



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS

CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

SOLUNUMSAL YOĞUN BAKIM KLİNİĞİ

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN HASTALARDA
ANORMAL KLOR SEVİYELERİNİN YOĞUN BAKIM
TAKİP SONUÇLARINA ETKİSİ**

Dr. Sercan Dadaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS

CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

SOLUNUMSAL YOĞUN BAKIM KLİNİĞİ

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN HASTALARDA
ANORMAL KLOR SEVİYELERİNİN YOĞUN BAKIM
TAKİP SONUÇLARINA ETKİSİ**

Dr. Sercan Dadaş

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlem Yazıcıoğlu Moçin

Tez Danışman Yardımcısı: Dr. Eylem Acartürk Tunçay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince başhekimimiz olmasına rağmen sadece başhekimlik görevini yapmakla kalmayıp gerek göğüs hastalıkları ve yoğun bakım eğitimi,gerekse akademik gelişim anlamında desteklerini sürekli yanımda hissettiğim tezimin oluşmasında ve istatistiğinde desteklerini esirgemeyen sayın başhekimimiz Doç.Dr. Zuhâl Karakurt'a;

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen her zaman anlayış ve desteğini gördüğüm Doç.Dr. Özlem Yazıcıoğlu Moçin'e, eğitim sürem boyunca birlikte çalıştığım bilgi ve birikimlerinden faydalandığım değerli eğitim görevlisi hocalarım Doç.Dr.Sibel Arınç, Dr.Sibel Boğa, Dr.Hatice Türker, Doç.Dr.Nalan Adıgüzel, Doç.Dr.Gökay Güngör, Doç.Dr.Tülin Kuyucu, Doç.Dr.İsmet Bulut, Doç.Dr.İpek Özmen, Doç.Dr.Selami Volkan Baysungur ve diğer eğitim görevlisi hocalarıma

Tez çalışmamı birlikte yürüttüğüm bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Uz.Dr.Eylem Acartürk Tunçay'a ,göğüs hastalıkları ihtisasım boyunca birlikte çalıştığım Uz.Dr.Eliz Oyman, Uz.Dr.Feride Yaman,Uz.Dr.Murat Kavas, Doç.Dr.Nagihan Durmuş Koçak, Uz.Dr.Özlem Soğukpınar, Uz.Dr.Baran Gündoğuş, Uz.Dr. Esra Usta Bülbül, Dr.Olga Akkan, Dr.Ufuk Gezen, Doç.Dr.Aylin Babalık, Doç.Dr.Huriye Berk Takır, Doç.Dr.Selahattin Öztaş, Doç.Dr.Tekin Yıldız, Doç.Dr.Sinem Güngör, Doç.Dr.Emine Aksoy ve diğer uzman hekimlerime

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarım hemşire ve hastane personeline

Süreyyapaşadaki en büyük kazanımım olan gerek çalışma dönemimde gerekse sosyal hayatımda desteklerini hep yanımda hissettiğim arkadaşlarım Uz.Dr.Merve Hörmet İğde, Dr.Hasibe Çiğdem Topuz, Uz.Dr.Erman Gıdık'a

Bugünlere gelmemde en büyük destekçim aileme ve hayat arkadaşım Dr.Yasemin Çoban'a sonsuz teşekkürler.

Dr. Sercan DADAŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SIVI ELEKTROLİT VE ASİT BAZ DENGESİ	3
2.1.1. Vücut Sıvılarının Dağılımı	3
2.1.2. Su Dengesi	4
2.1.3. Su ve Sodyumun Hücresel Fizyolojisi.....	4
2.1.4. Dehidratasyon ve Hipovolemi	6
2.1.5. Asit -Baz Dengesi	7
2.2. VÜCUT SIVILARINDA KLOR DENGESİ	8
2.2.1. Hipokloremi Nedenleri	9
2.2.2. Hiperkloremi Nedenleri	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	11
3.1. ÇALIŞMA KURGUSU.....	11
3.2. ÇALIŞMA DÖNEMİ	11
3.3. TANIMLAR.....	11
3.4. HASTALAR.....	12
3.4.1. Dahil Olma Kriterleri.....	12
3.4.2. Hariç Tutulma Kriterleri	12
3.4.3. Serum Klor Düzeylerine Göre Hastaların Gruplandırılması	13
3.5. KAYIT EDİLEN VERİLER	13
3.6. LABORATUAR.....	13
3.7. ÇALIŞMADA KULLANILACAK İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	14
3.8. ETİK KURUL ONAYI	14
4. BULGULAR.....	15

5. TARTIŞMA	20
6. SONUÇ	23
7. KAYNAKLAR	24

KISALTMALAR

AAÖ	: Akut Akciğer Ödemi
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ADH	: Anti Diüretik Hormon
ANF	: Atrial Natriüretik Faktör
APACHE	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	: Erişkinin Sıkıntılı Solunum Sendromu
ASY	: Akut Solunum Yetmezliği
CRP	: C-Reaktif Protein
CVP	: Santral Venöz Basınç
ÇAG	: Çeyrekler Arası Genişlik
ÇAO	: Çeyrekler Arası Oran
DM	: Diabetes Mellitus
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
ICU	: İntensive Care Unit
İAH	: İntersitisyel Akciğer Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MPV	: Mean Platelet Volume
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
OR	: Odds Ratio
PCWP	: Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı
RDW	: Red Cell Distribution Width
ROC	: Reciever Operator Characteristics Curve
SPSS	: Statistical Package For Social Sciences
SS	: Standart Sapma
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Akış şeması	12
Şekil 2: Mortalite için cut-off değeri, NLO: 7.30	17
Şekil 3: CRP'nin mortalite cut-off değeri: 55.1 mg/dl	18

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hipokloremi nedenleri	10
Tablo 2: Hiperkloremi nedenleri	10
Tablo 3: Yaşa ve cinsiyete göre serum klorür (Cl ⁻) referans aralıkları ve panik değerleri	13
Tablo 4: Mortaliteye göre klor seviyelerinin karşılaştırılması	15
Tablo 5: Serum klor seviyelerine göre gruplanan hastaların YBÜ'ne yatış tanıları ve ek hastalıkları	16
Tablo 6: YBÜ yatışta ilk klor seviyeleri, YBÜ yatış günü, yaş, CRP, lökosit ve NLO karşılaştırılması	16
Tablo 7: YBÜ taburculuk klor seviyeleri, YBÜ yatış günü, yaş, CRP, lökosit ve NLO karşılaştırılması	17
Tablo 8: YBÜ de mortalite risk prediktörleri	19

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hastane ve yoğun bakıma yatan hastalarda serum klor düzeyi anormallikleri sık gözlenmektedir. Hipokloremi ve hiperkloremi sık karşılaşılmakla birlikte yoğun bakım hastaları ile ilgili veriler sınırlıdır. Çalışmamızda, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) klor seviyeleri normal aralıkta olmayan hastalarda YBÜ kalış gün ve mortalitelerinin daha kötü olup olmadığı araştırıldı.

