiklenen ve endojen faktörlerle güçlenen çok yönlü bir konak yanıtıdır [15, 16]. Sepsis, erken dönemde pro- ve anti-enflamatuvar (immünolojik) yanıtlara [17] eşzamanlı kardiyovasküler, nörolojik, otonomik, hormonal, biyoenerjetik, metabolik ve koagülasyon sistemlerindeki (non-immünolojik) yanıtların da eklenmesiyle çok sayıdaki önemli prognostik faktörleri kapsar [15, 18, 19]. Sepsiste klinik bulgu ve semptomların geniş bir çerçevede görülmesine; yaş, komorbiditeler, eş zamanlı cerrahi öyküsü, ilaç ve enfeksiyon kaynağı gibi değişkenlerin yanı sıra bireylerin biyolojik ve klinik heterojenitesi de katkı sağlar [20, 21]. Sepsiste organ fonksiyon kaybının derecesi ölü hücre sayısı ile ilişkili değildir [22]. Sepsis ölüm habercisidir ve etkin-doğru tedavi edilmezse ölümle sonuçlanması kaçınılmazdır.

Yıllar içinde güncelliğini kaybeden sepsisle ilgili tanımlamaların ESICM ve SCCM tarafından belirlenen task force grubundaki toplantılarla değerlendirilmesi planlandı [1]. Toplantıların temel amacı, sepsis ilişkili organ fonksiyon kayıplarını patobiyolojik (morfoloji, hücre biyolojisi, immünoloji ve dolaşım) açıdan değerlendirmek, tanımları güncellemek ve belirlenen kriterlerin klinikle uygunluğunu saptamaktır. Grupta ‘sepsis nedir?’ sorusu biyolojik, genetik ve hücresel anormallikler açısından güncel bilgiler ışığında tartışıldı. Sepsiste tetikleyicinin enfeksiyon olduğu ama bunun her zaman mikrobiyolojik açıdan kanıtlanmasının zorunlu olmadığı belirtildi. ESICM ve SCCM tarafından görevlendirilen task force grubunun çalışmaları ‘*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (SEPSIS-3)*’ [1] konferansından sonra ‘*Surviving Sepsis Campaign (SSC)*’ tarafından ‘*International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*’ [23] olarak yayımlandı. Rehberde tanımlar ve tedavi yöntemleri güncellendi ve yeni tanımları işlevsel hale getirmek için klinik kriterler de dahil edildi. Sepsisi, enfeksiyon kliniğinden ayıran temel nokta bozulmuş sistemik enflamatuvar yanıt sonucunda gelişen organ fonksiyon kaybıdır. Sepsise bağlı organ fonksiyon kaybı, farklı hastalarda enfeksiyon sürecinin farklı zamanlarında ve sessiz bir klinikle seyredebilir. Sepsis tanısı konulduğunda organ fonksiyon kaybının varlığı sorgulanmalı ya da yeni gelişen bir organ fonksiyon kaybında sepsise neden olabilecek bir enfeksiyon tablosu aranmalıdır. Sepsis tanısı için altın standart test yoktur, şüpheli enfeksiyon durumlarında klinik bulgu ve semptomlara göre tanımlanma yapılır. SEPSİS-3’te sepsisin patobiyolojik açıdan komplike olmayan enfeksiyon tablosunun ayırt edilmesi amaçlandı. 2016 SCC sepsis rehberinde sepsis tanısı için enfeksiyona verilen konak yanıtını ve organ fonksiyon kaybını basitçe tanımlayan, kolay uygulanabilir, maliyeti düşük ve valide edilebilen klinik kriterlerin kullanılmasının en ideal olduğu belirtildi. Organ fonksiyon kaybının derecesini klinik bulgu, laboratuvar değerleri ve tedavi müdahaleleriyle değerlendirmeye imkân sağlayan tahmine dayalı skor sistemleri vardır. En sık kullanılan tahmine dayalı skor sistemi ‘*Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*’ dır (Tablo-1).

SOFA skoru septik hastayı klinik olarak karakterize etmek için özellikle YBÜ' de kullanılır. Artan SOFA skoru artan mortaliteyle ilişkilidir [24]. Öncesinde bilinen organ fonksiyon kaybı olmayan hastalarda SOFA skoru sıfırdır. YBÜ' de yatan hastalarda enfeksiyona bağlı total SOFA skorunda akut ≥ 2 birimlik değişiklik olması organ fonksiyonun kaybını yani sepsisi gösterir. Sepsisin ilk ampirik kanıta ve veriye dayalı tanımı enfeksiyona bağlı SOFA skorunda akut ≥ 2 birimlik değişiklik olmasıdır [25]. Kronik organ fonksiyon kaybı olanlarda sepsis tanısında SOFA skorunun kullanılabilirliği belirsizdir. SOFA skorunda akut artış olmaması sepsisi dışlamaz. SOFA skorunda 2 birimlik artış aynı zamanda mortalite oranını da %10 artırır. Şüpheli enfeksiyon durumlarında YBÜ dışındaki alanlarda sepsis tanısı koymak için yatak başında kolayca değerlendirilebilen '*Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)*' skoru geliştirildi [25]. qSOFA kriterleri; 1) bozulmuş mental durum ('*Glaskow Koma Skoru (GKS)*' <15), 2) sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg, 3) solunum sayısı ≥ 22 /dk. Şüpheli enfeksiyon kliniğinde qSOFA kriterlerinden en az 2 tanesinin olması enfeksiyona bağlı organ fonksiyonun kaybını yani sepsisi gösterir. qSOFA skoru YBÜ dışındaki hastalarda kullanılan klinik temelli bir skordur ve YBÜ ihtiyacı ve mortalite artışıyla ilişkilidir. qSOFA ve SOFA skorları sepsise özgü değildir ama organların fonksiyon durumu hakkında bilgi verirler.

Septik şok, yeterli sıvı resüsitasyonundan sonra *Ortalama Arter Basıncını (OAB)* ≥ 65 mmHg hedefinde tutmak için vazopressör tedavi gerekliliği ve serum laktat düzeyinin >2 mmol/L olması olarak tanımlandı [26]. Septik şok, sepsisin alt grubudur ve altta yatan dolaşımsal, hücresel ve metabolik bozukluklar nedeniyle daha şiddetli hastalığı gösterir, mortaliteyi önemli derecede artırır. SEPSİS-3 çalışmasında ciddi sepsis ve SIRS kriterleri kullanımdan kaldırıldı.

2.1.2 Tahmine dayalı skor sistemleri

Tahmine dayalı skor sistemleri, hastaların en kötü klinik ve laboratuvar değerlerinin kullanıldığı, hastalık şiddetini belirleyen özellikle mortaliteyi öngörmeye kullanılan parametrelerdir. Skor sistemleri bir organa ya da sisteme spesifiktir. Sık kullanılan tahmine dayalı skor sistemleri: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)*, *Simplified Acute Physiology Score (SAPS)*, *Mortality Probability Model (MPM)*, *MODS*, *SOFA*, *Logistic Organ Dysfunction System (LODS)*, *Therapeutic Intervention Scoring System (TISS)* ve *Nine Equivalents of Nursing Manpower Use Score (NEMS)*. YBÜ hastalarında skor sistemlerinin kullanımında en büyük handikap yeni tanımlamalar, tedaviler ve prognostik teknikler geliştikçe skor sistemlerinde de güncellenme ihtiyacının doğmasıdır. YBÜ’de mortaliteyi öngörmeye en sık kullanılan skorlama sistemleri; APACHE, SAPS ve MPM iken organ fonksiyon kaybını öngörmeye sık kullanılan skor sistemleri; SOFA, LODS ve MODS tur. Organ fonksiyon kaybını öngörmeye kullanılan skor sistemleri mortaliteyle koreledir, ne için geliştirildiklerinden bağımsız olarak hem mortaliteyi hem de organ fonksiyon kaybını öngörürler. Tahmine dayalı skor sistemlerinin birlikte kullanılması hassasiyetlerini artırır [14].

APACHE skoru 1981’de hastalık ciddiyetine göre hastaları sınıflamak için oluşturulmuştur. Skorun hesaplanmasında 2 bölüm vardır; 1. bölümde fizyolojik skor ile akut hastalık derecesini belirlenir, 2. bölümde ise YBÜ kabulünden önceki kronik hastalıkların durumu değerlendirilir. 1985’te revizyon sonrası oluşturulan APACHE II [27] skoru, dünyada en sık kullanılan tahmine dayalı skor sistemidir. 12 fizyolojik değişken (YBÜ kabulünden itibaren 24 saat içindeki en kötü değerler), yaş, kronik hastalık durumu, cerrahi öyküsü veri sistemine girilerek hesaplanır. En yüksek puan 71 dir.

SOFA skoru 1994 yılında YBÜ’de yatan kritik hastalarda akut morbiditeyi değerlendirmek için geliştirilmiştir [28]. Organ fonksiyon kaybının/yetmezliğin derecesini ve zamanla değişimini değerlendirmemizi sağlar. Kritik hastalarda komplikasyonları belirlemede kullanılır. SOFA skorunda; kardiyovasküler, solunum, böbrek, hepatik, nörolojik ve koagülasyon sistemlerinin her biri 0-4 arası bir puanla değerlendirilir (Tablo-1). Artan puan değerleri organ fonksiyon kaybındaki kötüleşmeyi yansıtır. SOFA skoru YBÜ kabulünde ve takip eden her 24 saatte bir ölçülebilir. SOFA skoru 24 saatteki en kötü değerler kullanılarak hesaplanır.

SOFA skorunda nörolojik sistem GKS ile değerlendirilir. SOFA skorunda doğruluk oranı en düşük olan sistem nörolojik sistemdir. Sedasyon altındaki hastalarda GKS ölçümünde nörolojik muayene yapılmadığı için hangi değerlerin alınacağı çalışmalara göre değişir. Entübasyon öncesi GKS skoru, tekrar nörolojik değerlendirme yapılana kadar her gün kullanılabilir veya bu değere ulaşamıyorsa skor her gün 15 olarak kaydedilebilir [29]. SOFA skorunda solunum sistemi, ‘*Arterial oxygen tension (PaO₂) / Fraction of Inspired Oxygen (FiO₂)*’ değerine göre hesaplanır. SOFA skoru hesaplanırken FiO₂ değeri verileri oksijen desteği yöntemine göre tahmin edilir. SOFA skorunda hepatik sistem skoru serum bilirübin düzeyine göre belirlenir. SOFA skorunda kardiyovasküler sistem mevcut OAB değeri veya hedef OAB değerine ulaşmak için gerekli vazopresör doz ihtiyacına göre belirlenir. Koagülasyon SOFA skorunda ise trombosit sayısı kullanılır. Trombosit transfüzyonu yapılan hastalarda ise transfüzyondan önceki 24 saatteki en düşük değer kullanılır. Eğer sürekli trombosit transfüzyonu alıyorsa hastanın transfüzyondan önceki en küçük değeri alınır. Böbrek SOFA skoru ABH ve ‘*Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)*’ ayrımı yapamaz. Böbrek SOFA skoru, serum kreatinin düzeyi veya idrar hacmine göre hesaplanır. Bu 2 değer ‘*Renal Replasman Tedavisi (RRT)*’ varlığından etkilenir. RRT alan hastaların SOFA skorunun nasıl hesaplanabileceği literatürde belirtilmemiştir. Çalışmalarda RRT alan hastalar için bir strateji belirlenmelidir. Bir yaklaşıma göre RRT alanların böbrek SOFA skorunun 4 olarak kabul edilmesi önerilir.

Tablo-1 Ardışık-Sepsis ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme (Sequential-Sepsis related Organ Failure Assessment) (SOFA) Skoru

Sofa	0	1	2	3	4
Solunum					
PaO ₂ /FiO ₂	>400	<400	<300	<200	<100
				MV var	MV var
Kardiyovasküler					
Hipotansiyon	OAB≥70 mmHg	OAB<70 mmHg	Dopamin≤5 µg/kg/dk veya herhangi bir dozda Dobutamin	Dopamin>5 µg/kg/dk veya Adrenalin≤0.1 µg/kg/dk veya Noradrenalin ≤0.1 µg/kg/dk	Dopamin>15 µg/kg/dk veya Adrenalin>0.1 µg/kg/dk veya Noradrenalin >0.1 µg/kg/dk
Koagülasyon					
Trombosit (x10 ³ /mm ³)	≥150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer					
Bilirubin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Böbrek					
Kreatinin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
İdrar hacmi				<500ml/gün	<200ml/gün
Nörolojik					
GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6

*PaO₂: Arterial oxygen tension; FiO₂: Fraction of Inspired Oxygen; MV: Mekanik Ventilasyon; OAB: Ortalama Arter Basıncı; GKS: Glasgow Koma Skoru.

2.1.3 Epidemiyoloji

Dünya çapında sepsisin insidansı ve mortalite oranı hakkında kapsamlı bir bilgi eksikliği mevcuttur [2]. Sepsis tıptaki en eski ve anlaşılması en zor sendromdur [15]. 1979-2015 yılları arasında 7 ülke, 4 kıta ve 15 farklı tıbbi doküman kaynağı kullanılarak yayınlanan ve yayınlanmayan toplam 45 çalışmanın verileri kullanılarak dünya çapındaki sepsis insidansı ve mortalitesiyle ilgili kapsamlı bir bilgiye erişilmesi amaçlandı [2]. Değerlendirilen çalışmaların çoğu *High-Income-Countries (HICs)* kaynaklıdır. Dünya nüfusunun sadece %17' sini kapsayan HICs ilgili çalışmaların olması kalan %87'lik kısmı kapsayan *Low-Middle-Income-Countries (LMICs)* kaynaklı çalışmaların olmaması global sepsis yükünün doğru değerlendirilebilme ihtimalini sınırladı. Derlemedeki veriler değerlendirildiğinde global sepsisin yıllık insidansı 31,5 milyon iken yıllık mortalite oranı 5,3 milyon saptandı [2]. Değerlendirilen çalışmalar arasındaki farklı metodolojiler, tanımlar ve mikrobiyolojik ajanlar sonuçların geniş bir heterojeniteyle sonuçlanmasına sebep oldu. Derlemede sepsisin mortalite oranı diğer hastalıklarla karşılaştırıldı ve sadece hastanede yatan hastaların sepsis insidansı değerlendirildi.

LMICs' teki sepsis ve septik şokun insidansını belirlemek ve güncel tanı-tedavi yöntemlerinin uygulanabilirliği değerlendirmek için yapılan derlemede [30], bilgilerin sınırlılığı vurgulandı. 2016 SCC sepsis rehberi her ne kadar uluslararası olsa da katılan 51 merkezden sadece 3'ü LMICs iken kalanları HICs'dir. Ama bu rehberin LMICs' lerde de sepsis yönetiminde kullanılması önerilir [31]. SEPSİS-3 konferansında LMICs'lerde qSOFA'nın kullanımı ile sepsisin erken tanınması, organ fonksiyon kaybının varlığı ve mortalite riski yüksek hastaları erken saptamak amaçlandı. Bu uygulamanın etkili müdahalelere ve iyileştirilmiş sonuçlara imkân sağlayacağı belirtildi. On LMICs'de 2003 ve 2017 yıllarında yapılan çalışmaların retrospektif değerlendirilmesinde şüpheli enfeksiyonu olan hastalarda qSOFA kriterinin ≥ 2 olması artmış mortalite riski ile ilişkili bulundu [32]. HICs göre belirlenen sıvı resüsitasyon protokolünün LMICs' lerde valide edilmediği için kötü sonuçlarla ilişkili olabileceği unutulmamalıdır.

Dünya çapında sepsisle ilgili doğru insidansı tahmin etmek için bulaşıcı hastalık insidansı, dirençli mikroorganizmalarla enfekte olma ihtimali ve enfeksiyona bağlı mortalite oranı çok daha yüksek olan LMICs ülkelerini [33] de kapsayan çalışmaların desteklenmesi önerilir. Sepsise bağlı mortalite oranlarının gelişen destek tedaviler sayesinde 1979 -2000 yılları arasında ‘*Amerika Birleşik Devletleri (ABD)*’de azaldığı belirtildi [34]. ABD’de sepsis insidansı yıllık 100,000 de 535 vakadır ve progresif artış göstereceği tahmin ediliyor [35]. Antibiyotik direncinin tek başına mortaliteyi arttırdığına dair belirsizlik sürerken önceki çalışmalarda antibiyotik direncinin olduğu bakterilerle enfekte olmanın artmış mortalite oranı ve uzayan YBÜ yatışıyla ilişkisi göz ardı edilmemelidir [36, 37].