Yöntem: Geriye dönük gözlemsel kesitsel çalışma yoğun bakım eğitim kliniğinde 2016-2017 yılları arasında yatan hastalarda yapıldı. Çalışmaya hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden düzey 2 ve düzey 3 YBÜ'ne yatan, yatışının ilk ve son günü serum klor düzeyi bakılan hastalar alındı. Serum klor düzeyi YBÜ giriş ve çıkış değerleri düşük (97mmol/L ve altı), normal (98-106 mmol/L) ve yüksek (107 mmol/L ve üstü) olarak üçlü gruplanırken aynı zamanda normal aralık ve anormal aralık (düşük ve yüksek) olarak ikili grup yapıldı. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), ek hastalık, hemogram ve biyokimya değerleri, yatış tanıları ve günleri, YBÜ mortaliteleri HBYS'den otomatik olarak alındı. C-reaktif protein (CRP) ve nötrofil lenfosit oranı (NLO) inflamatuvar belirteç olarak hesaplandı, mortalitede cut-off değerleri hesaplandı. Klor grupları, yatış tanıları ve inflamatuvar belirteçler ile oluşturulan lojistik regresyon modelinde ybü mortalitesi olan hastalar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma döneminde YBÜ'ne yatan toplam 2663 hastada, YBÜ'ne girişte ve çıkışta klor seviyesi bakılan 1975 (erkek, %61.5) hasta çalışmaya alındı. Klor düzeyleri düşük, normal ve yüksek değerlerde olan hasta oranları sırasıyla %51.8, %32.5 ve %15.6 idi; YBÜ kalış günü ortanca değeri sırasıyla 5 (3-8), 4 (2-7) ve 5 (2-9) gün ($p=0.014$) idi. YBÜ'de mortalite %20.7 ($n=408$) hastada gözlemlendi. Yüksek klor değeri olan hastalarda mortalite oranı yaşayanlara göre anlamlı yüksek (%32.1, %11.4, $p<0.001$) iken ,düşük yada yüksek klor düzeylerinde de mortalite anlamlı yüksek (%76.5, %65.2, $p<0.001$) idi. ROC (reciever operator characteristics curve) eğrisi altında kalan alandan mortalite cut-off değerleri CRP için 55,1 mg/dl, NLO için 7.30 olarak hesaplandı. YBÜ'de yöntemde belirtilen mortalite belirteçleri lojistik regresyon risk analizinde klor değerlerinin düşük yada yüksek olmasının mortaliteyi 1.36 kat arttırdığı (CI %95 1.03-1.82, $p=0.033$) bununla birlikte akut

böbrek yetmezliğinin 3.21, ARDS'nin 4.32, YBÜ giriş NLO değeri 7.30 ise 4.09, CRP 55.1mg/dl ise 7.20 kat mortaliteyi arttırdığı bulundu.

Sonuç: YBÜ'e kabulde serum klor düzeyi normal aralıkta olmayan hastalarda YBÜ kalış gün ve mortalitelerinin daha kötü olduğunu söyleyebiliriz.Yoğun bakım günlük pratiğinde klor bu nedenlerle takip edilmesi ve hatırlanması gereken bir elektrolittir.

Anahtar Kelimeler: İltihap, Ölüm (Oranı), Su Elektrolit Dengesizliği, Yoğun Bakım Üniteleri.

SUMMARY

Aim: Serum chlorine level abnormalities are frequently observed in hospital and intensive care unit (ICU) patients. Hypochloremia and hyperchloremia are common, but data on intensive care patients are limited. In this study, it was investigated whether the days of stay and mortality were worse in patients who did not have normal chlorine levels in ICU.

Methods: The retrospective observational cross-sectional study was performed in patients admitted to intensive care training clinic between 2016-2017. Serum chlorine level at time of ICU admission and discharge were grouped into three as low values (97 mmol/L and below), normal (98-106 mmol/L) and high (107 mmol/L and above) and also grouped into two according to the normal range and abnormal range.

Results: Patients who died in the ICU had significantly low or high chlorine levels than the survivors (76.5 vs 65.2). The rate of patients with high chlorine values were significantly higher in the non-survival group compared to the survivors (32.1% vs 11.4%, $p < 0.001$). Low or high chlorine value showed a 1.36-fold, acute kidney failure showed 3.21-fold increase in mortality according to logistic regression risk analysis (CI 95% 1.03-1.82, $p = 0.033$). Besides, NLO value of 7.30 at time of ICU admission increased mortality 4.09 fold and CRP value of 55.1 mg/dl increased mortality 7.20 fold.

Conclusion: As conclusion we can assume that the length of ICU stay and the mortality rates are worse in patients in whom serum chlorine is not in the normal range. Therefore in daily ICU practice chlorine is a crucial electrolyte that needs to be remembered and followed up by clinicians.

Keywords: Inflammation, Mortality, Water Electrolyte Imbalance, Intensive Care Units.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klor, primer hücre dışı anyondur. Hücre tiplerine göre farklı olmakla birlikte, hücre içi konsantrasyonu azdır [1]. Hastane ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda serum klor düzeyi anormallikleri sık gözlenmektedir [2]. Anormal klor seviyeleri hasta YBÜ'ne başvurmadan önce veya YBÜ yatışı sırasında birçok etyolojik nedene sekonder olarak ortaya çıkar. Bu elektrolit bozuklukları mevcut hastalığa bağlı olabileceği gibi tedaviye bağlı da gelişebilir. Bazı çalışmalarda diskloremiye bağlı ciddi yan etkiler raporlanmış, hayvan modellerinde hiperkloremik asidoza bağlı inflamatuvar belirteçlerde artma, ortalama arter basıncında azalma görülmüştür. Ayrıca hayvan deneylerinde artmış klor konsantrasyonuna bağlı renal vazokonstriksiyon, renal kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında azalma olduğu görülmüştür [3, 4, 5]. Böylece hem hipokloremide hem de hiperkloremide klinik kötüleşme, ölüm, akut böbrek hasarı gelişmektedir.

Günlük pratikte hiperkloremi akut böbrek hasarından ölüme kadar uzanan farklı kliniklerle kendini gösterebilir. YBÜ'de takip edilen hastalarda gelişen hipokloremi tablosu da hiperkloremi ile benzer sonuçlara neden olur. Klorun yüksek konsantrasyonu, hiperkloremik metabolik asidozun gelişmesine neden olur iken düşük konsantrasyonu metabolik alkalozu neden olur. YBÜ'de takip edilen kritik hastalarda klor konsantrasyonundaki dengesizlikler asit baz dengesini önemli ölçüde etkiler. Günlük pratikte hipokloremi ve hiperkloremi sık karşılaşılmakla birlikte yoğun bakım hastaları üzerine etkisi ile ilgili veri sınırlıdır [6, 7]. Çalışmamızda YBÜ'de klor seviyeleri anormal olan hastaların yoğun bakım kalış süresi mortalite gibi sonuçlarını incelemek ve inflamatuvar belirteçlerle olan ilişkisini araştırmak istedik.

Birincil amaç; anormal klor seviyesi olan hastalarda yoğun bakım mortalitesi ve kalış gününü değerlendirmek, anormal klor seviyesinin YBÜ takip sonuçlarına olan etkisini gösterebilmek.

İkincil amaç; anormal klor seviyesi ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi inceleyerek kritik hastalardaki kötüleşmeyi gösterebilecek inflamatuvar belirteçlerin (C-reaktif protein, nötrofil lenfosit oranı) ve plasma klor seviyesinin cut-off değerini saptayabilmek.

Çalışmanın önemi: Çalışma sonuçlarımızın yoğun bakımda kritik hasta takibinde klorun önemini vurgulayarak,yoğun bakım hasta takibi ve başarısı için yol gösterici olabileceği kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SIVI ELEKTROLİT VE ASİT BAZ DENGESİ

Normal fizyolojik durumlar altında elektrolitler ve vücut sıvıları kusursuz bir denge içinde korunmaktadır. Sıvı ve elektrolit dengesinde oluşabilecek en küçük değişiklik ve sapmalar ölümle sonuçlanabilecek önemli bozukluk ve hastalıklara neden olabilir. Özellikle kritik hastaların takip ve tedavilerinin yapıldığı yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) sepsis, septik şok, travmaya bağlı hipovolemik şok gibi durumlara bağlı olarak fazla miktarda sıvı tedavisi verilir ve ayrıca kullanılan yoğun ilaç tedavisine bağlı olarak sıvı ve elektrolit dengesizlikleri sık görülür [8, 9, 10].

2.1.1. Vücut Sıvılarının Dağılımı

İnsanlarda total vücut sıvısı vücut ağırlığının yaklaşık %50-60'ı kadardır ayrıca yaş ve cinsiyete göre değişim göstermektedir. Total vücut sıvısının 2/3'ü intrasellüler alanda bulunmaktayken, 1/3'ü ekstrasellüler alandadır.

Ekstrasellüler kompartman ise intersitisyel ve intravasküler alanlar olmak üzere ikiye ayrılır. İntrasellüler ve ekstrasellüler sıvılar arasında elektrolit dağılımı ve içeriği açısından belirgin farklılıklar vardır. Sodyum (Na^+) ve klor (Cl^-) majör ekstrasellüler iyonlardır ve potasyum da (K^+) intrasellüler alanın asıl iyonudur. İntrasellüler ve ekstrasellüler alanda sıvı dengesive değişimi ozmoz yoluyla olurken, ekstrasellüler alanın iki komponenti (intersitisyel ve intravasküler alanlar) arasında suyun nasıl hareket edeceği protein konsantrasyon farkı ile ayarlanır. Organ perfüzyonu için kritik öneme sahip olan intravasküler sıvı dağılımı hızla değerlendirilmeli ve en ufak bir eksiklikte ivedilikle yerine koyulmalıdır. Gecikme durumunda son derece ölümcül olan doku iskemisi, çoklu ve/veya tekli organ yetmezlikleri gözlenir [11, 12].

Total vücut sıvısı ise invazif ve non-invazif olmak üzere birçok yöntemle değerlendirilir. Kan basıncı ölçümü, dakika nabız sayısı, 24 saatlik idrar çıkışı, kardiyak output, santral venöz basınç (CVP) ve pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP), serum laktat düzeyi, kan pH değeri, hematokrit, gastro-, intestinal mukozal pH değeri gibi ölçümler daha çok intravasküler sıvıya ilişkin bilgi verir. Bu tetkik ve ölçümlerin yanı sıra fizik muayenede vücut ağırlığı, sıvı dengesi kayıtları, deri turgoru,

mukozaların durumu,intrasellüler ile intersitisyel sıvının değerlendirilmesinde yardımcı olur [12]. İntrasellüler ile intersitisyel sıvının değerlendirilmesinde serum sodyumu,kan üre azotunun/ kreatinine oranı,ıdrar Na^+ miktarı,ıdrar osmolalitesi önemli rol oynar.Ayrıca akciğer grafisi çekilerek pulmoner vasküler yatak ve akciğer intersitisyel kompartman hakkında klinisyenlere bilgi verebilir.Tüm muayene,ölçüm parametreleri ve görüntüleme tetkiklerine rağmen özellikle kritik hastalarda total vücut suyu doğru değerlendirilemeyebilir.Bunun için son zamanlarda ön plana çıkan fonksiyonel hemodinamik monitorizasyon parametreleri;invazif arter basınç trasesi dalgalanması,verilen sıvılarla birlikte arter basıncı,CVP,PCWP,nabız dakika sayısı yanıtının gözlenmesi ve bacakların 45° eleve edilerek hemodinamik yanıtın takip edilmesi yer alır.