Türkiye sepsis prevelansı ve mortalitesi geniş çaplı olarak bilinmeyen ve antibiyotik direncinin yüksek olduğu bir LMICs’tır. Türk yoğun bakım derneği tarafından 2016 yılında yürütülen ulusal, çok merkezli nokta prevelans çalışmasının amacı Türkiye’deki YBÜ’lerde sepsisin prevelansını, neden olan mikroorganizmaları ve mortalite oranını belirlemektir [38]. Bu çalışmada en sık görülen komorbidite kronik solunum yetmezliğidir, ciddi sepsis ve septik şok hastalarında en sık solunum ve böbrek sistemlerinde fonksiyon kayıpları eşlik etti. Çalışmaya göre yaş, komorbidite, APACHE II skoru, KBH, *Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY)*, solid organ malignitesi, kronik karaciğer yetmezliği ve immunsupresyon durumu mortaliteyle ilişkilidir ve yaş, ciddi sepsis, septik şok ve RRT mortalite için bağımsız risk faktörüdür. Çalışmada Türk YBÜ’lerinde yüksek sepsis ve enfeksiyon insidansı görüldü. Mortalite oranları ciddi sepsiste %55,7 iken septik şokta %70,4 olarak beklenenden yüksek çıktı. Enfeksiyon kaynağının %54,4’ü hastane kaynaklı mikroorganizmalarken, karbapenemaz dirençli bakteriler mortalite ile ilişkili bulunmadı. Solunum, kan ve üriner sistem ilişkili enfeksiyon odaklarının daha yaygın olduğu gözlemlendi. Enfekte hastalardaki hemşire-hasta oranının düşüklüğü ve candida enfeksiyonu bu çalışma özelinde bağımsız mortalite risk faktörü olarak belirlendi. Türkiye’de 15,513 YBÜ yatağı varken çalışmaya Ocak 2016’da 1605 hasta dahil edildi. Çalışma değerlendirilirken Türk YBÜ popülasyonunun %90’nın çalışmaya dahil olmadığı unutulmamalıdır. Sepsis çoğunlukla diğer hastalıkları nedeniyle ölmek üzere olan (terminal dönem malignite hastaları gibi) hastalarda mortalite sürecinin tetikleyicisidir [39].

2.1.4 Risk faktörleri

Global bir halk sağlığı olan sepsis enfeksiyona bağlı ölümlerin birincil nedenidir. Sepsis ilişkili risk faktörleri hem enfeksiyon etkenini hem de enflamatuvar yanıtı etkilediğinden mortalite ve morbiditeyi öngörmeye önemlidirler. En önemli risk faktörleri özellikle hastalar arasında enflamatuvar yanıtın farklılığında rol olan yaş, cinsiyet ve ırktır.

Sepsis için risk faktörleri;

İleri yaş: Sepsisin insidansı yaşla birlikte artar. Yaş sepsise bağlı mortaliteyi öngörmeye bağımsız risk faktörüdür [40], yaş >80 olması belirgin insidans artışı ve yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir [41].

YBÜ ve hastane yatışı: Hastane yatışından sonraki 48 saatte hastanın florası hastane florasıyla değiştiğinden dirençli mikroorganizmalarla enfekte olma riski artır. Ayrıca hastaların enflamatuvar yanıtlarında da farklılık olduğu için YBÜ ve hastane yatışı sepsis için risk faktörüdür.

Bakteriyemi: Sepsis demek için enfeksiyon etkenine verilen disregüle enflamatuvar yanıtla ilgili organ fonksiyon kaybının olması gerekir. Bakteriyemi için etkenin kan kültüründe üremesi gerekir. Bakteriyemi her zaman sepsise eşlik etmeyebilir ama olması sepsis için artmış risk faktörüdür.

İmmüsupresyon: Direkt olarak farklı nedenler (AİDS, malignite, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, immüsupresif ilaç kullanım öyküsü...) sonucu gelişen immüsupresyon sistemik enflamatuvar yanıtı direkt etkilediği için önemli bir sepsis risk faktörüdür.

Diyabet ve obezite: Bu iki durumda hastanın hem enfeksiyona yatkınlığı hem de enflamatuvar yanıtı etkilendiğinden sepsis riski artar.

Maligniteler: maligniteler sepsise eşlik eden en sık komorbiditelerden biridir.

Genetik faktörler: Genetik faktörler hem enfeksiyon riskini hem de enflamatuvar yanıtı etkiler. Genetik faktörler tipik olarak genetik polimorfizmle sepsis riskini arttırlar.

SARS-COV-2: COVID-19 enfeksiyonu hastaları sekonder enfeksiyona- sepsise yatkın hale getirir. COVID-19 un bir komplikasyonu olan sepsis artmış mortalite riskiyle ilişkilidir.

2.1.5 Sepsis Yönetimi

Sepsis ve septik şok; fizyolojik bulgular, semptomlar, laboratuvar anormallikleri ve karakteristik patofizyolojik değişiklikleri kapsayan klinik sendromlardır [42]. Sepsisi basit bir enfeksiyondan ayırmada temel nokta bozulmuş sistemik enflamatuvar yanıtı bağlı (enfeksiyondan bağımsız) organ fonksiyon kaybının mutlak varlığı ve septik şoka dönüşebilme ihtimalidir. Sepsisin yönetimde kritik nokta sepsisi erken tanımak ve tedaviye hemen başlamaktır. Olası enfeksiyon durumlarında SOFA ve qSOFA skorlarında akut ≥ 2 birimlik değişiklik sepsisi erken tanımamızı ve olumsuz sonuçları önlemeyebilmemizi sağlar. SOFA skorunun şüpheli enfeksiyon tablosuyla yatan YBÜ hastalarında hastane içi mortaliteyi öngörme oranı LODS'a benzerken SIRS ve qSOFA' dan istatistiksel olarak daha anlamlıdır [25]. YBÜ dışında şüpheli enfeksiyonu olanlarda ise mortaliteyi öngörmeye ise qSOFA skoru SOFA ve SIRS' tan daha anlamlıdır. Acil departmanlarında qSOFA skoru SIRS'a göre mortalite ve organ fonksiyonun kaybını öngörmeye daha duyarlıdır [43]. qSOFA'nın özgüllüğü %96 duyarlılığı %30 iken SIRS'ın duyarlılığı %72'dir [44]. Enflamatuvar yanıtın erken göstergesi olan biyomarkerların sepsisi tanıma ve ciddiyetini belirleme yetenekleri sınırlıdır. Prokalsitonin, sepsisi non-enfeksiyöz kritik hastalıklardan ayırt edebildiği, klinik sonuçları öngördüğü ve antibiyotik kullanımına rehberlik ettiği için istisnai bir biyomarkerdir [45]. Tartışmalı olmasına rağmen, bugüne kadarki genel fikir birliği, prokalsitoninin sepsis veya bakteriyel enfeksiyon tanısı koymak-dışlamak ve prognoz tahmini yapmak için tek başına yetersiz kalabileceğidir.

Sepsis hastalarının %80'inde etken toplum kaynaklıdır ve acil departmanında tanı alırken hastaların %20' si başka nedenlerle hastanede yatarken tanı koyulan hastalardır [46]. Solunum sistemi ilişkili enfeksiyonların %64'ü, batin içi enfeksiyonların %20 'si ve üriner sistem ilişkili enfeksiyonların %14'ü sepsise progrese olurlar [47]. Bakteriyel enfeksiyonun sepsisle sonuçlanması için bakteriyemiye gerek yoktur. Sepsiste kan kültürü pozitifliği yaygın değildir ve genelde ampirik antimikrobiyal tedavi verildiği için kültürlerde üreme oranı düşüktür. 2016 SCC sepsis rehberinde sepsis ve septik şok tedavisinde tanı sonrası en kısa sürede yeterli dozda ve uygun antimikrobiyal terapi ve kaynak kontrolünün sağlanması önerildi [23]. Enfeksiyon kaynağı; klinik semptomlar, bulgular, mikrobiyolojik kültürler ve görüntüleme teknikleriyle tespit edilmelidir. 2021 SCC sepsis rehberinde ise septik şok ve belirgin sepsis kliniklerinde en kısa sürede antimikrobiyal tedavinin başlanması önerilirken, şok tablosunun eşlik etmediği muhtemel sepsis kliniğinde ise sınırlı bir süre için enfeksiyon varlığının araştırılabileceği ve sepsis tanısını düşündükten sonraki ilk 3 saatte antimikrobiyal tedaviye başlanması önerildi [48]. Ampirik antimikrobiyal tedaviyi doğru planlamak mortalite riskini önemli oranda azaltır [49]. Antimikrobiyal tedavi için dirençli bakterileri de kapsayan geniş spektrumlu ve mümkünse kombine terapiler planlanmalıdır. Septik şokta ise mutlaka kombinasyon terapileri önerilir [50]. Güncel sepsis rehberinde sepsis ve septik şok kliniğinde '*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*' riski varsa verilen antimikrobial terapinin MRSA'yı da kapsaması önerildi. Kan kültürü almak için antimikrobiyal tedavi ertelenmemelidir. Antimikrobiyal tedavide geçikme artmış ölüm riski ile ilişkilidir. Kültür sonuçlarına göre antimikrobiyal tedavi yenilenmelidir.

Sepsiste acil hemodinamik desteğin amacı organ hasarı ve şoku önlemektir. Sıvı ve vazopresör tedavisi invaziv vasküler monitorizasyonla YBÜ’de verilmelidir. Sıvı resüsitasyonda ilk 3 saatte 30cc/kg kristalloid kullanımı ve mümkünse salin yerine dengeli kristalloidlerin seçilmesi önerilir [48]. Yüksek miktarda kristalloid replasmanı ile stabilizasyon sağlanamadıysa albümin kullanılabilir [51]. 2016 SCC sepsis rehberinde sıvı resüsitasyonunda kristalloid kullanımı gelatin kullanımına göre üstün olarak belirtildi fakat güncel sepsis rehberinde gelatinin sepsis ve septik şok resüsitasyonda tekrarlayan dozlarda kullanılabileceği belirtildi. Vazoaktif ajanlar sıvı resüsitasyonu sırasında uzun süren hipotansiyondan korunmak için başlanır. 2001 yılında ABD’de yapılan tek merkezli ‘*Randomize Kontrollü Çalışma (RKÇ)*’da septik şok hastalarına ilk 6 saatte uygulamak için oluşturulan resüsitasyon protokolü (intravenöz sıvı tedavisi, vazopresör-inotrop tedavisi, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu) ile özelleştirilmiş hedeflere (arteriyel kan basıncı, santral ven basıncı, santral venöz oksijen saturasyonu, hemoglobin düzeyi) ulaşmak planlandı, uygulanan protokolün ise hastane mortalitesini %46,5’ten %30,5’ e düşürdüğü belirtildi. Bu resüsitasyon protokolü ‘*Early Goal Directed Therapy (EGDT)*’olarak adlandırıldı. Daha sonraki yıllarda 3 merkezde yapılan ProCESS, ARISE VE ProMISe çalışmalarıyla EGDT’nin mortaliteyi azaltmaya dair bir katkısı gösterilemedi [52-55]. Septik şokta ilk tercih edilecek vazoaktif ajan daha az yan etki ve daha iyi sonuçlarla ilişkisi nedeniyle noradrenalindir [56]. Noradrenalinin dopamine göre mortalite ve yan etki profili düşüktür [57]. Vazopresinin noradrenaline karşı etkinliği ve yan etki profili benzerdir ve artan noradrenalin ihtiyacında tedaviye eklenebilir. 2021 sepsis rehberinde hedef OAB ve yeterli sıvı dengesine rağmen hipoperfüzyon bulguları devam eden septik şok ve kardiyak fonksiyon kaybı varlığında levosimendan kullanımı önerilir.

Güncel sepsis rehberinde sepsisin önemli bir biyokimyasal tanımlayıcısı olan laktatın ölçülmesi önerilir. Laktat hücresel veya metabolik gerilimin hassas, ama spesifik olmayan bağımsız bir göstergesidir [58]. Sıvı resüsitasyonunun miktarı şok fazına bağlıdır. Artan sıvı dengesi çalışmalarda zayıf sonuçlar ve artmış mortaliteyle ilişkili bulundu. Sıvı yanıtını değerlendirmek için statik değil dinamik testlerin kullanımı önerilir. Hastalara kanıta dayalı bireysel sıvı tedavisi önerilmesi imkansızdır. Tekrarlayan değerlendirmelere göre tekrarlayan dozlarda bireye göre sıvı tedavisi planlamak olabilecek en iyi yöntemdir. Sepsiste seri serum laktat düzeyi ölçümleri hastalığın ciddiyetini ve tedavi algoritmasının etkinliğini değerlendirmek için kullanılır [23] ama laktatın sepsis tanısında yeri yoktur. RKÇ' lerde laktat rehberliğinde yapılan resüsitasyonun mortaliteyi önemli derecede azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca güncel sepsis rehberinde septik şokta perfüzyonu değerlendirmek için kapiller dolum zamanının da diğer yöntemlere ek olarak kullanılması önerildi. Serum laktat düzeyi ve vazopresör ihtiyacı birbirlerinden bağımsız mortalite belirleyicileridir. Hiperlaktatemi, vazopresör ihtiyacından bağımsız mortalite riskini artırır. Serum laktat düzeyi hem risk değerlendirmede hem de tedaviye verilen yanıtı izlemek için kullanılır [59].

Sepsis veya septik şoklu hastalarda oksijenasyonu, ventilasyonu ve hava yolu açıklığını sağlamak için organ yetmezliğinde pozitif basınçlı mekanik ventilasyon gerekebilir. Güncel sepsis rehberinde sepsise bağlı hipoksik solunum yetmezliğinde high-flow nazal oksijen kullanılması noninvaziv mekanik ventilasyona göre daha üstünken, invaziv ve noninvaziv ventilasyon kullanımı açısından yetersiz kanıtlar nedeniyle öneride bulunulmadı. Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda böbrek yetmezliği veya total sıvı dengesine bağlı semptomları yönetmek için RRT kullanımı önerilir [23].

Sepsis, eşlik eden komorbiditeler ve hızla değişen hemodinamik durum nedeniyle aşırı kompleks bir sendromdur. Artan yaşlı nüfus ve komorbiditeler dünya çapında sepsis insidansını arttırır. Sepsisin efektif farmakolojik bir tedavisi yoktur. Ancak sepsisin erken tanınması, uygun destek tedavisi ve erken etkili antimikrobiyal tedavi verilmesi mortalite oranında düşmeyle ilişkilidir [60]. Sepsis ve septik şoku önlemenin esası etkili klinik pratik sonucunda özellikle riskli popülasyonda enfeksiyon insidansını azaltmaktır. Sepsisi atlatan hastaların önemli bir kısmında kronik kritik hastalık meydana gelir ve hastaların >%50'si 3 ay içinde YBÜ' de ölürken, %60'ında psikolojik rahatsızlıklar olur [61]. Hastaların çok azı fonksiyonel hayat tarzına dönebilir. Sepsis sonrası sağ kalanlarda ise uzun süre tanı koyulamayan ve tedavi edilmeyen fizyolojik, kognitif ve psikolojik rahatsızlıklar olur [62].

2.2 Hiperlaktatemi ve Asidemi

Hiperlaktatemi, kan laktat konsantrasyonunun $>2\text{mmol/L}$ olmasıdır. İnsan vücudunda 20 mmol/kg/gün laktat üretimi olur [63]. Laktat üretim ve tüketim arasındaki denge laktatın bir sayı olarak ifade edilmesini sağlar. Kan laktat konsantrasyonu arteriyel veya venöz kanda birbirine çok yakın olduğu için iki yöntemle de ölçülebilir [64]. Asit-baz dengesi volatil asit olan CO_2 'in akciğerden, non-volatil asitlerin (metabolizma sonucu üretilir, konsantrasyonu $50\text{-}100\text{ meq/gün}$) ise böbrekten atılmasıyla sağlanır. Asit-baz denge bozukluğu tanısında arter kan gazı analizi kullanılır. Şok gibi ciddi dolaşım yetmezliği varsa asit-baz dengesi santral venöz kateterden alınan kan gazıyla değerlendirilmelidir, arteriyel kan gazı yanıltabilir. Laktat yüksekliği dünya çapında anormal metabolik durumun bir göstergesi olarak kabul edilir. Asidemi, dokuda görülen asidoz sonucu serum $\text{pH} < 7,35$ olmasıdır.

2.2.1 Laktat metabolizması

Karbonhidrat metabolizması sonucu oluşan glukoz, sitozolde pirüvata metabolize olduktan sonra '*Laktat Dehidrogenaz (LDH)*' enzimiyle laktata dönüşür. Normal kan laktat konsantrasyonu $0,5\text{-}2\text{ mmol/L}$ dir. Fizyolojik koşullarda laktat; kas (%25), cilt (%25), beyin (%20), barsak (%10) ve mitokondrisi olmayan kırmızı kan hücreleri (%20) tarafından üretilirken temel olarak karaciğer ve böbrek tarafından metabolize edilir [65]. Laktatın böbrekten filtrasyonu için eşik değer $5\text{--}6\text{ mmol/L}$ 'dir, yani fizyolojik olarak laktat idrarla atılmaz. Laktat kan dolaşımına farklı hücrelerden salınır [63], fakat her organ veya doku için net laktat dengesi bilinmemektedir. Laktat klirensi sonucu tüm kan laktatdan yaklaşık olarak 3-4 dakikada temizlenir ve $1\text{-}2\text{ mmol/L}$ düzeyinde sabit kalır.