2.1.2. Su Dengesi

Herhangi bir nedenle ortaya çıkan su kayıpları serum sodyum ve ozmolalitesinde artışa yol açar.Su kaybı ile birlikte susama hissi ve antidiüretik hormon salınımı uyarılır.Normal şartlar altında vücutta su tutulumu artar,beklenildiği gibi su atılımı azalır ve su dengesi korunmuş olur.Bu mekanizmanın işleyebilmesi için hastanın uyanık olması, oral alımının olması gerekir.Oral alımı yetersiz olan kritik hastalarda, sıvı elektrolit dengesini korumak için yapılan idame sıvı tedavisinde hastanın alacağı sıvı ve kayıpları hesaplanırken idrarla çıkardığı sıvının yanısıra; terleme ile 500 ml, solunum sistemi ile 400 ml, gaita ile 200ml kaybedilen insensible kayıplar göz önünde bulundurulmalıdır.Ayrıca kritik hastalarda sıklıkla görülen ateş,aşırı terleme,yanıklar, takipne,cerrahi drenaj,poliüri,gasro-intestinal sistem kayıpları gibi durumların varlığında su alımı veya replasmanının kayıp oranında artırılması gerekirken,böbrek yetmezliği,dekompanse kalp yetmezliği gibi durumlarda aksine sıvı alımı kısıtlanmalıdır [13].

2.1.3. Su ve Sodyumun Hücresel Fizyolojisi

Ekstrasellüler osmolaritenin yaklaşık %94'ünü sodyum ve onunla ilgili bikarbonat ve klorür gibi anyonlar sağlarken üre ve glikozda toplam osmolariteye %3-5 gibi bir oranda katkıda bulunur.Serum sodyum konsantrasyonu normal olarak ortalama 142 mEq/l'te iken osmolarite ortalama 300mOsm/l'tir.Bu denge son derece

hassas bir şekilde ve çok dar sınırlarda korunmaktadır.Bu yüzden sodyum iyon konsantrasyonu ve osmolaritenin kontrolü,sıvının ekstrasellüler veya intrasellüler kompartmandaki dağılımının belirlenmesi açısından önemlidir.

Su ve sodyum hücresel fizyolojide önemli rol oynar ve solüt-su oranı hesaplanarak serum osmolalitesi değerlendirilir.

Serum osmolalitesi (mOsm/KgH₂O): $2 [Na^+] + Glukoz / 18 + BUN / 2,8$

275 ile 290 mOsm/Kg arası olan normal serum osmolalitesini koruyan ve düzenleyen solüt ve sıvı dengesini ayarlayan böbreklerdir.Ayrıca serum osmolalitesini düzenleyen primer hormon arginin vazopressindir; bu hormon anti diüretik hormon (ADH) olarak da bilinir.Osmoreseptörler ADH salınımını düzenler.

Ekstrasellüler sıvının NaCl içeriğinde oluşan değişimler,ekstrasellüler sıvı hacminde değişikliklere neden olur.ADH ve susama mekanizmaları devrede olduğu zaman, ekstrasellüler sıvıdaki NaCl miktarında oluşan bir değişim,ekstrasellüler su miktarında değişim yapılarak karşılanır.Diğer bir deyişle,osmolarite ve sodyum konsantrasyonunun sabitliğinin korunması sağlanmış olur.

Anjiotensin II ve aldosteron böbrek tübüllerinde sodyum reabsorbsuyonunda rol oynar.Sodyum alımının az veya çok olmasına göre bu hormonların yapımını azaltılarak veya artırılarak sodyum konsantrasyonunun korunması sağlanır. Aldosteron hormonu özellikle böbrek toplayıcı kanallarından sodyumun geri emilimini artırır.ADH salgılanması böbreklerden suyun geri emilmesini sağlayarak kanın osmotik basıncını düzenler.Ekstrasellüler sıvıların osmotik basıncı, hormonun sentez ve salınımında en önemli uyarandır.

Hiponatremi veya hipernatremiye bağlı belirgin sıvı geçişleri ve serum osmolalitesindeki değişiklikler,santral sinir sisteminde hücre hasarına hatta hücre ölümüne neden olur.Vücudun bu durumda verdiği kompensatuar cevabın asıl amacı hücre içi hacmi korumaya yöneliktir.Hücre dışında hiponatremi,hücre içinde de hipernatremi olduğunda potasyum,sodyum,klor ve suyun hücre içine hızlı geçişi olur. Yavaş adaptasyon fazı 48-72 saat sonra devreye girer.Normosellüler hacmi idame ettirebilmek için,organik osmolitler özellikle aminoasitler geçiş yapar.Santral sinir sistemi hasarı sadece su dengesinin bozulması sonucu olmaz,aşırı agresif sıvı ve sodyum replasmanına bağlı iatrojenik olarak da gözlenebilir [14].

Kan basıncında bir artış olduğu zaman atrial natriüretik faktör (ANF) kalbin sağ ve sol atriumundan salgınır. ANF, renin ve aldosteron salgılamasını inhibe eder. Aldosteron ile uyarılan geri emilimin azalması ile sodyumun böbrekler yoluyla kaybı arttırılır. Su sodyumu takip ettiğinden kan basıncı normal değerlere ulaşacak şekilde vücuttan su kaybı olur ve kan basıncı normale dönmüş olur.

2.1.4. Dehidratasyon ve Hipovolemi

Dehidratasyon hipernatremiye yol açan saf su kayıplarında; hipovolemi ise sodyum ve suyun birlikte eksildiği durumlarda ve daha sıklıkla hiponatremik hastaları ifade etmeye yarar. Normal şartlar altında glikoz ve ürenin serum osmolalitesine katkısı çok az olduğundan, osmolalitenin esas belirleyicisi serum sodyum değeridir. Sağlıklı bireylerde efektif serum osmolalitesi serum sodyumunun iki katı olarak hesaplanır. Ancak tek başına sodyum ölçümleri, vücut su ve sodyumu hakkında klinisyelere bir şey ifade etmeyebilir. Bilindiği gibi hiponatremi ve/veya hipernatremi hasta klinik olarak hipovolemik, övolemik ve hipervolemik olduğu durumlarda oluşabilir. Bu durumda hastanın fizik muayene ve anamnez ile hastanın hacim kaybı veya fazlalığı olup olmadığı aydınlatılmalıdır.

Hipotansiyon ve oligürisi olan doku perfüzyonu bozulmuş kritik hastada başlangıçta 500-1000 ml kristaloid (izotonik, ringerlaktat) ya da 300-500 ml kolloid 30 dakikada verilir. İlk 6 saat içinde santral venöz basıncı 8-12 mmHg (entübe mekanik ventilatöre bağlı veya batin içi basıncı yüksek hastada 12-15 mmHg) oluncaya kadar sıvı replasmanına devam edilmelidir. Saatlik idrar çıkışı 0,5 mL/kg ve üzerinde olmalıdır. Şoka bağlı oligürisi olan hastalarda elektrolit değerleri başlangıçta bilinmiyorsa, idrar miktarı artmaya başlayıncaya kadar potasyumlu sıvılarla replasmandan kaçınılmalıdır. Günlük pratikte sıklıkla %0,9 NaCl solüsyonu tercih edilir. Ancak hafif hiperosmolar olması nedeniyle hiperkloremiye yol açma potansiyeli vardır. Klinik pratikte ikinci bir seçenek ise serum fizyolojik sıvısına göre (%0,9 NaCl) daha fizyolojik bir sıvı olan ringer laktattır [15, 16]. İçerdiği laktat HCO_3^- 'e dönüşerek metabolik asidozu azaltır.

Kolloid solüsyonlar (human albümin, taze donmuş serum, tam kan, dekstran, hidroksi-etil starch, jelatin çözeltileri) içerdikleri büyük moleküllü maddelerin neden

olduğu onkotik basınç artışı ile daha fazla sıvının damar yatağı içine çekilmesini sağlar.

2.1.5. Asit -Baz Dengesi

Organizmada sürekli olarak karbonik asit ve metabolik asit ortaya çıkar.Vücutta yaklaşık olarak günde 70 mmol hidrojen iyonu oluşturulur ve böbrekler yoluyla buna eşit net bir asit sekresyonu ile asit baz dengesi korunur [17]. Ayrıca diyare ve idrarla bikarbonat kaybı sonucunda yine hidrojen iyon artışı meydana gelir.Hidrojen iyon kaybı ise kusma veya idrarla atılması ile gerçekleşir.Vücutta homeostazisin sağlanması için hidrojen iyonlarının üretimi ve vücuttan atılımı için çeşitli mekanizmalar devreye girerek hidrojen iyon konsantrasyonunun belli sınırlar içerisinde ve dengede tutulması sağlanır.Hücre içi ve dışı sıvılardaki hidrojen iyon konsantrasyonu pH olarak ifade edilir.

$$\text{pH} = \text{Log } 10^{-1/[\text{H}^+]} = -\text{Log } [\text{H}^+] = \text{pH} = 7,4$$

Sıvılarda pH değerinin düşük olması hidrojen iyon konsantrasyonunun yüksek olduğunu,pH değerinin yüksek olması ise hidrojen iyon konsantrasyonunun düşük olduğunu gösterir.Asit baz dengesinin düzenlenmesi hidrojen iyon konsantrasyonunun düzenlenmesidir.Vücutta hem hücre içi hem de hücre dışında hidrojen iyon konsantrasyonunun belirli sınırla içerisinde tutulabilmesi için asit-baz tampon sistemleri bulunmaktadır.

Tamponlama, hidrojen iyon konsantrasyonunun hücre içi proteinler ve bikarbonat gibi anyonlarla geri dönüşümlü bir şekilde birleşerek oluşan minimal değişikliklerdir.Esas hücre dışı tamponlama sistemi CO₂-HCO₃ sistemi ve hücre içinde ise proteinler ve fosfatlardır.Böylece optimal koşullarda kan pH'nın 7,35-7,45 değerleri arasında tutulması mümkün olur.

Hidrojen iyonları, protein yapısındaki enzimlere bağlanarak enzimlerin etkili oldukları maddelere bağlanma hızını değiştirirler.Ayrıca proteinlerdeki hidroksil gruplarına bağlanma sonucunda enzim fonksiyonları ve dolayısıyla hücre fonksiyonları etkilenir.Homeostazın sağlanması hücre fonksiyonlarına bağlıdır ve hücre fonksiyonlarının yürütülebilmesi de enzimlere bağlıdır.Enzimlerin çalışması ancak uygun pH değerinde mümkündür.Hücre metabolizması sonucunda laktik asit,yağ asidi,karbonik asit, fosforik asit ve ketonlar ortaya çıkarlar.Vücutta bulunan

tampon sistemleri kuvvetli asitleri veya bazları zayıf olanlarına çevirerek pH'daki değişiklikleri önlerler.

Metabolik Asidoz: Metabolik asidoz, uçucu olmayan asit artışı ile oluşurken solunumsal asidoz kandaki CO₂'in uzaklaştırılamaması sonucu oluşur. Hafif metabolik asidoz yaşlılarda kemik kalsiyumunun mobilizasyonunu, proteolizi şiddetlendirir. Metabolik asidoz nedenleri diabetes mellitusu bağlı ortaya çıkan endojen asitlerin oluşması, diyare, böbreklerden asit sekresyonunun azalmasıdır.

Solunumsal Asidoz: En önemli sebebi alveolar hipoventilasyon, solunum faaliyetlerinde azalma veya CO₂ solunması, hava yollarının obstrüksiyonudur. Böbrekler tarafından kompanse edilir.

Solunumsal Alkaloz: Karaciğer yetersizliği, yetersiz oksijenlenme gibi sebeplerle ortaya çıkar ve böbreklerin devreye girmesiyle düzelir.

Metabolik Alkaloz: Vücut sıvılarında aşırı H⁺ kaybı ile kusma sonucu veya aldosteron fazlalığı sonucu oluşabilir. Solunumsal faaliyet ile düzeltilerek normal değerlere getirilir.

Kan serum pH'ı düzenleyen üç bağımsız değişkeni ortaya koyar; karbondioksit, relatif elektrolit konsantrasyonları ve zayıf asit konsantrasyonları. Buna rağmen günlük pratikte klinisyenlerin asit baz dengesi için göz önünde bulundurmaları gereken en önemli kural hastanın klinik durumunun değerlendirilmesidir.

2.2. VÜCUT SIVILARINDA KLOR DENGESİ

Vücutta hücre dışı sıvıda 98-107 mMol/L değerinde en fazla bulunan anyon klordur. Bunun yanında hücre içinde 10 mMol/L konsantrasyonunda bulunur. Klor serum membranlarından kolayca difüzyona uğrar ve taşınması sodyum iyonu ile yakından ilişkilidir. Sodyum geri emildiği zaman klor pasif bir şekilde onu takip eder.

Vücutta sıvı kompartımanları arasında osmotik basınç farklılıklarının düzenlenmesinde ve pH dengesinde önemlidir. Mide mukozasında hidrojen ve klor hidroklorik asit yapımında rol alır.

Klor iyonunun klinik önemi vücut sıvı ve asit baz dengesinin hesaba katılmasında,bikarbonat,sodyum ve potasyumla eşit bir temelde göz önünde tutulmalıdır [1].