Laktat anaerobik ve aerobik glikoliz arasındaki bağlantı molekülüdür. LDH enzimi sitozolde pirüvattan laktat üretimini uyararak kan Laktat/Pirüvat oranını da 10/1’de sabit tutar. Pirüvat üretimini artıran herhangi bir durumda laktat üretimi de artar. LDH enzimi; LDHA ve LDHB olarak 2 alt gruptan oluşur. LDH enzim tipi dokudaki laktat metabolizmasını etkiler. LDHA pirüvatı ‘*Tricarboxylic Acid (TCA)*’ siklusuyla oksidatif fosforilasyonla CO₂ ve suya metabolize ederken, LDHB ise pirüvatı ATP harcayarak karaciğer, böbrek ve diğer dokuların mitokondrisinde oksijen varlığında CORİ siklusuyla glukozu dönüştürür (glukoneogenez). Periportal hepatositlerde laktatın %60’ı, böbrekte ise %30 u metabolize edilir. Glukozdan laktat üretimi 2 ATP sağlarken laktattan glukoz üretimi için 6 ATP gerekir ve karaciğer bu enerjiyi yağ asidi oksidasyonundan sağlar.

Laktat mekik teorisi, çeşitli dokularda oksidasyon ve glukoneogenez için ortak karbon kaynaklarının kullanıldığını gösterir. Laktat, hem hücre içi hem de hücreler arası laktat mekiği ile okside olur veya glukoneogenez için substrat olur. Laktat önemli bir glukoneogenez kaynağıdır. Dinlenme halinde laktatın yaklaşık %50 si okside olurken egzersiz sırasında yaklaşık %75-80’i okside olur [66]. Sitozolde üretilen laktat, *monokarboksilaz transport (MCT)* proteiniyle mitokondriye taşınır. MCT proteinleri laktat konsantrasyonu ve pH (laktatla beraber [H⁺])’de taşınır) a göre laktatın mitokondriye girişini kolaylaştırırlar. Laktat, mitokondrinin intermembran aralığındaki *mitochondrial Lactate Oxidation Complex (mLOC)* enzimiyle mitokondri matriksine geçer. mLOC mitokondriyal LDH dan oluşur ve laktatı pirüvata dönüştürerek TCA siklusunda okside olmasına neden olur [67]. Endojen ve ekzojen katekolamin artışı β2 receptör uyarısını arttırarak hiperlaktatemiye neden olabilir. β2 receptör uyarısıyla cAMP salgısı artar, glikojenoliz ve glikoliz ile eş zamanlı ATP üretimi artar. Artan ATP Na⁺/K⁺ATPaz pompasını uyarır ve ATP tüketilir ortaya çıkan ADP fosfofruktokinazı uyarır, artan glikoliz daha çok pirüvat yani daha çok laktat üretimiyle sonuçlanır [68]. Doku hipoksisinde mitokondrideki piruvat karboksilaz ve *Pirüvat Dehidrogenaz (PDH)* enzimleri inhibe olur. Pirüvatın oksidatif fosforilasyonu ve NADH’ın [NAD⁺] dönüşümü engellenir [69]. Böylece ATP/ADP oranı düşer ve NADH/[NAD⁺] oranı ise artar ve sitozolde pirüvat birikirken laktat/pirüvat’ın 10/1 oranı da artar.

2.2.2 Hiperlaktatemi

Laktat üretimi laktat tüketimini aştığında hiperlaktatemi meydana gelir. Kan laktat düzeyinin normal alt limiti 0,5 mmol/L'dir ve tüm laboratuvarlarda bu değer aynıdır, normal üst limiti ise laboratuvara göre 1-2,2 mmol/L arasında değişir yani her laboratuvarında kan laktat düzeyi için farklı üst cutoff değeri vardır. Kritik hastalarda laktatın cutoffun üstünde olması artmış mortaliteyle ilişkilidir [70]. Hatta kan laktat düzeyinin normal aralıkta olsa bile önceki değerine göre kısmen artışı bile kötü sonuçlarla ilişkilidir ve hastayı yakın takip etmek için klinisyenleri uyarır. Hiperlaktateminin patofizyolojik mekanizmasının çok tartışılmasına rağmen tam aydınlatılamaması basitçe anaerobik metabolizmanın bir parçası olarak tanınlanmasını sağlamaz [58]. Kan laktat düzeyi Weil ve ark. tarafından yapılan çalışmalara kadar kritik hastalarda bozulmuş doku perfüzyon markeri olarak kullanıldı [71]. Hiperlaktatemi varsa ya üretim artmış ya tüketim azalmış ya da 2 durum birlikte olmuştur. Aerobik glikoliz ve doku hipoksisi, belirli koşullar altında aynı anda hiperlaktatemiye katkıda bulunabilirler [72]. Hiperlaktatemide görülen hücresel fonksiyon bozukluğu karmaşıktır. Hücresel ortamda ağır asidoz varsa hücresel fonksiyonlar kötüleşir. Hiperlaktateminin kendisinin hücresel fonksiyon üzerinde bir etkisinin olup olmadığı belirsizliğini korurken, asidoz ise tek başına kardiyak kontraksiyon, kardiyak output, kan basıncı ve doku perfüzyonunu azaltabilir, miyokard kardiyak aritmilere duyarlı hale gelebilir ve katekolaminlere verilen kardiyovasküler cevap zayıflayabilir [73]. İn vitro çalışmalarda laktat kardiyak kontraktiletiyi deprese ederken, kardiyak cerrahi sonrasında kan laktat konsantrasyonunu 15 mmol/L'ye kadar yükseltebilen sodyum-laktat infüzyonlarının kardiyak depresyona neden olmadığı belirtildi [74]. Ciddi hipoksi durumuna artan laktat düzeyine eğer asidemi eşlik ederse karaciğerin laktat tüketimine katkısı azalırken, karaciğer sadece laktat üreten bir organa dönüşebilir [75]. Kronik karaciğer hastalığı sepsis veya diğer nedenlere bağlı hiperlaktatemiye kötüleştirir ama bu nedenler yokken ciddi sirozda bile nadiren normalden minimal yüksek laktat konsantrasyonu olur. Hiperlaktatemi, akut fulminan karaciğer yetmezliğinde azalan laktat klirensi ve artan laktat üretimi nedeniyle önemli bir prognostik faktördür [76]

Sepsiste, hipermetabolik durumla birlikte artan glikoliz ve hiperlaktatemi görülür. Sepsis ve septik şok hiperlaktatemiyle ilişkilidir, bu durum sadece hipoksiyle açıklanamaz. Sistemik oksijen dağıtımı genel hipoksiye neden olacak kadar düşük değilse bile mikrovasküler fonksiyon kaybı yerel dokuda hipoksi ve hiperlaktatemiyle sonuçlanabilir [77]. Sepsiste laktat üretim kaynağı hala tartışma ve araştırma konusudur. Bazı kaynaklarda sepsis sırasındaki laktat oluşumunun hipoksiye değil daha çok metabolik sürece bağlı olduğu belirtilir [78]. Sepsisin hiperdinamik aşamasında $\beta 2$ receptör uyarısı, hem direkt glikolitik aksı hem de Na^+/K^+ -ATPaz uyarısıyla glikolizi artırır [79]. Sepsiste; katekolamin deşarjı, glikolizde artış, PDH enzim aktivitesinde bozulma, karaciğer hipoperfüzyonuna bağlı laktat tüketiminde azalma gibi metabolik değişiklikler kan laktat düzeyinde artışla sonuçlanabilirler. Bu metabolik mekanizmalardan bağımsız değerlendirilebilseydi hiperlaktatemi şokun temsilcisi olurdu [71, 80] ve laktat seviyesindeki artış derecesi direkt mortalite ve şok ciddiyeti ile bağlantılı olurdu [81, 82]. Septik hastalar, hemodinamik olarak stabil ve normal karaciğer fonksiyonuna sahip olsalar da laktat klirensi azalır bunun nedeni PDH enziminin inhibisyonu olabilir [83]. Sepsiste normal laktat düzeyi normal metabolizmayı yansıtmaz laktat üretim ve tüketim arasındaki dengeyi yansıtır.

Sepsis ilişkili hiperlaktatemi kaynakları;

1) Doku hipoksisi: normal kas hücrelerinde PO_2 değeri 15-30 mmHg dır. Septik hastalarda kas hücrelerinde hipoksi varlığını değerlendirmek için yapılan çalışmada [84] ölçülen PO_2 değeri >30 mmHg olarak ölçüldü ve sepsis ilişkili hiperlaktatemi kas hipoksisine bağlanamadı.

2) ATP, fosfokreatinin ve sitozol pH'ı hassas mitokondriyel fonksiyon göstergeleridir. Yüksek doku pO_2 varlığında mitokondriyal defekt nedeniyle oksijen kullanımındaki bozulma sepsis ilişkili hiperlaktatemi kaynağı olabilir ama septik hastalarda düşük ATP düzeyi de saptanmadı [85].

3) PDH enzim fonksiyonunun sepsiste bozulması sepsis ilişkili hiperlaktatemiye açıklayan diğer bir nedendir. Dichloroacetate PDH enzimini aktiveleyen doku hipoksisine etkisi olmayan bir ilaçtır ve sepsiste dichloroacetate verilmesi PDH enzimini aktiveleştirerek laktat konsantrasyonunu azaltır yani dichloroacetate'ın septik hastalarda laktat düşürme etkisi vardır [86],sepsis ilişkili hiperlaktatemiye açıklamak için kullanılır .

4) DO₂ /VO₂ oranında farklılık sepsis ilişkili hiperlaktatemiye açıklayabilir ama septik hastalarda yapılan çalışmalarda hiperlaktatemi ve normal laktat düzeyi olanlarda DO₂/VO₂ oranında farklılık saptanmadı [87] hatta supranormal ve normal oksijen dağıtımı olan iki grup karşılaştırıldığında supranormal grupta oksijen tüketimi benzer düzeyde kalırken mortalite oranı daha yüksek bulundu [88]. Esmolol infüzyonunun septik şok hastalarında hemodinamik etkisinin değerlendirildiği randomize klinik çalışmada çarpıcı şekilde esmolol'ün sepsis ilişkili hiperlaktatemi düzeyinde belirgin düşüşü sepsis ilişkili hiperlaktateminin oksijen yokluğuyla değil başka mekanizmalarla açıklanmasını gerekli kıldı [89].

5) Sepsis ilişkili enflamasyon nedeniyle artan aerobik glikolizin sepsis ilişkili hiperlaktatemi açıklayabileceği düşünüldü. Sepsis ilişkili hiperlaktatemi aslında metabolik durumdaki değişikliğin göstergesidir, hücrenin oksijen problemine verdiği yanıt değildir. Artan karbonhidrat metabolizması sonucu mitokondrinin oksidatif kapasitesi aşıncı metabolik durum bozulur. Pirüvat artan glukoz tüketimi nedeniyle üretilir. PDH ile hızlıca asetil-CoA dönüşüp TCA siklusuna girer. Artan hücresel piruvat ise LDH etkisiyle laktata dönüşür. Septik hatalarda glukoz ve laktat metabolizmasında görevli GLUT-1 heksokinaz, LDHA, MCT gibi enzim ve taşıyıcı proteinlerin gen ekspresyonu uyarılır. Sepsiste insülin rezistansı nedeniyle glikoliz ve glukoz-laktat dönüşümü görülür. Sepsis ilişkili hiperlaktatemi mekanizmasında laktat üretimi artarken laktatın uzaklaştırılması normaldir [90]. Sepsis ilişkili proteoliz sonucunda alanin gibi aminoasitler artar ve pirüvata dönüşür o da laktata dönüşür ve Sepsis ilişkili hiperlaktatemiye açıklar [65].

Kan laktat konsantrasyonu ve laktatın zamanla değişimi hastalık ciddiyeti ve mortaliteyle ilgili güvenilir göstergelerdir [81, 91]. Rölatif laktat yükseliği ($>0,75$ mmol/L) hastane içi mortaliteyi arttıran bağımsız bir risk faktörüdür [92]. Tüm güçlü görüşlere rağmen sepsiste laktat kaynağı, biyokimyası, uzaklaştırılması ve metabolizması belirsizliğini sürdürürken sepsis ilişkili hiperlaktateminin koruyucu yada bozulmuş bir yanıt olup olmadığı belirsizliğini korur [93]. Laktatın, glukoz gibi neredeyse tüm enerjiyle ilgili yolların merkezinde olması, yaygın olarak üretilen ve kullanılan bir metabolit olması laktatın karmaşıklığının, patofizyolojisinin ve klinik anlamının net bir şekilde anlaşılabilmesinde etkenlerdir. Septik şok sırasında görülen hiperlaktatemi klinisyene bir şeylerin yanlış gittiğini gösterir [94]. Kan laktat düzeyi tedaviye yanıtı değerlendirmek için de faydalıdır. Seri laktat ölçümlerinin sonuçları öngörme kapasitesinin değerlendirdiği çalışmada [95], tüm hasta gruplarında laktat konsantrasyonundaki düşüş daha iyi sonuçlar ile ilişkili bulundu. Hiperlaktatemi patogenezi aydınlatıldığında tedaviye yönelik değerli bir kılavuz için ilk adım atılmış olacaktır. Akut durumlarda laktat ölçümünün 1-2 saat arayla yapılması yeterlidir. Laktat düşme oranı optimal tedavi durumlarında bile çok değişkendir ama bir saat içinde laktat değerinde %10 luk düşüş resüsitasyona hızlı cevabı gösterir [96].

2.2.3 Metabolik asidoz- asidemi

Metabolik asidoz vücutta $[H^+]$ 'nın arttığı $[HCO_3^-]$ düzeyinin azaldığı patolojik bir asit-baz denge bozukluğudur. Metabolik asidozda, serum $[HCO_3^-]$ düzeyinde azalma pCO_2 de azalma ile kompanse edilmeye çalışılır eğer tam kompanse edilemezse kan pH'ı düşer ve asidemi gerçekleşir. Asidemide arteriyel kan $pH < 7,35$ 'tir ve metabolik asidoz, solunumsal asidoz veya her ikisinden de kaynaklanabilir. Metabolik asidozlu bir hastada pH düşük, yüksek veya normal olabilir. Metabolik asidoz vücutta non-volatil asit miktarında artma, $[HCO_3^-]$ kaybı veya böbrek asidifikasyon yeteneği bozulduğunda görülür [97]. Ekstracellüler ve intracellüler pH'da düşme hücresel fonksiyonu da etkiler. pH düşüşüne ek olarak Na^+/H^+ transporterın aktiflenmesi (hücre içindeki Na^+ ve Ca^{+2} konsantrasyonu artar) gibi farklı birçok mekanizma hücresel fonksiyon bozukluğuna neden olur. Hücrenin optimal düzeyde fonksiyonel olması için hücre içi pH 7,10-7,30 arasında olmalıdır [98]. Metabolik asidozdaki kardiyovasküler fonksiyon kaybı pH'a bağlıdır. pH: 7,4-7,2'e düştüğünde, artan katekolamin deşarjı nedeniyle kardiyak output artabilir. pH: 7.1-7.2'in altına düştüğünde ise kardiyak output düşüklüğü kaçınılmazdır. Metabolik asidozun ciddiyeti pH ve $[HCO_3^-]$ düzeyine göre belirlenir. Hafif metabolik asidoz; pH:7,30-7,34 ve/veya $[HCO_3^-] > 20$ mmol/L, orta metabolik asidoz; pH:7,20-7,29 ve/veya $[HCO_3^-]: 10-19$ mmol/L, ciddi metabolik asidoz; pH $< 7,20$ ve/veya $[HCO_3^-] < 10$ mmol/L'dir. Ciddi asidemi durumunda tedavide verilen katekolaminlerin inotropik ve vazopresör etkilerine karşı direnç varlığına [99] göre doz ihtiyacı belirlenmelidir. Metabolik asidozun ciddiyete göre kategorizasyonu genellikle hekimler tarafından planlanan tedavi (baz tedavisi gibi) yönteminin uygunluğuna karar vermek için kullanılır.

Metabolik asidoz saptanan hastalarda ikinci aşama olarak serum *Anyon gap (AG)* değeri hesaplanmalıdır. AG, kanda ölçülemeyen anyon düzeylerinin toplamıdır. $AG = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ denkleminde göre hesaplanır [100]. Normal AG: 12 ± 2 mmol/L [101]. AG düzeyini albümin, fosfat, ürat, sülfat, laktat, keton, salisat, pirüvat gibi anyon düzeyleri etkiler. AG; metabolik asidozu Artmış AG'li metabolik asidoz ($AG > 16$ mmol/L) ve normal AG'li metabolik asidoz olarak sınıflamamızı sağlar ve artan asit yükünün kaynağı hakkında fikir verebilir [102]. Hesaplanan AG her zaman albumin düzeyine göre düzeltilmelidir [103]. Albumin konsantrasyonunda her 1 g/dL lik düşüş hesaplanan AG değerini de 2,3-2,5 mmol/L azaltır. Albümin düzeyindeki artış da AG'i aynı etkiyle artırır. '*Delta Anyon Gap (ΔAG)*', hesaplanan AG ile normal AG arasındaki farktır. '*Delta $[HCO_3^-]$ ($\Delta[HCO_3^-]$)*' ise normal $[HCO_3^-]$ düzeyi ile ölçülen $[HCO_3^-]$ düzeyi arasındaki farktır. Delta-delta kavramı ($\Delta AG - \Delta[HCO_3^-] = 0 \pm 5$ mmol/L), artmış AG'li metabolik asidozu olan hastalarda ek bir asit baz bozukluğunun varlığını saptamak ve tanı-tedavi sırasında hastalık ciddiyetini değerlendirmek için kullanılır [104]. Artmış AG'li metabolik asidoza, metabolik alkaloz eşlik ediyorsa ($\Delta AG - \Delta[HCO_3^-] > 5$ mmol/L, normal AG'li metabolik asidoz eşlik ediyorsa ($\Delta AG - \Delta[HCO_3^-] < -5$ mmol/L dir [105]. Laktik asidozda laktat ile salınan $[H^+]$ dağılımı laktat alanını aşar. Bu nedenle, ($\Delta AG - \Delta[HCO_3^-] = 0 \pm 5$ mmol/L denkleminde her zaman klinik tanıya uygun olarak sonuçlanmayabilir ek değerlendirme gerekir [103]. Laktik asidozda her 1 birim laktat artışında $[H^+]$ daha fazla alana dağıldığından $[HCO_3^-]$ düzeyi ancak 0,6 birim azalır. Laktik asidozda $0,6 * (\Delta AG) - \Delta[HCO_3^-] = 0 \pm 5$ mmol/L denkleminde kullanılır.

ABH ve KBH metabolik asidoza neden olabilirler, KBH kronik metabolik asidozun en yaygın nedenidir [106]. Akut metabolik asidozda $[HCO_3^-]$ düzeyi dakikalar ya da günler içinde düşer ve non-volatil asit birikimiyle ilişkilidir, kronik metabolik asidoz da ise haftalar ve aylar içinde $[HCO_3^-]$ düzeyinde düşüş görülür [97] ve $[HCO_3^-]$ kaybına böbrek asidifikasyon yeteneğinde bozulma da eşlik eder. Akut metabolik asidoz kritik hastalarda özellikle YBÜ de yatanlarda sık gözlenir ve ciddiyeti kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir [107].

Akut metabolik asidoz kardiyovasküler depresyon, kardiyak aritmiye yatkınlık, enflamasyon uyarısı, ATP üretiminde azalma, immun yanıtta supresyon ve diğer yan etkiler nedeniyle artmış mortalite ve morbiditeyle ilişkilidir [73]. Diyabetik ketoasidoz ve laktik asidoz akut metabolik asidozda sık görülürler ve $\text{pH} \leq 7,10$ ve artmış AG'li metabolik asidozların yaklaşık %70'inden sorumlulardır [108]. YBÜ'de yatan hastaların bazı çalışmalarda %19'u [107], bazı çalışmalarda ise %45'inde [109] normal AG'li metabolik asidoz görülür, çoğunun zemininde hipotansiyonu önlemek için fazla miktarda uygulanan salin tedavisi vardır. Ayrıca, klorür bakımından zengin sıvı çözeltileri ABH ile de bağlantılıdır [110]. Kristalloidlerden bikarbonatlı veya dengeli tuz çözeltileriyse normal AG'li metabolik asidoza neden olmaz, ABH riskini düşürür ama ara sıra metabolik alkoloza neden olabilirler [111].

Metabolik asidozun erken tanınması tedavinin esasıdır. Metabolik asidoz böbrekten baz üretimini uyarır. Normal AG'li metabolik asidozda $[\text{HCO}_3^-]$ kaybı böbreğin baz üretme yeteneği ve verilen baz tedavisi ile kompanse edilmeye çalışılır. Artmış AG'li metabolik asidozda ise öncelikli neden organik (laktat, keton) veya inorganik anyon birikimidir [97]. Artmış AG'li metabolik asidozda uyarılan renal baz üretimine ek olarak biriken non-volatil asitlerin metabolizmasıyla oluşan baz miktarı da hesaba katılmalı ve kötü sonuçları engellemek için gerekirse baz tedavisi uygulanmamalıdır. Baz tedavisine başlama kriteri hekimlere göre değişmektedir. Sodyum bikarbonat tedavisi izoosmotik preperatta, yavaş infüzyonla ve 1-2 mEq/ kg dozunda $\text{pH} \geq 7,20$ ve $[\text{HCO}_3^-] > 10 \text{ mmol/L}$ hedefine ulaşılan kadar verilmelidir [112]. Sodyum bikarbonat tedavisinin normal AG'li metabolik asidozda uygulanması artmış AG'li metabolik asidoza göre daha çok önerilir. Bikarbonat infüzyon tedavisinde, karbondioksit birikmesine bağlı intracellüler asidifikasyon, kardiyak kontraktilite modülatörü olan Ca^{+2} 'ın pH'da hızlı düzelmeye bağlı konsantrasyonunun azalması [73, 113] ve hiperosmalilite dikkatli olmamız gereken alanlardır. Baz tedavisinin faydalı olduğu alanlar vardır ama hedef değeri belirsizdir. Yapılan klinik çalışmalarda sodyum bikarbonat tedavisi mortalite ve morbiditede azalma ya da hücresel fonksiyonlarda iyileşmeyle sonuçlanmadı. Diyaliz kullanımı devamlı düşük dozda $[\text{HCO}_3^-]$ sağlayarak Ca^{+2} 'nin düşüşünü, volüm yükü oluşmasını ve hiperosmaliteyi önlerken ayrıca toksik maddeleri de uzaklaştırdığından metabolik asidoz tedavisinde önerilir [58].

2.2.4 Laktik asidoz

Laktik asidoz vücut sıvılarında laktat ve $[H^+]$ birikimidir ve bu durum kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Laktik asidoz en sık metabolik asidoz nedenidir [114]. Laktik asidozun etkisi, ciddiyetine ve kliniğine bağlıdır [58]. Kritik hastalarda laktik asidoz normal AG'li metabolik asidoza göre artmış mortaliteyle ilişkilidir [107]. Normalde laktat üretim ve tüketimi arasındaki denge kan laktat konsantrasyonunun stabil olmasıyla sonuçlanır [75]. Anaerobik glikoliz reaksiyonuyla laktat üretilirken ortama $[H^+]$ da salınır. Buna karşılık laktat tüketiminde de eşdeğer sayıda $[H^+]$ ortadan kaldırılarak vücut sıvılarında asit baz dengesi korunur. Yani laktat üretim-tüketim dengesi asit baz dengesinin de devamını sağlar. Laktat üretimi nöbet, maksimum egzersiz gibi durumlarda aşırı düzeyde artarken olay sonlandıktan sonra hızlıca tüketilmeye başlanır [63].

Laktik asidoz tanısı için esas olan kan laktat düzeyidir. Arter kan gazı değerlendirildiğinde laktat >5 mmol/L olması laktik asidoz olarak tanımlanır [115]. Eskiden kan laktat düzeyinin artışına ek olarak tanı için $pH \leq 7,35$ ve $[HCO_3^-] \leq 20$ mmol/L olmalıydı [116]. Bu değerlerden birinin veya ikisinin yokluğu laktik asidozu dışlamaz eşlik eden başka bir asit baz bozukluğunun varlığını gösterir [58]. Hiperlaktatemide pH, $[HCO_3^-]$ ve BE değerleri eşlik eden hipokloremi, hipoalbumemi ve alkalize durumlara bağlı olarak normal aralıkta olabilirler [117]. Laktik asidoz 2'ye ayrılır; tip A: doku hipoksisi vardır, tip B: ananerobik glikoliz yoktur ve bozulmuş laktat klirensi, malignite veya ilaçlara bağlı olur [118]. Laktik asidozun nedenlerinden en yaygın olanları; kardiyojenik veya hipovolemik şok, ciddi kalp yetmezliği, şiddetli travma ve sepsistir. Bu durumlar laktik asidoz tanısı için önemli ipuçları verirler. Özellikle AG >30 mmol/L olması laktik asidoz tanısına destekleyici kanıt sağlar. AG'in arttığı durumlarda ketoasidoz ve toksik alkol alımı da olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır. ΔAG , kan laktat konsantrasyonunun bir aynasıdır. ΔAG ile kan laktat konsantrasyonu arasında bu ilişki laktat dışında artan non-volatil asit artışına bağlı AG'in arttığı diğer durumlarda bulunmayabilir. AG değerinin normal aralıkta olması laktik asidoz tanısını dışlamaz. Yapılan bir çalışmada hastaların % 50 sinde kan laktat konsantrasyonu 5 -10mmol/L arasında iken AG değeri normaldi [119].

Laktik asidoz tedavisinde ana prensip tetikleyen etkenlere yönelik uygulamalardır. Laktik asidoz tedavisinin temeli hemodinamik stabilizasyon ve doku perfüzyonunun yeniden sağlanmasıdır. Vazoaktif ajanlara ihtiyaç duyulabilir. Yüksek doz katekolaminler doku perfüzyonunu azaltarak ya da aşırı β_2 receptör uyarısıyla hiperlaktatemiye arttırabilirler ve bu duruma asidemi eşlik ediyorsa katekolaminlere verilen cevap kütleşebileceği için doz ihtiyacında artış olabilir [73]. Katekolamin dozunu dikkatle ayarlamak gerekir. Bazı çalışmalar, hiperlaktatemi ile birlikte görülen asideminin mortaliteyi artırdığını [120] gösterirken sistemik asideminin klinik sonuçları etkilemedeki esas rolü hala aydınlatılmaya çalışılıyor. Laktik asidoz tedavisinde diyalizin etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.



2.3 Böbrek fonksiyonları

Böbrek; hemodinamik stabilizasyon, filtrasyon-reabsorbsiyon-sekresyon ile ultrafiltrat oluşumu, asit baz dengesinin devamı, eritrosit üretimi, kemik metabolizması gibi birçok farklı mekanizmada rol alır. Böbreğin fonksiyonları 3 grupta sınıflandırılır; glomeruler, endokrin ve tubuler [121]. GFH, serum kreatinini ve idrar hacmi böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için en sık kullanılan parametrelerdir ama böbreğin tüm fonksiyonlarını değerlendirebilmemize sağlayamazlar [122]. Normal böbrek fonksiyonu demek için GFH $>60 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ olmalı veya proteinüri, görüntüleme yöntemleri ve böbrek biyopsinde hasar olmamalıdır. Böbreğin glomerüler fonksiyonu böbrek ve kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Dünya çapında nefrologlar GFH ve albuminüri ile değerlendirilen glomerüler fonksiyon üzerine artan mortalite riskiyle olan ilişkisi nedeniyle yoğunlaştılar [123]. GFH dinamik bir parametredir, tüm fonksiyonel nefronların total fonksiyonunu gösterir. GFH hemodinamik durum, ilaç kullanımı ve diyet gibi birçok faktörden anlık olarak etkilenebilir. Normal GFH: $120 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ dir. GFH direkt olarak ölçülemez, endojen veya ekzojen markerlerin üriner klirensine göre ölçülür. Ölçülen GFH, ekzojen markerların plazma ve üriner klirensidir. Ekzojen markerlar glomerülden serbestçe filtre olabilen, proteinlere bağlanmayan, tubuler sekresyona uğramayan yada reabsorbe edilmeyen sadece böbrekten atılan maddelerdir. Ekzojen markerlar; inulin, $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99}\text{Tc-DTPA}$, iohexol ve iothalamatedır. *'Hesaplanan Glomeruler Filtrasyon Hızı (hGFH)'* da endojen markerlar kullanılır, en sık kullanılan marker ise kreatinindir [124]. Inulin GFH ölçümünde altın standart testir ama uygulama zorluğu ve pahalı olması kullanımını kısıtladığından pratikte genellikle kreatinin klirensine göre GFH hesaplanır. hGFH'de en sık kullanılan 2 yöntem kreatinin klirensi ve serum kreatinin bazlı tahmin denklemleridir. Serum kreatinin ile hGFH arasında hiperbolik bir ilişki vardır. Serum kreatinin bazlı tahmin denklemlerinin çoğu stabil böbrek fonksiyonu durumunda kullanıma uygundur.

‘*Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*’ tarafından hGFH denklemlerinden ‘*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*’ nin KBH varlığını ve evresini belirlemede ilk aşamada kullanılması önerilir. CKD-EPI, ‘*Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*’ ve ‘*Cockcroft Gault (CG)*’ denklemlerine göre ölçülen GFH’ yi daha iyi tahmin edemezken mortaliteyi daha iyi öngördüğü gösterildi [125]. Böbrek fonksiyon değerlendirmesinde hem hGFH hem de albüminüri glomerüler, tubuler ve böbrekle ilişkili olmayan (yaş, cinsiyet, ırk, sarkopeni, karaciğer hastalığı ve enflamasyon gibi) özellikleri farklı oranlarda yansıtırlar. İdrara albumin atılımı hem glomerul hem tubuler fonksiyonu yansıtır. Serum fosfor, potasyum ve $[HCO_3^-]$ düzeyi KBH ve ‘*Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY)*’ progresyonunu değerlendirmek için kullanılan, tubuler fonksiyon markerlarıdır [126, 127]. Böbreğin endokrin fonksiyonunu ise en iyi EPO üretimi ve D vitamini aktivasyonu ile değerlendirilir. [128]. Böbreğin en önemli fonksiyonlarından biri de asit-baz dengesini korumaktır. Asit-baz dengesini korumak için böbrekte 1) $[HCO_3^-]$: hem böbrek tubullerinden reabsorbe edilir hem de endojen asit yükünü nötralize etmek için böbrek tubullerinden üretilir, 2) sistemik glutaminin özellikle proksimal tubul ve toplayıcı tubulde metabolize olmasıyla ‘*Amonyak $[NH_3]$* ’ ve $[HCO_3^-]$ üretilir ve fazla asit yükü ‘*Amonyum $[NH_4^+]$* ’ olarak idrara sekrete edilir böylece idrar asidifiye ($pH < 6$) edilir, 3) titre edilebilir tamponlar sistemik dolaşımdan glomerül filtrasyonla ve az miktarda da böbrek tubullerinden sekrete edilerek vücuttaki asit yükünü azaltılır. Titre edilebilir tamponların %90’nını hidrojen fosfat $[HPO_4^-]$ / dihidrojen fosfat $[H_2PO_4^-]$ oluşturur. Non-volatil asitler idrarla özellikle $[NH_4^+]$ ve $[H_2PO_4^-]$ olarak atılırlar [129].

Serum kreatininde günlük değişim üretim ve atılım arasındaki dengeye bağlıyken, kreatinin üretimi ise yaşı ve serum kreatinin düzeyine bağlıdır [130]. Üremik hastada kreatinin üretiminde azalma kreatinin atılımında azalma ile sonuçlanır. Serum kreatinin düzeyi sadece glomeruler filtrasyondan etkilenmez, tubuler sekresyon, kas metabolizması veya diyetle protein alımından da etkilenir ve yorumlamak her zaman kolay değildir [131]. Serum kreatinini negatif akut faz reaktanıdır ve enflamasyonda kreatinin üretimi azalabilir. Aynı serum kreatinin değerlerine sahip bireylerin farklı GFH değerine sahip olmaları yaşı, etnik köken, cinsiyet gibi kas kütlesindeki değişikliklere bağlıdır [132]. Serum kreatininde oluşıan %10'luk değişim mutlaka GFH ile beraber değerlendirilmelidir [133].

Akut böbrek hasarı, genellikle sistemik bir hastalık veya toksin maruziyeti sonrasında ortaya çıkan ani böbrek fonksiyon kaybıdır [134]. Genellikle böbrek tubul hücreleri etkilenir. KDIGO'ya göre ABH (böbrek fonksiyon kaybı) tanısında hem artan serum kreatinin değeri hem de azalan idrar hacmi baz alınır (Tablo-2) [135]. Genellikle oligoürik ABH sepsis ve kardiyorenal kaynaklı iken non-oligoürik ABH ise nefrotoksik ajanlara bağlı olur. ABH da böbrek fonksiyonda azalma GFH ile tam belirlenemez ancak %50 'den fazla nefron kaybını böbrek kalan nefronlarla kompanse edemezse GFH'ya yansır. Böbrek fonksiyonda azalmanın en erken komplikasyonlarından biri metabolik asidozudur. Albumin; renal perfüzyonun, glomeruler filtrasyonun ve meduller sıvı reabsorbsiyonun anahtar düzenleyicidir. Reaktif oksijen türlerini temizleme, böylece oksidatif hasarı önleme ve lipopolifosfatik[136] asidi bağlama ve taşıma yeteneği sayesinde renoprotektiftir. ABH durumunda tubullerden gen uyarısıyla albumin sentezlenebilir [137]. Albumin düzeyi '*Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)*' gibi ABH biyobelirtecidir. NGAL renal tubullerden iskemik hasar, nefrotoksik maruziyeti ve inflamasyon durumlarında salınır.