Klor iyonu vücudun negatif iyon içeriğinin %70'inden sorumludur. Vücudumuzda klorun temel kaynağı diyetle alınan tuz olduğundan nütrisyonel eksikliği çok nadirdir.Klor ve sodyum birlikte osmolariteyi oluşturma, asit baz dengesi,vücut sıvılarının elektro-nötralitesinden sorumludur.Sodyum ve su dengesini kontrol eden birçok mekanizma ve hormon sistemi aynı zamanda klor konsantrasyonunu da etkiler [18, 19]. Bu mekanizmalar kısaca; renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi,sempatik sinir sistemi, atrialnatriüretik peptid ve renal kan akımını etkileyen faktörlerdir.Klor iyonu tüm vücut sıvılarında özellikle ekstrasellüler sıvı kompartmanında (serum ve intersitiyel sıvı) bulunur.

Klor iyonu yoğun bakımda takip edilen kritik hastalarda günlük laboratuvar testlerinde istenir ancak klor değerleri asid baz dengesindeki hesaplamalar haricinde klinisyenlerin dikkatini çok az çeker.

Bazı çalışmalarda diskloremiye bağlı ciddi yan etkiler raporlanmış, hayvan modellerinde hiperkolemik asidoza bağlı inflamatuvar belirteçlerde artma ortalama arter basıncında azalma görülmüştür.Ayrıca hayvan deneylerinde artmış klor konsantrasyonuna bağlı renal vazokonstriksiyon, renal kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında azalma olduğu görülmüştür [3, 4, 5]. Böylece hem hipokloremide hem de hiperkloremide klinik kötüleşme,ölüm,akut böbrek hasarı gelişmektedir.

2.2.1. Hipokloremi Nedenleri

Hipokloreminin ana sebebi gastrointestinal sistem ve böbreklerden klor kaybıdır.Renal kaybın primer nedeni diüretik kullanımı nadiren de Bartter Sendromudur.Gastrointestinal kaybın en sık görülen nedeni kusmadır.Ayrıca hipokloremi fazla sıvı alımı (Konjestif kalp yetmezliği, Uygunsuz ADH Sendromu) nedeniyle de gözlenebilir (Tablo 1). Farklı çalışmalarda yoğun bakım ünitelerinde hipokloremi %6,7-37 arasında izlenirken kalp yetmezliği hastalarında %13-23 arasındadır [6, 7, 20].

Tablo 1: Hipokloremi nedenleri

Mekanizma	Kayıp Yeri	Örnek
Klor kaybı	Gastrointestinal Sistem	Kusma Gastrointestinal sıvı drenajı Yüksek volümlü ileostomi drenajı
	Renal	Diüretik kullanımı Bartter sendromu Gitelman Sendromu
Artmış sıvı alımı		Konjestif kalp yetmezliği Uygunsuz ADH sendromu
Artmış sodyum alımı		Sodyum bikarbonat infüzyonu
Kısaltma: ADH; Antidiüretik hormon.		

2.2.2. Hiperkloremi Nedenleri

Hiperkloremi nedeni sıklıkla klordan zengin sıvılarla yapılan sıvı resüsitasyonu sırasında saptanır. Artmış sıvı kaybı ve klorun renal absorpsiyonunun artması diğer mekanizmalardır (Tablo 2). Dünya çapında hiperkloremi görülme oranları farklılık göstermektedir.

Tablo 2: Hiperkloremi nedenleri

Mekanizma	Kayıp yeri	Örnek
Klor uygulaması		Klordan zengin sıvılarla intravenöz tedavi
Su kaybı(saf su kaybı veya klora göre relatif su kaybı)	Renal	Diabetesİnsipitus Diüretik kullanımı Osmotikdiürez Post obstrüktif diürez
	Ekstra renal	Ateş Hipermetabolik durum Diare Yanık, egzersiz ve ciddi dehidratasyon
Tübüler klor re-absorpsiyonunda relatif veya kesin artış		Renaltubulerasizdoz Renal yetmezlik Asetalazomid kullanımı Üreteral diversiyon prosedürü Hipokapni sonrası

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA KURGUSU

Geriye dönük gözlemsel kohort çalışma üçüncü basamak göğüs hastalıkları hastanesi, solunumsal yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yapıldı. Bir yıllık süreçte yoğun bakım ünitesine yatışı ve çıkışı esnasında klor, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), C-reaktif protein (CRP) değerleri olan hastalar çalışmaya alındı (Şekil 1 Akış Şeması).

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, anormal klor seviyesi olan hastaların YBÜ mortaliteleri, YBÜ kalış gününü incelemek iken; ikincil sonlanım noktası anormal klor seviyesinin inflamatuvar beliteçlerle (NLO, CRP) olan ilişkisini belirlemektir.

Hastaların demografik özellikleri, yatış tanıları, ek hastalık ,pnömoni, sepsis ve septik şok varlığı, YBÜ yatış günü ve mortalitesi, lökosit sayısı, nötrofil lenfosit oranı, C-reaktif protein değerleri kayıt edildi.