Tablo-2 KDIGO rehberine göre ABH evreleri

Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı
1	serum kreatinin artışı 1.5-1.9 kat 7 günde veya $\geq 0,3$ mg/dl 48 sa içinde (bazal serum kreatinin değerine göre)	$<0,5$ ml/kg/sa (6-12 sa)
2	serum kreatinin artışı 2-2.9 kat (bazal serum kreatinin değerine göre)	$<0,5$ ml/kg/sa (≥ 12 sa)
3	serum kreatinin artışı >3 kat veya serum kreatinin değeri >4 mg/dl(en az $\geq 0,5$ mg/dl akut artış RRT gereksinimi)	$<0,3$ ml/kg/sa (≥ 24 sa) veya ≥ 12 sa anüri

*RRT: Renal Replasman Tedavisi.

Serum kreatinin değeri ABH için ideal bir biyomarker değildir. Erken evre böbrek yetmezliğinde GFH düşüşüne rağmen serum kreatinin ve kreatinin klirensi normal aralıkta olabilir [138]. ABH’da hasarın ciddiyeti, GFH düşüş oranı ve kreatinin üretimi serum kreatinin düzeyini belirler [139]. Stabil olmayan durumlarda serum kreatininin kararlı konsantrasyona ulaşması ortalama 24-72 saat sürer. Serum kreatinin değerinin hızlı değiştiği durumlarda GFH’yı değerlendirmek problemlidir. Serum kreatininde 1 mg/dL’lik artış GFH’yı yaklaşık 120ml/dk/1,73m² den 60 ml/dk/1,73m² kadar düşürür. Serum kreatininin değeri 1 mg/dL/gün’den fazla arttığında genellikle zeminde akut tubuler nekroz vardır ve GFH <10 ml/dk olduğu kabul edilir [140]. Serum kreatininde daha yavaş artışta ise GFH’nın 10 ile 40 ml/dk arasında olduğu varsayılabilir. Ama gerçek GFH nin daha yüksek olması tedavi yönetimini veya iyileşme döneminde ise GFH <10 ml/dk a rağmen RRT’ye başlamayı ertelememize katkıda bulunabilir. ABH hastalarında spesifik farmakolojik bir tedavi yoktur sadece destek tedavisi uygulanabilir. Destek tedavisinde merkezde rol oynayan RRT’dir. ABH sonrası serum kreatinin düzeyinin bazale dönmesinin böbrek fonksiyonundaki iyileşmeyi gösterdiğine dair bir kılavuz yoktur.

2013 yılında erken dönemde ABH'yı saptamada EDTA-GFH, idrar kreatinin klirensi, MDRD, CKD-EPI ve CG yöntemleri karşılaştırıldığında kritik hastalarda ABH değerlendirmek için sıklıkla kullanılan idrar kreatinin klirensinin EDTA-GFH ile korele olmadığı, referans yöntem olarak kullanılmaması gerektiği ve stabil olmayan hastalarda GFH ölçümü için yeni yöntemlerin geliştirilmesi önerildi [141]. ABH'da GFH'yi tahmin etmek zordur. ABH'da bozulan sıvı dengesi ve kreatinin üretimindeki değişiklikler de böbrek fonksiyonunu hesaplamamızı zorlaştıran nedenlerdir. Böbrek fonksiyonu bozulan hastalarda uygun olmayan dozlarda ilaç verilmesi en önemli sorundur ve ABH ilişkili kötü prognoza katkıda bulunabilir [134]. Böbrek fonksiyonunun kritik hastalarda doğru ölçülmesi uygun ilaç dozunu ve RRT ihtiyacını hesaplamamızı sağlar [123]. CG denklemi, serum kreatinin hızla değiştiği stabil olmayan durumlarda GFH'yi tahmin etmek için onaylanmış bir yöntemin bulunmaması nedeniyle tarihi olarak ABH hastalarında ilaç dozunun ayarlanmasında kullanılmıştır [142].

YBÜ hastalarında ABH varlığı beklenen hastane içi mortalite oranını 3-5 kat artırır [143]. hGFH denklemlerinin çoğu stabil durumlar için geliştirildikleri için YBÜ'de kullanılamazlar. YBÜ'de GFH hesabında kreatinin kinetiğini, yani serum kreatinin düzeyinin hangi hızla değiştiğini de hesaba katan tahmin denklemleri kullanılmalıdır [144]. '*Kinetik hGFH (KhGFH)*' [145] ve Jelliffe[130] denklemleri serum kreatinin değerinin akut değiştiği durumlarda farklı zamanlardaki 2 serum kreatinin değerini kullanarak böbrek fonksiyonunu stabil olmayan durumlarda hesaplamamızı sağlayan serum kreatinin bazlı tahmin denklemleridirler. Jelliffe ve KhGFH denklemleri, ABH'da daha doğru bir GFH tahmini sağlamak için bir bilgisayar programına kolayca entegre edilebilirler. Jelliffe ve KhGFH denklemleri ile sağlanan hGFH değeri ölçülen GFH ile koreledir, ancak GFH'yi ölçülen GFH'den daha düşük hesaplarlar [146]. KhGFH zamanla serum kreatinin düzeyinde görülen akut değişikliklerde böbrek fonksiyonunu takip etmek için kullanılır [147]. KhGFH formülü, belirli bir süre boyunca kreatinin ilk değeri, dağılım hacmi, kreatinin üretim hızı ve ardışık plazma kreatinin değerleri arasındaki kantitatif farktan türetilir. Jelliffe denkleminin aksine, bu denklem yaş, kilo ve cinsiyet ile ilgili veri gerektirmez ve tutarlılık korunduğu sürece kreatinin için herhangi bir birim kabul edilir.

Kinetik hesaplanan GFH denkleminin karmaşıklığı yaygın olarak kullanılmasını kısıtladı. KhGFH denklemi kullanılabilişliğini kolaylaştırmak için 2013'te basitleştirildi [145]. KhGFH denklemi böbrekteki iyileşmeyi serum kreatinin değerine göre daha erken tahmin edebilir [148]. Ayrıca KhGFH denkleminin RRT ihtiyacı [149] ve mortaliteyi [150] öngörmek için daha doğru bir tahmin denklemi olduğu tespit edildi. KhGFH ABH hastalarında uygun ilaç dozunu hesaplamada da faydalıdır [151].

Böbrek sepsiste sıklıkla etkilenen bir organdır, sepsise bağı mortalite ve morbiditeye katkıda bulunur [152]. Sepsis ilişkili ABH'da primer lezyon renal hipotansiyona bağı iskemidir. Sepsis ABH riskini artırırken ABH'da sepsis riskini artırır. YBÜ'de ABH gelişen hastaların %40'ında sepsis gelişirken sepsisli hastaların %60'ında da ABH gelişir [153]. Böbrek SOFA skoru bazal serum kreatinin düzeyinden etkilenmediğı için sepsis ilişkili ABH tanısında kullanılamaz tanıda KDIGO'nun ABH kriterleri kullanılır. Sepsiste kas perfüzyonu azaldığından serum kreatinin üretiminin azalması, septik şokta agresif sıvı tedavisine bağı dilusyonel olarak serum kreatinin düzeyini azalması ve negatif akut faz reaktanı olması gibi etkenler sepsis ilişkili ABH varlığını tanımada sadece serum kreatinin değerini göz önüne alırsak bize yanıltabilirler. Sepsis hastalarında ABH olmadan da serum NGAL düzeyi artar [154]. Sepsis tanısıyla izlenen hastada yeni gelişen albuminüri sepsis ilişkili ABH'yı düşündürür. Sepsis ilişkili ABH'da üriner mikroskopi puanı diğer ABH nedenlerine göre daha yüksektir [155].

Septis resüsitasyonda hangi sıvının seçildiği sepsis ilişkili ABH sonuçlarını etkileyebilir. Yapılan çalışmalara göre salin kullanımı normal AG'li metabolik asidoz [156], ABH [110] ve ölümle [157] ilişkilidir. Septik hastalarada dengeli kristalloidlerin kullanımı böbrek ilişkili morbiditeyi azaltır [158] ve daha az oranda ABH, RRT ve ölümle ilişkilidir [110, 157]. ABH gelişirken veya geliştikten sonra pozitif sıvı dengesi kötü sonuçlarla ilişkilidir. Septik ve diğer hastalarda ABH riskinden dolayı hipertonic solüsyonlardan kaçınılmalıdır. Dengeli kristalloidler rölatif hipotonik sıvılar olduğu için beyin hasarı ve hiperkalemi kliniklerinde rölatif kontraendikelerdir. Septik şok tedavisinde norepinefrin kullanımı OAB'yi artırma ve böbrek perfüzyonunu korumada temel adımdır. Mekanik ventilasyon sırasında görülen nörohumoral ve enflamatuar değişiklikler ABH riskini artırır. Pozitif basınçlı ventilasyon, intratorasik basıncı artırırken venöz dönüş ve kardiyak outputu azalttığından böbrek perfüzyon ve fonksiyonda bozulmayla sonuçlanabilir [159]. Sepsis ilişkili ABH'da RRT'nin başlama zamanı, dozu ve modalitesi hakkında yapılan çalışmalar bir öneriyle sonuçlanmadı. Sepsis ilişkili ABH'yı önlemek için vazopresör ve resüsitasyon sıvısı seçimi gibi tedavinin temel adımlarında böbreğe olası etkiler hesaplanmalıdır.

ALBIOS çalışmasının [8] un yeniden analizi olarak 2019 yılında yayınlanan çalışmada hiperlaktateminin böbrekte fonksiyon kaybı varsa asidemiyle sonuçlanabileceği belirtildi [5]. Yeni geliştirdikleri Alactic BE teriminin ise hiperlaktatemi-asidemi ilişkisini daha kolay anlaşılması için geliştirildiği belirtildi. Çalışmada serum kreatinin >2 mg/dL olması böbrek fonksiyon kaybı olarak değerlendirildi. 'Alactic BE (mmol/L) = laktat (mmol/L) + standard BE (mmol/L)' denklemi ile alactic BE değeri hesaplandı. Denklemden arter kan gazı değerleri kullanıldı. Çalışmada sepsis ilişkili hiperlaktatemi-asidemi mevcutsa hesapladıkları alactic BE değerine göre böbreğin fonksiyon durumu ve asidemiye katkısı hakkında öngörude bulunabileceği vurgulandı.

Çalışmaya göre sepsis ilişkili hiperlaktatemi-asidemi tablosuna negatif alactic BE değeri eşlik ediyorsa bu değer genellikle serum kreatinin >2 mg/dL ile birlikte olduğu ve asidemide kompanse edilemeyen laktat yüksekliğiyle birlikte böbrek fonksiyon kaybından dolayı artan inorganik asitlerin de rol aldığı belirtildi. Sepsis ilişkili hiperlaktatemi-asidemiye sıfıra yakın alactic BE değeri eşlik ettiğinde ise genellikle serum kreatinin ~ 2 mg/dL olduğu ve mevcut böbrek fonksiyonunun laktat yüksekliğini tam kompanse edemese bile inorganik asit düzeyinde artış olmadığı, asidemiden sadece laktat yüksekliğinin sorumlu olduğu belirtildi. Sepsis ilişkili hiperlaktatemi-asidemiye pozitif alactic BE değeri eşlik ettiğinde ise genellikle serum kreatinin <2 mg/dL olduğu ve böbrek fonksiyonunun laktat yüksekliğini aşırı kompanse ettiği veya eşlik eden bir metabolik alkaloz (diüretik kullanımı) durumu olabileceği belirtildi.

Çalışmada [5] sepsis tanımlı hastalarda negatif alactic BE değeri gözlemlendiğinde böbrekte fonksiyon kaybının, pozitif alactic BE değeri gözlemlendiğinde ise metabolik alkaloz gibi eşlik eden bir asit baz-denge bozukluğunun olabileceği belirtildi. Sepsis gibi tıbbi acil kliniğinde klinisyene arter kan gazıyla kolayca hesaplanabilen alactic BE değeriyle hem böbrek fonksiyonu hem de eşlik eden ek asit-baz denge bozuklukları hakkında hızlı bir bilgi akışı sağlanabileceği ve bu bilgi akışıyla da enfeksiyona bağlı mortalitenin en sık nedeni olan sepsisin yapılacak etkili-doğru müdahalelerle daha iyi yönetilebileceği vurgulandı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu prospektif gözlemsel çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi erişkin YBÜ'lerinde 1 Mayıs 2020-1 Şubat 2021 tarihleri arasında yatan, sepsis tanısıyla takip-tedavi edilen ve arter kan gazında hiperlaktemi (laktat >2 mmol/L) saptanan hastaların kendilerinden veya birinci derece yakınlarından onam alınanlar dahil edildi. Sepsis tanısında SEPSİS-3 kriterleri esas alındı. Çalışma protokolü Marmara üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından onaylanmıştır. (Protokol Kodu: 09.2020.377)

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. YBÜ yatışında veya takibinde sepsis tanısı ile izlenmek
2. Sepsis tanısıyla takibinde günlük alınan arter kan gazında laktat >2 mmol/L olması
3. Takip ve tedavinin hastanemizde devam etmesi

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1. YBÜ yatışının sepsis-hiperlaktatemi döneminde RRT almak,
2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri gerçekleşmeden önce RRT almak,
3. Çalışmaya katılmayı kabul etmemek.

3.2. Veri Toplama Yöntemi

Hazırladığımız ‘YBÜ’de yatan sepsis tanılı hastalarda serum laktat yüksekliği-asidemi ilişkisinin böbrek fonksiyonları penceresinden incelenmesi’ adlı takip formu ile toplam 30 hastanın cinsiyet, yaş gibi demografik bilgileri, komorbiditeleri, bazal serum kreatinin değerleri, CKD EPI formülüyle hesaplanan bazal hGFH değerleri, YBÜ yatış nedenleri, APACHE II skorları, total YBÜ yatış süreleri, enfeksiyon kaynakları, enfeksiyon odakları, total sepsis süreleri, kan kültürlerindeki üreme durumları, gelişen RRT ihtiyacı, ölüm tarihi gibi bilgiler kaydedildi. Çalışmaya toplam 30 hastanın sepsisin farklı günlerinde alınan 73 adet arter kan gazı analizi dahil edildi. Analize dahil edilen arter kan gazlarında laktat >2 mmol/L dir. Dahil edilen arter kan gazlarının alındığı günlerdeki vital bulgular, SOFA skorları, ventilasyon durumu, septik şok varlığı, vazopresör ihtiyacı, ABH durumu ve evresi, günlük idrar volümü, günlük sıvı dengesi, serum kreatinin gibi laboratuvar verileri kaydedildi ve KhGFH değerleri hesaplandı. Arter kan gazları asit-baz denge bozuklukları açısından değerlendirildi ve mevcut asit-baz denge bozuklukları kaydedildi. Arter kan gazındaki laktat, pH, bikarbonat gibi verilerine ek olarak alactic BE, AG gibi hesaplanan veriler de kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 20.0 software; Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerden kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilirken, sürekliliği olan değişkenler için parametrelerin çoğu Kolmogrov-Smirnow normalite testine göre normal dağılım göstermedikleri için tüm değişkenler medyan (min-max) olarak raporlandı. Gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve uygun olduğunda Fisher-exact testi kullanıldı. Serum kreatinin ve KhGFH'nin hangi değerlerinde negatif alactic BE'yi öngörebildiğini değerlendirmek için duyarlılıkları ve özgüllükleri '*Receiver Operating Charecteristic (ROC)*' eğrisi ile belirlendi. Tüm istatistiksel analizler için, p değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi erişkin YBÜ' lerinde 1 Mayıs 2020-1 Şubat 2021 tarihleri arasında sepsis tanısıyla takip-tedavi edilen ve arter kan gazında hiperlaktatemi saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Sepsis tanılı, YBÜ'de takip edilen ve arter kan gazında laktat >2 mmol/L olan toplam 30 hastanın farklı günlerdeki 73 arter kan gazı analizi çalışmada değerlendirildi. Otuz hastanın demografik verileri, eşlik eden kronik hastalıkları, bazal serum kreatinin değerleri, CKD-EPI formülüyle hesaplanan bazal hGFH değerleri, total YBÜ yatış süreleri, APACHE II skorları, total sepsis günleri, gelişen RRT ihtiyacı gibi verileri kaydedildi. Alactic BE değerinin negatif, sıfır ve pozitif olmasına göre analizler 3 grup altında sınıflandırıldı. Analize dahil edilen günlerdeki vital ve laboratuvar bulguları, SOFA skorları, septik şok durumları, asit-baz denge bozuklukları, ABH ve asidemi durumları her grupta ayrı olarak değerlendirildi ve sonuçlar gruplar arasında anlamlı farklılık açısından karşılaştırıldı.

Çalışmada değerlendirdiğimiz 30 hastanın demografik verileri (Tablo-3) incelendiğinde %43,3'ü (n=13) kadın, %56,7'si (n=17) erkekti ve ortalama yaşları 69,5 yıl (24-90) idi. Hastaların %90'ında (n=27) eşlik eden bir kronik hastalık mevcuttu. Hipertansiyon %53,3 (n=16) ile en sık eşlik eden kronik hastalık iken malignite ve diyabetes mellitus %36,7 (n=11) ile ikinci sıklıktadırlar. Hastaların %13,3'ünde (n=4) ise YBÜ yatışı öncesi immüsupresif tedavi alma öyküsü vardır. Hastaların %6,7 sinde (n=2) kronik böbrek yetmezliği mevcuttu.

Tablo-3: Hastaların demografik özellikleri

Özellik	Ortanca (min-max)	n	Yüzde (%)
Yaş (yıl)	69,5 (24-90)		
Cinsiyet	Kadın	13	43,3
	Erkek	17	56,7
Sigara		8	26,7
Komorbidite		27	90
Diyabetes Mellitus		11	36,7
Hipertansiyon		16	53,3
Koroner arter hastalığı		5	16,7
Aritmi		5	16,7
Konjestif kalp yetmezliği		2	6,7
İmmünsepsiyon		4	13,3
Kronik böbrek yetmezliği		2	6,7
Serebro vasküler olay		4	13,3
Malignite		11	36,7

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo-4’de özetlenmiştir. Hastaların bazal serum kreatininin ortalama değeri 0,75 mg/dL (0,33-3,91), hGFH’nin ortalama değeri 81,35 ml/dk/1.73m² (9,6-125) idi. YBÜ yatış endikasyonu hastaların %80’inde (n=24) dahili nedenler iken %20’sinde (n=6) cerrahi idi. Hastaların APACHE II skorlarının ortalama değeri 24 (12-40) idi. Hastaların total YBÜ yatış sürelerinin ortalama değeri 4 gün (1-95) iken total sepsis sürelerinin ise ortalama değeri 11,5 gün (1-95) idi. Enfeksiyonların kaynağı hastaların %36,7’sinde (n=11) toplum kaynaklı enfeksiyonlar ve %63,3’ünde (n=19) hastane kaynaklı enfeksiyonlardı. En sık görülen enfeksiyon odağı ise %40 (n=12) ile alt solunum yolları enfeksiyonuydu. Sepsis tanılı 30 hastanın %43,3’ünde (n=13) kan kültüründe üreme mevcuttu. Hastaların %43,3 ünde (n=13) ise takiplerde RRT ihtiyacı gelişti.

Tablo-4: Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Özellik	Ortanca	n	Yüzde (%)
Bazal serum kreatinin (mg/dL)	0,75 (0,33-3,91)		
hGFH (CKD-EPI) (ml/dk/1.73m ²)	81,35 (9,6- 125)		
Yatış nedeni	Dahili	24	80
	Cerrahi	6	20
APACHE-II skoru	24 (12-40)		
Total YBÜ yatış süresi (gün)	14 (1-95)		
Enfeksiyon kaynağı	Toplum	11	36,7
	Hastane	19	63,3
Sepsis odak	Pnömoni	12	40
	Batın içi enfeksiyon	8	26,7
	Üriner sistem	4	13,3
	Cerrahi alan	2	6,7
	Odak yok /diğer	4	13,3
Total sepsis süresi (gün)	11,5 (1-95)		
Kan kültüründe üreme		13	43,3
RRT ihtiyacı		13	43,3

hGFH: hesaplanan Glomeruler Filtrasyon Hızı; CKD-EPI: ‘Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; RRT, Renal Replasman Tedavisi.

Çalışmaya dahil edilen 73 analiz alactic BE değerlerine göre 3 farklı grupta sınıflandırıldı (Tablo-5 ve Tablo-6). Negatif alactic BE grubunda 17 (%23), sıfır alactic BE grubunda 11 (%15) ve pozitif alactic BE grubunda ise 45 (%61) analiz mevcuttur. Hastaların analiz günündeki hemoglobin, trombosit, serum kreatinin, BUN, KhGFH, albümin, CRP, prokalsitonin, pH, OAB ve SOFA değerlerinin her gruptaki ortanca ve min-max değerleri incelendi ve gruplar arasındaki analiz sonucu elde edilen p değerleri kaydedildi (Tablo 5). Hemoglobin, trombosit, CRP, OAB ve SOFA değişkenleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-5: Analizlerdeki laboratuvar verilerinin alactic BE ile ilişkisi

	Alactic BE			p değeri
	Negatif (n=17)	Sıfır (n=11)	Pozitif (n=45)	
Hemoglobin (g/dL)	9,7 (5,9-13,5)	8,6 (6,9-11,9)	9,3 (1,9-14,2)	0,442
Trombosit ($\times 10^3 / \mu\text{L}$)	69 (18-260)	86 (16-492)	84,5 (11-482)	0,241
BUN (mg/dL)	62 (35-193)	58 (23-149)	35 (10-115)	0,003*
Albumin (g/dL)	1,9 (1,3-2,7)	2,1 (1,7-2,4)	2,3 (1,4-3,1)	0,019*
CRP (mg/L)	154 (57-265)	97 (24-212)	116,5 (18-494)	0,628
Prokalsitonin ($\mu\text{g/L}$)	13,3 (0,58-100)	2,2 (0,4-100)	1,1 (0,2-100)	0,019*
SOFA	14 (5-19)	14 (8-15)	12 (3-18)	0,556
pH	7,33 (7,18-7,41)	7,41 (7,12-7,51)	7,49 (7,22-7,61)	0,0001*
OAB (mmHg)	66 (55-93)	73 (66-80)	70,5 (53-116)	0,108
Serum kreatinin (mg/dL)	1,8 (0,8-9,1)	1,3 (0,6-3,7)	1,12 (0,3-3,6)	0,029*
KhGFH (ml/dk)	21 (0-69,2)	39,7 (3,6-81,6)	49,2 (36-161)	0,016*

BUN:Blood Urea Nitrogen; KhGFH:Kinetik Glomeruler Filtrasyon Hızı, *p < 0,05

Çalışmaya dahil edilen BUN değişkeninin negatif alactic BE grubunda ortalama değeri 62 mg/dL (35-193), sıfır alactic BE grubunda ortalama değeri 58 mg/dL (23-149) ve pozitif alactic BE grubunda ortalama değeri 35 mg/dL (10-115) idi. Negatif alactic BE grubunda ortalama BUN değerleri pozitif alactic BE grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.001). Albumin değişkeninin ise negatif alactic BE grubunda ortalama değeri 1,9 g/dL (1,3-2,7), sıfır alactic BE grubunda ortalama değeri 2,1 g/dL (1,7-2,4) ve pozitif alactic BE grubunda ise ortalama değeri 2,3 g/dL (1,4-3,1) olarak hesaplandı. Serum albümin değeri, negatif alactic BE grubunda pozitif alactic BE grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.027).

Prokalsitonin değişkeninin negatif alactic BE grubunda ortanca değeri 13,3 µg/L (0,58-100), sıfır alactic BE grubunda ortanca değeri 2,2 µg/L (0,4-100) ve pozitif alactic BE grubunda ortanca değeri 1,1 µg/L (0,2-100) olarak hesaplandı. Prokalsitonin negatif alactic BE grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. pH değişkeninin negatif alactic BE grubunda ortanca değeri 7,33 (7,18-7,41), sıfır alactic BE grubunda ortanca değeri 7,41 (7,12-7,51) ve pozitif alactic BE grubunda ortanca değeri 7,49 (7,22-7,61) olarak hesaplandı. pH değişkeni için $p = 0,0001$ olarak anlamlı bulundu.

Çalışmadaki 73 analizin serum kreatinin değişkeninin negatif alactic BE grubunda ortanca değeri 1,8 mg/dL (0,8-9,1), sıfır alactic BE grubunda ortanca değeri 1,3 mg/dL (0,6-3,7) ve pozitif alactic BE grubunda ise ortanca değeri 1,12 mg/dL (0,3-3,6) olarak hesaplandı. Negatif alactic BE grubunda serum kreatinin değerleri pozitif gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.003$). KhGFH değişkeninin negatif alactic BE grubunda ortanca değeri 21 ml/dk (0-69,2), sıfır alactic BE grubunda ortanca değeri 39,7 ml/dk (3,6-81,6) ve pozitif alactic BE grubunda ortanca değeri 49,2 ml/dk (36-161) olarak hesaplandı. Negatif alactic BE grubunda KhGFH değerleri pozitif gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.002$).

Çalışmaya dahil edilen 73 analizin septik şok durumu, vazopresör ihtiyaı, ABH varlığı ve evresi, asidemi varlığı ve evresi ile saptanan asit-baz dengesi bozukluklarını içeren klinik verilerin alactic BE ile ilişkisi Tablo-6 da özetlenmiştir. Analizdeki veriler incelendiğinde 58'inde (%79) ABH, 14'ünde (%19) asidemi, 65'inde (%89) septik şok ve vazopresör ihtiyaı mevcuttu. Analizlerdeki asit-baz denge bozuklukları değerlendirildiğinde ise 14'ünde (%19) respiratuar asidoz, 49'unda (%67) respiratuar alkaloz mevcuttu. Septik şok, vazopresör ihtiyaı, ABH, ABH evresi, respiratuar asidoz, respiratuar alkaloz ve laktik asidoz değişkenleri değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo-6: Analizlerdeki klinik verilerinin alactic BE ile ilişkisi

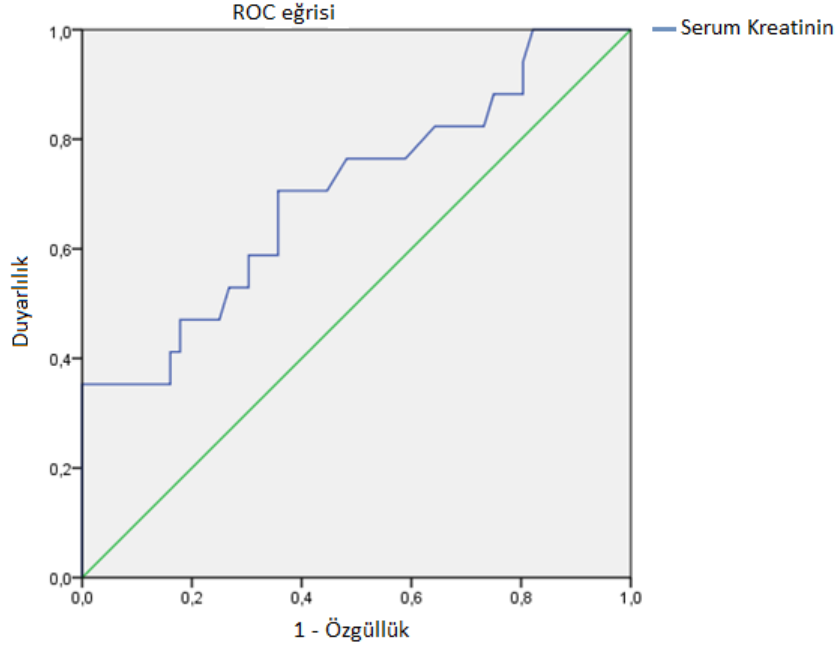
		Alactic BE			p değeri
		Negatif (n=17)	Sıfır (n=11)	Pozitif (n=45)	
Septik şok		14 (%82,4)	11 (%100)	40 (%88,9)	0,418
Vazopressör ihtiyacı	yok	3 (%17,6)	0	5 (%11,1)	0,05
	<0.1	0	1(%9,1)	12(%26,7)	
	>0.1	14 (%82,4)	10 (%90,9)	28(%62,2)	
ABH		16 (%94,1)	10(%90,9)	32(%71,1)	0,094
ABH evre	yok	1(%5,9)	1 (%9,1)	13(%28,9)	0,116
	Evre 1	4(%23,5)	2 (%18,2)	8 (%17,8)	
	Evre 2	3(%17,6)	6 (%54,5)	11(%24,4)	
	Evre 3	9(%52,9)	2 (%18,2)	13(%28,9)	
Asidemi		9(%52,9)	2(%18,2)	3(%6,7)	0,0001*
Asidemi evre	yok	8(%47,1)	9(%81,8)	42(%93,3)	0,0001*
	Evre 1	5(%29,4)	0(%)	0(%)	
	Evre 2	3(%17,6)	1(%9,1)	3(%6,7)	
	Evre 3	1(%5,9)	1(%9,1)	0(%)	
Respiratuar asidoz		3(%17,6)	2(%18,2)	9(%20)	1
Respiratuar alkaloz		9(%52,9)	7(%63,6)	33(%73,3)	0,329
Metabolik asidoz		17(%100)	11(%100)	13(%28,9)	0,0001*
Laktik asidoz		6(%35,3)	3(%27,3)	7(%15,6)	0,231
Artmış AG'li metabolik asidoz		4(%23,5)	0(%)	1(%2,2)	0,015*
Normal AG'li metabolik asidoz		17(%100)	11(%100)	13(%28,9)	0,0001*
Metabolik alkaloz		0(%)	0(%)	28(%62,2)	0,0001*

ABH:Akut Böbrek Hasarı; AG: Anyon Gap; *p değeri <0,05

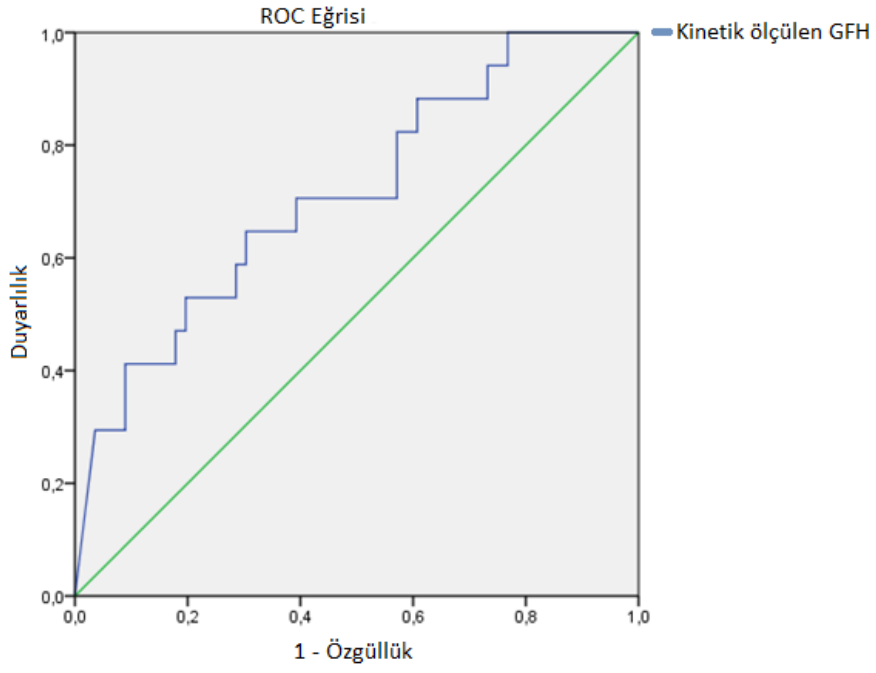
Asidemi negatif alactic BE grubundaki 17 hastanın 9'unda (%52,9), sıfır alactic BE grubunda 11 hastanın 2'sinde (%18,2) ve pozitif alactic BE grubundaki 45 hastanın 3'ünde (%6,7) mevcuttu. Asidemi açısından gruplar karşılaştırıldığında p değeri 0,0001 olarak anlamlı bulundu. Metabolik asidoz negatif alactic BE grubundaki 17 analizin 17'sinde (%100), sıfır alactic BE grubundaki 11 analizin 11'inde (%100) ve pozitif alactic BE grubundaki 45 analizin 13'ünde (%28,9) mevcuttu. Metabolik asidoz açısından gruplar karşılaştırıldığında $p=0,0001$ olarak anlamlı bulundu.

Artmış AG'li metabolik asidoz negatif alactic BE grubundaki 17 analizin 4'ünde (%23,5), sıfır alactic BE grubundaki 11 analizin hiçbirinde (%0) ve pozitif alactic BE grubundaki 45 analizin 1'inde (%2,2) mevcuttu. Artmış AG'li metabolik asidoz açısından gruplar karşılaştırıldığında $p=0,015$ olarak anlamlı bulundu. Normal AG'li metabolik asidoz negatif alactic BE ve sıfır alactic BE gruplarındaki toplam 28 analizin 28'inde (%100) varken pozitif alactic BE grubundaki 45 analizin 13'ünde (%28,9) mevcuttu. Normal AG'li metabolik asidoz açısından gruplar karşılaştırıldığında $p=0,0001$ olarak anlamlı bulundu. Metabolik alkaloz ise negatif alactic BE ve sıfır alactic BE gruplarındaki 28 analizin hiçbirinde (%0) bulunmazken pozitif alactic BE grubundaki 45 hastanın 28'inde (%62,2) mevcuttu. Metabolik alkaloz açısından gruplar karşılaştırıldığında $p=0,0001$ olarak anlamlı bulundu.

Negatif alactic BE ile serum kreatinin ve KhGFH değerleri arasındaki ilişki ROC eğrisi ile değerlendirildiğinde, serum kreatinin için '*Area Under Curve (AUC)*' 0,703 idi ve serum kreatinin değeri $>1,49$ mg/dL için duyarlılık 0,706 iken özgüllük 0,643 olarak bulundu (Şekil 1). Benzer şekilde KhGFH için AUC 0,713 idi ve KhGFH >32 ml/dk için duyarlılık 0.647 ve özgüllük 0.696 olarak bulundu (Şekil 2).



Şekil-1: Negatif alactic BE – Serum kreatinin ROC eğrisi.