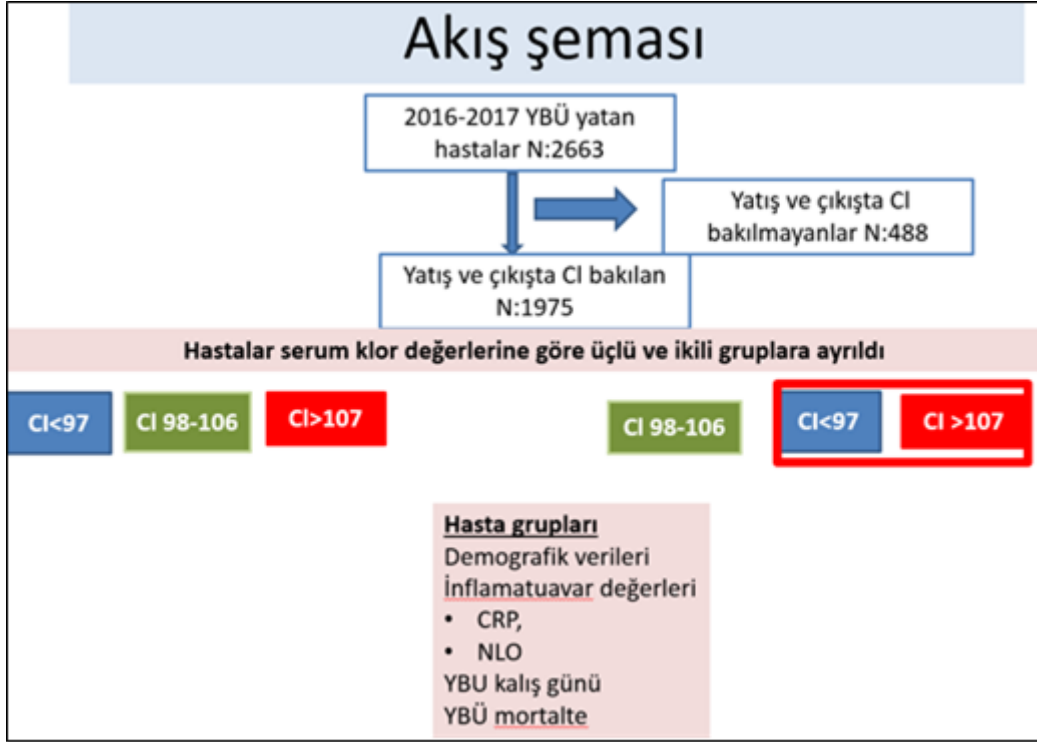
3.2. ÇALIŞMA DÖNEMİ

2016-2017 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulamaları Araştırma Merkezi Düzey 3 ve Düzey 2 YBÜ 'de yatan hastalar geriye dönük dosya ve hastane bilgi yönetim sisteminden veri alınarak incelendi.

3.3. TANIMLAR

Solunum yetmezliği;

- pH'nın <7.35 , PaCO_2 'nin >45 mmHg, PaO_2 'nin <55 mmHg veya $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranının ≤ 200 olması
- Klinik olarak solunum sayısının 25/dk'nın üzerinde olması ,
- Paradoksal solunum, yardımcı solunum kas kullanımı olarak tanımlandı [21].



Şekil 1: Akış şeması

3.4. HASTALAR

2016-2017 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulamaları Araştırma Merkezi Düzey 3 ve Düzey 2 YBÜ'ne akut solunum yetmezliği nedeniyle yatan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya, hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden Düzey 2 ve Düzey 3 YBÜ yatış ve çıkış günü serum klor düzeyi bakılan hastalar alındı.

3.4.1. Dahil Olma Kriterleri

- 18 yaşından büyük hastalar
- Yoğun bakım ünitesine yatış ve çıkış klor seviyesi bakılan hastalar

3.4.2. Hariç Tutulma Kriterleri

- 18 yaşından küçük hastalar
- Gebeler
- Yoğun bakım ünitesine yatış ve çıkış esnasında klor seviyesi bakılmayan hastalar
- İlk 24 saat içinde ölen hastalar

3.4.3. Serum Klor Düzeylerine Göre Hastaların Gruplandırılması

Hastanemizin biyokimya cihazı (Berkman coulter AU680) tarafından, hastalardan alınan venöz kan ile serum klor seviyeleri çalışıldı. Serum klor normal aralığı, biyokimya cihazında 98-106 mMol/L olarak belirlendi.

Serum klor düzeyi YBÜ giriş ve çıkış değerleri düşük (97mmol/L ve altı), normal (98-106 mmol/L) ve yüksek (107 mmol/L ve üstü) olarak üçlü gruplanırken aynı zamanda normal aralık (98-106mMol/L) ve anormal aralık (< 97Mol/L, > 107mMol/L) olarak ikili grup yapıldı (Tablo 3).

Tablo 3: Yaşa ve cinsiyete göre serum klorür (Cl⁻) referans aralıkları ve panik değerleri

TEST ADI	YAŞ	Cinsiyet	Referans aralık	Panikdeğer
Serum / serum	Kord:		96 – 104 mmol/L	
	0-30 gün:		98 – 113 mmol/L	
	Yetişkin:	E / K	98 – 106 mmol/L	< 75 ; > 130 mmol/L
BOS	Bebek:		110 – 130 mmol/L	
	Yetişkin:	E / K	118 – 132 mmol/L	
İdrar, 24 saat	Bebek:		2 – 10 mmol/gün	
	Çocuk:		15 – 40 mmol/gün	
	Yetişkin:	E / K	110 – 250 mmol/gün	

3.5. KAYIT EDİLEN VERİLER

Demografik özellikler: Yaş, cinsiyet

Ek hastalık: Diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, kardiyak hastalıklar (koroner arter hastalığı, aritmi, AF), hiperlipidemi, hipotiroidi

Serum klor seviyeleri

Yoğun bakımda yatan hastaların ek hastalıkları, yatış süreleri ve mortaliteleri

3.6. LABORATUAR

Hemogram alt parametreleri (lökosit, lenfosit hücre ve %, nötrofil hücre sayısı ve %, eozinofil hücre sayısı ve %, monosit hücre sayısı ve %, bazofil hücre sayısı ve %, RDW, platelet, mean platelet volüme (MPV), eritrosit, hemoglobin, hematokrit, MCV)

Nötrofil lenfosit oranı (NLO); Nötrofil/lenfosit oranı (NLO): Mutlak nötrofil hücre sayısı/mutlak lenfosit hücre sayısı

Biyokimya cihazında C-reaktif protein ve serum klor seviyeleri değerleri kayıt edildi.

3.7. ÇALIŞMADA KULLANILACAK İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Hastaların demografik ve klinik verileri tanımlayıcı istatistik yöntemleri ile hesaplandı. Çalışmada parametrik olmayan sürekli değişkenler için Mann-Whitney U-testi kullanıldı ve ortanca çeyrekler arası genişlik (ÇAG) ile gösterildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerde parametrik test Student's t-testi kullanılarak değerler ortalama ve standart sapma (SS) ile gösterildi. Cinsiyet, ek hastalık varlığı gibi ikili değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Gerekli yerlerde sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. NLO ve CRP değerlerinin mortalite ile ilgili cut-off değerlerini bulmak için ROC eğrisi çizdirilerek eğri altında kalan alan hesaplandı. YBÜ mortalite risk analizi için çoklu regresyon testi kullanıldı. Klor değerlerinin düşük ya da yüksek olması, inflamatuvar belirteçler, yatış tanıları, YBÜ mortalitesi lojistik regresyon modelinde değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.8. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmaya Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 03.07.2019 tarih ve 116.2017.907 protokol kodlu kararı ile onay almıştır. Araştırma Helsinki Deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygundur ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemektedir. Ayrıca retrospektif bir çalışma olduğundan hastalara herhangi bir ek girişimde bulunulmayacaktır. Rutin günlük pratikte yapılan laboratuvar ve girişimlere ek olarak herhangi bir işlem yapılmayacaktır. Çalışma retrospektif olduğu için aydınlatılmış onam alınmadı ancak hasta excel dökümleri esnasında hasta kimlik bilgileri (isim, TC kimlik No gibi) gizli tutuldu.