Şekil-2: Negatif alactic BE – Kinetik hesaplanan GFH ROC eğrisi.

5. TARTIŞMA

Sepsis, enfeksiyon varlığı veya şüphesinde düzensiz konak yanıtının neden olduğu hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğudur [1]. Sepsis enfeksiyona bağlı ölümlerin birincil nedenidir. Sepsisin yıllık insidansı 31,5 milyon iken yıllık mortalite oranı 5,3 milyondur [2]. Sepsis WHO tarafından global bir halk sağlığı problemi olarak kabul edildi [3]. Sepsiste laktat üretim kaynağı hala tartışma ve araştırma konusudur. Bazı kaynaklarda sepsis sırasındaki laktat oluşumunun hipoksiye değil daha çok metabolik sürece bağlı olduğu belirtilir [78]. Kan laktat düzeyinin normal alt limiti 0,5 mmol/L'dir fakat üst cutoff değeri her laboratuarda farklıdır. Kritik hastalarda laktatın cutoffun üzerinde olması artmış mortaliteyle ilişkilidir [70]. Laktat üretimi laktat tüketimini aştığında hiperlaktatemi meydana gelir. Sepsiste normal laktat düzeyi normal metabolizmayı yansıtmaz laktat üretim ve tüketim arasındaki dengeyi yansıtır. Yapılan tüm çalışmalara rağmen sepsis ilişkili hiperlaktateminin asidemiyle sonuçlanmasının nedeni, belirsizliğini sürdürmektedir [5].

Böbrek sepsiste sıklıkla etkilenen bir organdır, her 3 sepsis hastasının 1'inde sepsis ilişkili ABH gelişir. Sepsis ilişkili ABH, sepsise bağlı mortalite ve morbidite riskini artıran faktörlerdendir [152]. Sepsis ilişkili ABH, KDIGO'nun ABH evrelemesine (serum kreatinin ve idrar çıkışı) göre tanımlanır. Böbreğin fonksiyonları 3 grupta sınıflandırılır; glomeruler, endokrin ve tubuler [121]. Böbreğin en önemli fonksiyonlarından biri de asit-baz dengesini korumaktır ve böbrek fonksiyon kaybında en erken görülen komplikasyonlarından biri de metabolik asidozudur.

ALBIOS çalışmasının yeniden analizi olarak 2019’da yayınlanan çalışmada [5] sepsis ilişkili hiperlaktateminin asidemiyile sonuçlanmasında esas faktörün böbrek fonksiyonu olduğu vurgulandı. Çalışmada böbrek fonksiyon kaybının varlığı laboratuvarda serum kreatinin >2 mg/dL olması olarak kabul edildi. Yeni geliştirdikleri alactic BE terimi ile böbrek fonksiyon kaybının hızlıca değerlendirilebileceği belirtildi. Arter kan gazındaki değerlerin ‘Alactic BE (mmol/L) = laktat (mmol/L) + standard BE (mmol/L)’ denkleminde kullanılmasıyla alactic BE hesaplanır. Denklem negatif alactic BE olarak hesaplandığında serum kreatinin >2 mg/dL, sıfıra yakın alactic BE olarak hesaplandığında serum kreatinin ~ 2 mg/dL ve pozitif alactic BE olarak hesaplandığında serum kreatinin <2 mg/dL’ye denk geldiği belirtildi.

İnsidansı yaşla birlikte artan sepsis için yaş, mortaliteyi öngörmeye bağımsız risk faktörüdür [40]. Literatürde yaş >80 yıl olması belirgin insidans artışı ve yüksek mortalite oranları ile ilişkiliyken [41], çalışmamızdaki hastaların yaş ortancası 69,5 yıl (24-90) dır. Sepsis enfeksiyon kaynağı açısından değerlendirildiğinde hastalarının %80’inde etken toplum kaynaklıdır ve acil departmanında tanı alır, hastaların %20’si ise başka nedenlerle hastanede yatarken tanı alırlar [46]. Türkiye’deki YBÜ’lerin sepsis insidansını değerlendirmek için 2016 yılında yapılan çalışmada [38] enfeksiyon kaynağının %54,4’ü hastane kaynaklı ve solunum, kan ve üriner sistem ilişkili bulunurken, sepsis hastalarında en sık görülen komorbidite ise kronik respiratuar yetersizlikti. Bizim çalışmamızda enfeksiyon kaynağı %36,7’sinde (n=11) toplum kaynaklı iken %63,3’ünde ise hastane kaynaklıdır, en sık görülen enfeksiyon odağı ise %40 ile alt solunum yolu enfeksiyonu iken hipertansiyon %53,3 ile en sık eşlik eden kronik hastalıktır.

Sepsisi atlatan hastaların önemli bir kısmında kronik kritik hastalık meydana gelir ve hastaların >%50'si 3 ay içinde YBÜ' de ölürken, %60'ında psikolojik rahatsızlıklar olur [61]. Çalışmamıza dahil olan sepsis tanılı YBÜ'de yatan hastaların %86'sının YBÜ yatışı mortalite ile sonuçlanırken %13'ü sepsis sonrası taburcu edildi. Taburcu olan 4 hastanın 3'ü (%75) ilk 3 ay içinde ölürken bir (%25) hasta ise taburculuk sonrası ilk 1 yıl içinde sağdı. RRT'nin erken dönemde uygulanması organ hasarı ile sıvı yükünü sınırladığı ve sepsis kliniğinden sorumlu enflamatuvar mediyatörleri uzaklaştırdığı için ilgi çekicidir. YBÜ'de yatan sepsis ilişkili ABH'ya bağlı RRT ihtiyacı gelişen hastalarda RRT'nin başlama zamanı, dozu ve modalitesi hakkında yapılan çalışmalar bir öneri ile sonuçlanmadı [152] . RRT mortalite için bağımsız risk faktörüdür. Çalışmamızdaki hastaların %43,3'ünde sepsis takibinde RRT ihtiyacı gelişmiştir ve RRT gelişen hastaların %100'ünde YBÜ yatışı mortalite ile sonuçlandı.

Sepsisli hastaların yaklaşık %60'ında sepsis ilişkili ABH gelişirken [153] çalışmamızda 73 analizin 58'inde (%79) ABH mevcuttu. ALBIOS çalışmasının yeniden analizi olarak 2019'da yayınlanan çalışmada [5] negatif alactic BE değeri, inorganik asitleri kompanse edemediğinden asidemiyle sonuçlanan böbrek fonksiyon kaybıyla ilişkili olarak değerlendirilirken, çalışmamızda ABH ve ABH evresi, alactic BE değerine göre gruplar arasında karşılaştırıldığında sırasıyla $p = 0,094$ ve $p = 0,116$ hesaplandı ve anlamlı bulunmadılar. Metabolik asidozlu bir hastada pH düşük, yüksek veya normal olabilir. Metabolik asidoz vücutta non-volatil asit miktarında artma, $[HCO_3^-]$ kaybı veya böbrek asidifikasyon yeteneği bozulduğunda görülür [97]. Akut metabolik asidoz kritik hastalarda sık gözlenir ve ciddiyeti kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir [107]. Çalışmamızda pozitif alactic BE grubundaki analizlerin sadece yaklaşık %30'unda metabolik asidoz varken, diğer gruplardaki olguların tümünde metabolik asidoz vardı.

Alactic BE'nin güncel hayattaki böbrek fonksiyonu-asidemi ilişkisindeki yerini araştırmak için yaptığımız çalışmamızda 73 analizin 14'ünde (%19) asidemi, 41'inde (%56) metabolik asidoz bulundu. Asidemi negatif alactic BE grubunda %52,9, sıfır alactic BE grubunda %18,2 ve pozitif alactic BE grubunda %6,7 saptandı ve alactic BE negatif olanlarda referans çalışmayla uygun olarak asidemini daha fazla olduğu görüldü. Çalışmamızda metabolik alkaloz sadece pozitif alactic BE olan grubundaki 45 analizin 28'inde (%62,2) mevcuttu ve gruplar karşılaştırıldığında $p = 0,0001$ olarak istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ALBIOS çalışmasının yeniden analizi olan çalışmada [5] ise pozitif alactic BE değerinde böbrekte fonksiyon kaybından ziyade aşırı kompensasyon veya eşlik eden metabolik alkaloz birlikteliği olduğu belirtildi. Bikarbonatlı veya dengeli tuz çözeltilerinin özellikle fazla miktarda kullanılmalarının [111] ve YBÜ'de en sık orderlanan furosemid gibi diüretiklerin de metabolik alkalozu yol açabileceği hatırlanmalıdır.

Sepsiste kas perfüzyonunun azalması, agresif sıvı tedavisi ve enfeksiyon gibi birçok faktör serum kreatinin düşmesiyle sonuçlandığı için sepsis ilişkili ABH tanısı için sadece serum kreatininin önemsizliğinin mortalite faktörü olan sepsis ilişkili ABH vakalarının gözden kaçabileceğini bize hatırlatmalıdır. ALBIOS çalışmasının yeniden analizinde [5] böbrek fonksiyonu serum kreatininin değeriyle değerlendirildi. Biz çalışmamızda böbrek fonksiyonunu daha iyi gösterebileceği düşüncesiyle serum kreatinine ek olarak serum kreatinin değerinin akut değiştiği (non-stabil) durumlarda farklı zamanlardaki 2 serum kreatinin değerini kullanılarak böbrek fonksiyonunu hesaplamamızı sağlayan KhGFH [145] ve Jelliffe[130] tahmin denklemlerinden KhGFH denklemini kullandık.

Çalışmamızın istatistiksel değerlendirmesinde yaptığımız ROC eğrisi değerlendirildiğinde negatif alactic BE'nin gelişebilmesi için en duyarlı ve özgül serum kreatinin değerlerinin 1,5 mg/dL ve KhGFH değerinin de 32 ml/dk olduğunu saptadık. Diğer bir deyişle çalışmamızın sonucuna göre YBÜ 'de yatan ve ABH olan hastalarda KhGFH değeri 32 ml/dk'ın altına düştüğünde böbrek fonksiyon kaybına bağlı inorganik asitlerin birikimi başlamaktadır. Çalışmamızda negatif alactic BE için serum kreatinin ROC eğrisinde AUC 0.703 iken, bu değer KhGFH için (AUC 0.713) çok benzerdi. Dolayısıyla negatif alactic BE gelişiminde serum kreatinin yerine KhGFH değerinin hesaplanması belirgin ek bir katkı sağlamamaktadır. Sadece çok seçilmiş hastalarda yararlı olabilir; örneğin yeni gelişen ABH ve oligo-anüri varlığında henüz serum kreatinin değeri <1,5 mg/dl altında iken, KhGFH değeri <30 ml/dk altına düştüğünde negatif alactic BE gelişebilir.

Çalışmamızın önemli bazı kısıtlılıkları mevcuttur. İlki olgu veya analiz sayımızın çok kısıtlı olmasıdır. İkincisi ise çalışmamızda değerlendirilen analizlerin asid-baz denge bozukluklarını daha detaylı belirleyebilecek bazı laboratuvar değerlerinin kayıt altına alınamaması veya ölçülememesiydi (idrar pH, idrar anyon açığı gibi).

6. SONUÇ

Çalışmamızda negatif Alactic BE değerinin sepsis ilişkili hiperlaktatemi-asidemi gelişiminden sorumlu en önemli faktörlerden biri olan böbrek fonksiyonun belirlenmesinde ALBIOS çalışmasının yeniden analizinde [5] olduğu gibi yardımcı olabileceği görüldü. Çalışmamızda negatif alactic BE varlığı asidemiden inorganik asit birikiminin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. İnorganik asitlerin birikimi birincil olarak böbrek fonksiyonu ile ilişkili görülmektedir ve serum kreatinin $>1,5$ mg/dL veya KeGFH <30 ml/dk olduğunda belirgin hale gelmeye başlamaktadır. Sıfıra yakın alactic BE olanlarda ise sepsis ilişkili hiperlaktatemi esas olarak asidemiden sorumlu gibi görünmektedir. Pozitif alactic BE olanlarda ise eşlik eden bir metabolik alkaloz durumu söz konusu olabilir.

Sepsis ilişkili hiperlaktatemi-asidemi kliniğinde böbreğin rolü ve alactic BE'nin bu konudaki yerini değerlendirmek için daha iyi planlanmış, daha çok olgu içeren ve daha detaylı klinik veya deneysel çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Singer, M., et al., *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)*. Jama, 2016. **315**(8): p. 801-810.
2. Fleischmann, C., et al., *Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2016. **193**(3): p. 259-272.
3. Reinhart, K., et al., *Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution*. New England Journal of Medicine, 2017. **377**(5): p. 414-417.
4. Bakker, J., R. Postelnicu, and V. Mukherjee, *Lactate: where are we now?* Critical care clinics, 2020. **36**(1): p. 115-124.
5. Gattinoni, L., et al., *Understanding lactatemia in human sepsis. Potential impact for early management*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2019. **200**(5): p. 582-589.
6. Negi, S., et al. *Acute kidney injury: Epidemiology, outcomes, complications, and therapeutic strategies*. in *Seminars in dialysis*. 2018. Wiley Online Library.
7. Murugan, R., et al., *Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival*. Kidney international, 2010. **77**(6): p. 527-535.
8. Caironi, P., et al., *Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(15): p. 1412-1421.
9. Vincent, J.-L., et al., *Sepsis definitions: time for change*. Lancet (London, England), 2013. **381**(9868): p. 774.
10. Balk, R.A. and R.C. Bone, *The septic syndrome: definition and clinical implications*. Critical care clinics, 1989. **5**(1): p. 1-8.
11. 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.
12. Levy, M.M., et al., *2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference*. Intensive care medicine, 2003. **29**(4): p. 530-538.
13. Czura, C.J., *“Merinoff symposium 2010: sepsis”—speaking with one voice*. Molecular Medicine, 2011. **17**(1): p. 2-3.

14. Vincent, J.-L. and R. Moreno, *Clinical review: scoring systems in the critically ill*. Critical care, 2010. **14**(2): p. 1-9.
15. Angus, D.C. and T. Van der Poll, *Severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2013. **369**: p. 840-851.
16. Wiersinga, W.J., et al., *Host innate immune responses to sepsis*. Virulence, 2014. **5**(1): p. 36-44.
17. Hotchkiss, R.S., G. Monneret, and D. Payen, *Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy*. Nature Reviews Immunology, 2013. **13**(12): p. 862-874.
18. Deutschman, C.S. and K.J. Tracey, *Sepsis: current dogma and new perspectives*. Immunity, 2014. **40**(4): p. 463-475.
19. Singer, M., et al., *Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation*. The Lancet, 2004. **364**(9433): p. 545-548.
20. Kwan, A., et al., *Transcriptional instability during evolving sepsis may limit biomarker based risk stratification*. PLoS One, 2013. **8**(3): p. e60501.
21. Iskander, K.N., et al., *Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding*. Physiological reviews, 2013. **93**(3): p. 1247-1288.
22. 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.
23. Rhodes, A., et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016*. Intensive care medicine, 2017. **43**(3): p. 304-377.
24. Vincent, J.-L., et al., *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study*. Critical care medicine, 1998. **26**(11): p. 1793-1800.
25. Seymour, C.W., et al., *Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. Jama, 2016. **315**(8): p. 762-774.
26. Shankar-Hari, M., et al., *Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. Jama, 2016. **315**(8): p. 775-787.
27. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Critical care medicine, 1985. **13**(10): p. 818-829.

28. Vincent, J.-L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure*. 1996, Springer-Verlag.
29. Knaus, W.A., et al., *The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults*. Chest, 1991. **100**(6): p. 1619-1636.
30. Stephen, A.H., R.L. Montoya, and A.R. Aluisio, *Sepsis and Septic Shock in Low- and Middle-Income Countries*. Surgical infections, 2020. **21**(7): p. 571-578.
31. Andrews, B., et al., *Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial*. Jama, 2017. **318**(13): p. 1233-1240.
32. Rudd, K.E., et al., *Association of the quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment (qSOFA) score with excess hospital mortality in adults with suspected infection in low-and middle-income countries*. Jama, 2018. **319**(21): p. 2202-2211.
33. Adhikari, N.K., et al., *Critical care and the global burden of critical illness in adults*. The Lancet, 2010. **376**(9749): p. 1339-1346.
34. Martin, G.S., et al., *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(16): p. 1546-1554.
35. Walkey, A.J., T. Lagu, and P.K. Lindenauer, *Trends in sepsis and infection sources in the United States. A population-based study*. Annals of the American Thoracic Society, 2015. **12**(2): p. 216-220.
36. Playford, E., J. Craig, and J. Iredell, *Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences*. Journal of Hospital Infection, 2007. **65**(3): p. 204-211.
37. Daikos, G.L., et al., *Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo- β -lactamase on the outcome of patients with Klebsiella pneumoniae bloodstream infections*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2009. **53**(5): p. 1868-1873.
38. Baykara, N., et al., *Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study*. Critical Care, 2018. **22**(1): p. 1-14.
39. Cecconi, M., et al., *Sepsis and septic shock*. The Lancet, 2018. **392**(10141): p. 75-87.
40. Martin, G.S., D.M. Mannino, and M. Moss, *The effect of age on the development and outcome of adult sepsis*. Critical care medicine, 2006. **34**(1): p. 15-21.

41. Haas, L.E., et al., *Outcome of very old patients admitted to the ICU for sepsis: a systematic review*. European Geriatric Medicine, 2017. **8**(5-6): p. 446-453.
42. Hotchkiss, R.S., et al., *Sepsis and septic shock*. Nature reviews Disease primers, 2016. **2**(1): p. 1-21.
43. Park, H.K., et al., *Quick sequential organ failure assessment compared to systemic inflammatory response syndrome for predicting sepsis in emergency department*. Journal of critical care, 2017. **42**: p. 12-17.
44. Williams, J.M., et al., *Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction: insights from a prospective database of ED patients with infection*. Chest, 2017. **151**(3): p. 586-596.
45. Rowland, T., H. Hilliard, and G. Barlow, *Procalcitonin: potential role in diagnosis and management of sepsis*. Advances in clinical chemistry, 2015. **68**: p. 71-86.
46. 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.
47. 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.
48. Evans, L., et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021*. Intensive care medicine, 2021. **47**(11): p. 1181-1247.
49. 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.
50. De Backer, D. and T. Dorman, *Surviving sepsis guidelines: a continuous move toward better care of patients with sepsis*. Jama, 2017. **317**(8): p. 807-808.
51. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012*. Intensive care medicine, 2013. **39**(2): p. 165-228.
52. Angus, D.C., et al., *A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMiSe Investigators*. Intensive care medicine, 2015. **41**(9): p. 1549-1560.
53. Peake, S.L., et al., *Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock*. The New England journal of medicine, 2014. **371**(16): p. 1496-1506.

54. Mouncey, P.R., et al., *Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(14): p. 1301-1311.
55. Investigators, P., *A randomized trial of protocol-based care for early septic shock*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(18): p. 1683-1693.
56. Gordon, A.C., et al., *Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial*. Jama, 2016. **316**(5): p. 509-518.
57. De Backer, D., et al., *Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*. Critical care medicine, 2012. **40**(3): p. 725-730.
58. Kraut, J.A. and N.E. Madias, *Lactic acidosis*. New England Journal of Medicine, 2014. **371**(24): p. 2309-2319.
59. Casserly, B., et al., *Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database*. Critical care medicine, 2015. **43**(3): p. 567-573.
60. Seymour, C.W., et al., *Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis*. New England Journal of Medicine, 2017. **376**(23): p. 2235-2244.
61. Nelson, J.E., et al., *The symptom burden of chronic critical illness*. Critical care medicine, 2004. **32**(7): p. 1527-1534.
62. Thompson, K., B. Venkatesh, and S. Finfer, *Sepsis and septic shock: current approaches to management*. Internal medicine journal, 2019. **49**(2): p. 160-170.
63. van Hall, G., *Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise*. Acta physiologica, 2010. **199**(4): p. 499-508.
64. Kruse, O., N. Grunnet, and C. Barfod, *Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review*. Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine, 2011. **19**(1): p. 1-12.
65. Levy, B., *Lactate and shock state: the metabolic view*. Current opinion in critical care, 2006. **12**(4): p. 315-321.
66. Mazzeo, R., et al., *Disposal of blood [1-13C] lactate in humans during rest and exercise*. Journal of applied physiology, 1986. **60**(1): p. 232-241.
67. Hashimoto, T. and G.A. Brooks, *Mitochondrial lactate oxidation complex and an adaptive role for lactate production*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2008. **40**(3): p. 486-494.

68. Bundgaard, H., et al., *Endotoxemia stimulates skeletal muscle Na⁺-K⁺-ATPase and raises blood lactate under aerobic conditions in humans*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2003. **284**(3): p. H1028-H1034.
69. Alberti, K., *The biochemical consequences of hypoxia*. Journal of Clinical Pathology, 1977. **3**(1): p. 14-20.
70. Khosravani, H., et al., *Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill*. Critical Care, 2009. **13**(3): p. 1-5.
71. Vincent, J.-L. and D. De Backer, *Circulatory shock*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(18): p. 1726-1734.
72. Mizock, B.A. and J. Falk, *Lactic acidosis in critical illness*. Crit Care Med, 1992. **20**(1): p. 80-93.
73. Kraut, J.A. and N.E. Madias, *Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach*. Nature Reviews Nephrology, 2012. **8**(10): p. 589-601.
74. Mustafa, I. and X.M. Leverve, *Metabolic and hemodynamic effects of hypertonic solutions: sodium-lactate versus sodium chloride infusion in postoperative patients*. Shock, 2002. **18**(4): p. 306-310.
75. Madias, N.E., *Lactic acidosis*. Kidney international, 1986. **29**(3): p. 752-774.
76. Murphy, N.D., et al., *Liver and intestinal lactate metabolism in patients with acute hepatic failure undergoing liver transplantation*. Critical care medicine, 2001. **29**(11): p. 2111-2118.
77. Ince, C., *The microcirculation is the motor of sepsis*. Critical care, 2005. **9**(4): p. 1-7.
78. Gladden, L., *Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium*. The Journal of physiology, 2004. **558**(1): p. 5-30.
79. Levy, B., et al., *Increased aerobic glycolysis through β2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states*. Shock, 2008. **30**(4): p. 417-421.
80. 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**(12): p. 1795-1815.
81. Nichol, A., et al., *Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients*. Critical Care, 2011. **15**(5): p. 1-10.

82. Haas, S.A., et al., *Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients*. Intensive care medicine, 2016. **42**(2): p. 202-210.
83. Levraut, J., et al., *Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1998. **157**(4): p. 1021-1026.
84. Boekstegers, P., et al., *Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis*. Critical care medicine, 1994. **22**(4): p. 640-650.
85. Brealey, D., et al., *Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock*. The Lancet, 2002. **360**(9328): p. 219-223.
86. Stacpoole, P.W., N.V. Nagaraja, and A.D. Hutson, *Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug*. The Journal of Clinical Pharmacology, 2003. **43**(7): p. 683-691.
87. Ronco, J.J., et al., *Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate*. American Review of Respiratory Disease, 1993. **147**: p. 25-25.
88. Hayes, M.A., et al., *Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients*. New England Journal of Medicine, 1994. **330**(24): p. 1717-1722.
89. Cortés, D.O., F.S. Taccone, and J.-L. Vincent, *Short-acting β -blocker administration in patients with septic shock*. Jama, 2014. **311**(7): p. 735-736.
90. Revelly, J.-P., et al., *Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock*. Critical care medicine, 2005. **33**(10): p. 2235-2240.
91. Shapiro, N.I., et al., *Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection*. Annals of emergency medicine, 2005. **45**(5): p. 524-528.
92. Wacharasint, P., et al., *Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive*. Shock, 2012. **38**(1): p. 4-10.
93. Garcia-Alvarez, M., P. Marik, and R. Bellomo, *Sepsis-associated hyperlactatemia*. Critical care, 2014. **18**(5): p. 1-11.
94. Gibot, S., *On the origins of lactate during sepsis*. Critical Care, 2012. **16**(5): p. 1-2.
95. Vincent, J.-L., et al., *The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review*. Critical care, 2016. **20**(1): p. 1-14.

96. Vincent, J.-L., et al., *Serial lactate determinations during circulatory shock*. Critical care medicine, 1983. **11**(6): p. 449-451.
97. Kraut, J.A. and N.E. Madias, *Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management*. Nature Reviews Nephrology, 2010. **6**(5): p. 274-285.
98. Madshus, I.H., *Regulation of intracellular pH in eukaryotic cells*. Biochemical journal, 1988. **250**(1): p. 1.
99. Mitchell, J.H., K. Wildenthal, and R.L. Johnson Jr, *The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function*. Kidney international, 1972. **1**(5): p. 375-389.
100. Stewart, P.A., *Modern quantitative acid–base chemistry*. Canadian journal of physiology and pharmacology, 1983. **61**(12): p. 1444-1461.
101. Kraut, J.A. and G.T. Nagami, *The serum anion gap in the evaluation of acid-base disorders: what are its limitations and can its effectiveness be improved?* Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2013. **8**(11): p. 2018-2024.
102. Emmett, M. and R.G. Narins, *Clinical use of the anion gap*. Medicine, 1977. **56**(1): p. 38-54.
103. Kraut, J.A. and N.E. Madias, *Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine*. Clinical journal of the American Society of Nephrology, 2007. **2**(1): p. 162-174.
104. Goodkin, D.A., G.G. Krishna, and R.G. Narins, *The role of the anion gap in detecting and managing mixed metabolic acid-base disorders*. Clinics in endocrinology and metabolism, 1984. **13**(2): p. 333-349.
105. Berend, K., A.P. de Vries, and R.O. Gans, *Physiological approach to assessment of acid–base disturbances*. New England Journal of Medicine, 2014. **371**(15): p. 1434-1445.
106. Kraut, J.A. and I. Kurtz, *Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment*. American journal of kidney diseases, 2005. **45**(6): p. 978-993.
107. Gunnerson, K.J., et al., *Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients*. Critical care, 2006. **10**(1): p. 1-9.
108. Gabow, P.A., et al., *Diagnostic importance of an increased serum anion gap*. New England Journal of Medicine, 1980. **303**(15): p. 854-858.

109. Brill, S.A., et al., *Base deficit does not predict mortality when secondary to hyperchloremic acidosis*. Shock, 2002. **17**(6): p. 459-462.
110. Bellomo, R., et al., *Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults*. Jama, 2012. **308**(15): p. 1566-1572.
111. Myburgh, J.A. and M.G. Mythen, *Resuscitation fluids*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(13): p. 1243-1251.
112. Sabatini, S. and N.A. Kurtzman, *Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis*. Journal of the American Society of Nephrology, 2009. **20**(4): p. 692-695.
113. Gennari, F.J., *Intravenous fluid therapy: saline versus mixed electrolyte and organic anion solutions*. American journal of kidney diseases, 2013. **62**(1): p. 20-22.
114. Adrogue, H. and R. Tannen, *Ketoacidosis, hyperosmolar states, and lactic acidosis*. Fluids and electrolytes. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996: p. 643-74.
115. Kamel, K.S., M.S. Oh, and M.L. Halperin, *L-lactic acidosis: pathophysiology, classification, and causes; emphasis on biochemical and metabolic basis*. Kidney international, 2020. **97**(1): p. 75-88.
116. 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.
117. Tuhay, G., et al., *Severe hyperlactatemia with normal base excess: a quantitative analysis using conventional and Stewart approaches*. Critical Care, 2008. **12**(3): p. 1-7.
118. Fuller, B.M. and R.P. Dellinger, *Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill*. Current opinion in critical care, 2012. **18**(3): p. 267.
119. Iberti, T.J., et al., *Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactatemia in critically ill patients*. Critical care medicine, 1990. **18**(3): p. 275-277.
120. Lee, S., et al., *Lactic acidosis not hyperlactatemia as a predictor of inhospital mortality in septic emergency patients*. Emergency Medicine Journal, 2008. **25**(10): p. 659-665.
121. Agarwal, R. and P. Delanaye, *Glomerular filtration rate: when to measure and in which patients?* Nephrology Dialysis Transplantation, 2019. **34**(12): p. 2001-2007.

122. Macedo, E. and R.L. Mehta, *Measuring renal function in critically ill patients: tools and strategies for assessing glomerular filtration rate*. Current opinion in critical care, 2013. **19**(6): p. 560-566.
123. Stevens, L.A., et al., *Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(23): p. 2473-2483.
124. Perrone, R.D., N.E. Madias, and A.S. Levey, *Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts*. Clinical chemistry, 1992. **38**(10): p. 1933-1953.
125. Matsushita, K., et al., *Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate*. Jama, 2012. **307**(18): p. 1941-1951.
126. Bellasi, A., et al., *Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2011. **6**(4): p. 883-891.
127. de Brito-Ashurst, I., et al., *Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status*. Journal of the American Society of Nephrology, 2009. **20**(9): p. 2075-2084.
128. Peart, W., *The kidney as an endocrine organ*. 1977.
129. Raphael, K.L., *Metabolic acidosis in CKD: core curriculum 2019*. American Journal of Kidney Diseases, 2019. **74**(2): p. 263-275.
130. Jelliffe, R., *Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen*. American journal of nephrology, 2002. **22**(4): p. 320-324.
131. Delanaye, P., E. Cavalier, and H. Pottel, *Serum creatinine: not so simple!* Nephron, 2017. **136**(4): p. 302-308.
132. Schei, J., et al., *Residual associations of inflammatory markers with eGFR after accounting for measured GFR in a community-based cohort without CKD*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2016. **11**(2): p. 280-286.
133. Rule, A.D., et al., *Comparison of methods for determining renal function decline in early autosomal dominant polycystic kidney disease: the consortium of radiologic imaging studies of polycystic kidney disease cohort*. Journal of the American Society of Nephrology, 2006. **17**(3): p. 854-862.
134. Kellum, J.A. and J.R. Prowle, *Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting*. Nature Reviews Nephrology, 2018. **14**(4): p. 217-230.

135. Khwaja, A., *KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury*. Nephron Clinical Practice, 2012. **120**(4): p. c179-c184.
136. Zhou, J., et al., *A simple risk score for prediction of sepsis associated-acute kidney injury in critically ill patients*. Journal of nephrology, 2019. **32**(6): p. 947-956.
137. Ware, L.B., A.C. Johnson, and R.A. Zager, *Renal cortical albumin gene induction and urinary albumin excretion in response to acute kidney injury*. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2011. **300**(3): p. F628-F638.
138. Maillard, N., et al., *Creatinine-based GFR predicting equations in renal transplantation: reassessing the tubular secretion effect*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2010. **25**(9): p. 3076-3082.
139. Endre, Z.H., J.W. Pickering, and R.J. Walker, *Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI)*. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2011. **301**(4): p. F697-F707.
140. Paige, N.M. and G.T. Nagami. *The top 10 things nephrologists wish every primary care physician knew*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2009. Elsevier.
141. Bragadottir, G., B. Redfors, and S.-E. Ricksten, *Assessing glomerular filtration rate (GFR) in critically ill patients with acute kidney injury-true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations*. Critical care, 2013. **17**(3): p. 1-11.
142. Bairy, M., *Using kinetic eGFR for drug dosing in AKI: concordance between kinetic eGFR, Cockcroft-Gault estimated creatinine clearance, and MDRD eGFR for drug dosing categories in a pilot study cohort*. Nephron, 2020. **144**(6): p. 299-303.
143. Uchino, S., et al., *Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study*. Jama, 2005. **294**(7): p. 813-818.
144. Chen, S., *Kinetic glomerular filtration rate equation can accommodate a changing body volume: derivation and usage of the formula*. Mathematical biosciences, 2018. **306**: p. 97-106.
145. Chen, S., *Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely*. Journal of the American Society of Nephrology, 2013. **24**(6): p. 877-888.
146. Pelletier, K., et al., *Estimating glomerular filtration rate in patients with acute kidney injury: a prospective multicenter study of diagnostic accuracy*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2020. **35**(11): p. 1886-1893.

147. Chen, S. and R. Chiaramonte, *Estimating creatinine clearance in the nonsteady state: the determination and role of the true average creatinine concentration*. Kidney medicine, 2019. **1**(4): p. 207-216.
148. Dewitte, A., et al., *Kinetic eGFR and novel AKI biomarkers to predict renal recovery*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2015. **10**(11): p. 1900-1910.
149. O'Sullivan, E.D. and A. Doyle, *The clinical utility of kinetic glomerular filtration rate*. Clinical kidney journal, 2017. **10**(2): p. 202-208.
150. de Oliveira Marques, F., et al., *Kinetic estimated glomerular filtration rate in critically ill patients: beyond the acute kidney injury severity classification system*. Critical Care, 2017. **21**(1): p. 1-10.
151. Kwong, Y.D., et al., *The value of kinetic glomerular filtration rate estimation on medication dosing in acute kidney injury*. PloS one, 2019. **14**(11): p. e0225601.
152. Poston, J.T. and J.L. Koyner, *Sepsis associated acute kidney injury*. Bmj, 2019. **364**.
153. Yegenaga, I., et al., *Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study*. American journal of kidney diseases, 2004. **43**(5): p. 817-824.
154. De Geus, H.R., et al., *Plasma NGAL similarly predicts acute kidney injury in sepsis and nonsepsis*. Biomarkers in medicine, 2013. **7**(3): p. 415-421.
155. Bagshaw, S.M., et al., *A prospective evaluation of urine microscopy in septic and non-septic acute kidney injury*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2012. **27**(2): p. 582-588.
156. Yunos, N.a.M., et al., *The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care*. Critical care medicine, 2011. **39**(11): p. 2419-2424.
157. Raghunathan, K., et al., *Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis*. Critical care medicine, 2014. **42**(7): p. 1585-1591.
158. Semler, M.W., et al., *Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults*. New England Journal of Medicine, 2018. **378**(9): p. 829-839.
159. Drury, D., J. Henry, and J. Goodman, *The effects of continuous pressure breathing on kidney function*. The Journal of clinical investigation, 1947. **26**(5): p. 945-951.