4. BULGULAR

2016-2017 yılları arasında Düzey 3 ve Düzey 2 yoğun bakım ünitesine yatan toplam 2663 hastadan, yoğun bakıma giriş ve çıkış esnasında serum klor seviyesi bakılan 1975 (erkek, %61.5) hasta çalışmaya alındı. Normal, düşük ve yüksek klor seviyelerine göre gruplanan hastaların ortanca yaşları sırasıyla 68(61-76), 71(62-79), 76(68-84) idi ($p<0.01$).

1975 hasta klor seviyelerine göre gruplandığında; klor düzeyleri düşük, normal ve yüksek değerlerde olan hasta oranları sırasıyla %51.8, %32.5 ve %15.6 idi; YBÜ kalış günü ortanca değeri sırasıyla 5 (3-8), 4 (2-7) ve 5 (2-9) gün ($p=0.014$) idi. Normal klor seviyesi olan hasta grubunda ybü kalış günü daha kısa idi. YBÜ’de mortalite %20.7 ($n=408$) olarak hesaplandı.

Mortaliteye göre serum klor seviyeleri karşılaştırıldığında; YBÜ’ne girişte yüksek klor değeri olan hastalarda mortalite oranı yaşayanlara göre anlamlı yüksek iken (sırasıyla %32.1 , %11.4, $p<0.001$); düşük yada yüksek klor düzeyleri olan grupta ölenler anlamlı olarak daha fazla (sırasıyla %76.5, % 65.2) idi. (Tablo 4).

Tablo 4: Mortaliteye göre klor seviyelerinin karşılaştırılması

Serum klor seviyeleri	Mortalite		
	Sağ N (%)	Ölü N (%)	p
Normal klor giriş,(98-106 mMol/L), n(%)	546 (34.8)	96(23.5)	<0.001
Düşük klor giriş (≤97mMol/L) ,n(%)	843(53.8)	181(44.4)	
Yüksek klor giriş(≥107mMol/L) ,n(%)	178(11.4)	131(32.1)	
Normal klor giriş(98-106mMol/L)n(%)	546(34.8)	96(23.5)	<0.001
Düşük ya da yüksek klor giriş, n(%)	1021(65.2)	312(76.5)	
Normal klor çıkış,(98-106 mMol/L) n(%)	836(53.4)	175(42.9)	<0.001
Düşük klor çıkış (<97mMol/L) n(%)	566(36.1)	118(28.9)	
Yüksek klor çıkış (≥107mMol/L),n(%)	165(10.5)	115(28.2)	
Normal klor çıkış, (98-106 mMol/L), n(%)	836(53.4)	175(42.9)	<0.001
Düşük ya da yüksek klor çıkış, n(%)	731(46.6)	233(57.1)	
Kısaltmalar: Düşük ya da yüksek klor, <97mMol/L ya da >107mMol/L.			

Serum klor seviyelerine göre gruplanan hastaların YBÜ’ne yatış tanıları ve ek hastalıkları incelendiğinde; düşük klor seviyesi olan grupta septik şok, ARDS ve akut böbrek yetmezliği daha fazla görülmekteydi, sırasıyla %85.7, %75, %55.8. Serum klor seviyelerine göre gruplanan hastaların YBÜ’ ne yatış tanıları ve ek hastalıkları Tablo 5’te özetlendi.

Tablo 5: Serum klor seviyelerine göre gruplanan hastaların YBÜ'ne yatış tanıları ve ek hastalıkları

YBÜ'ne yatış klor değerleri				
	Normal klor seviyesi	Düşük klor seviyesi	Yüksek klor seviyesi	
	N(%)	N(%)	N(%)	p
YBÜ yatış tanıları				
Pnömoni, n (%)	194(25.8)	403(53.5)	156(20.7)	<0.001
Sepsis, n(%)	142(25.5)	298(53.5)	117(21)	<0.001
SeptikŞok, n(%)	1(14.3)	6(85.7)	0(0)	0.19
ASY, n (%)	334(31.4)	537(50.7)	192(18.1)	<0.001
KOAH,n (%)	369(38.6)	479(50.1)	108(11.3)	<0.001
Malignite,n (%)	66(35.7)	79(42.7)	40(21.6)	0.014
İAH,n (%)	23(41.1)	28(50)	5(8.9)	0.90
ARDSn (%)	4(16.7)	18(75)	2(8.3)	0.07
AAÖ, n (%)	4(25)	9(56.3)	3(18.8)	0.80
Eşlik eden ek hastalıklar				
KBY, n (%)	8(25)	17(53.1)	7(21.9)	0.50
ABY,n (%)	20(14.5)	77(55.8)	41(29.7)	<0.001
DM,n (%)	19(29.7)	36(56.3)	9(14.1)	0.77
KKY,n (%)	54(36.5)	73(49.3)	21(14.2)	0.55
Kısaltmalar:YBÜ,Yoğun bakım ünitesi;ASY, akut solunum yetmezliği;KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı;İAH, intersitisyel akciğer hastalığı;KBY, kronik böbrek yetmezliği;ABY, akut böbrek yetmezliği;DM, diabetes mellitus;AAÖ, akut akciğe rödem;ARDS, Erişkinin sıkıntılı solunum sendromu;KKY, konjestif kalp yetmezliği;Normal klor seviyesi,98-106 mMol/L; Düşük klor seviyesi, ≤97mMol/L; Yüksek klor seviyesi, ≥107mMol/L.				

YBÜ'ne yatışta ilk klor seviyeleri,YBÜ yatış günü, yaş,CRP,lökosit ve NLO karşılaştırıldığında,yüksek klor seviyesi olan grup daha yaşlı iken (76(68-84), p<0.001), düşük klor seviyesi olan grupta CRP değerleri daha yüksek (71(62-79), p<0.00.) idi. NLO ve lökosit sayısı ise yüksek klor seviyesi olan grupta daha yüksek idi, sırasıyla10(4.90-21.00), p<0.001 ve 11.10(7.80-16.70), p<0.005. (Tablo 6).

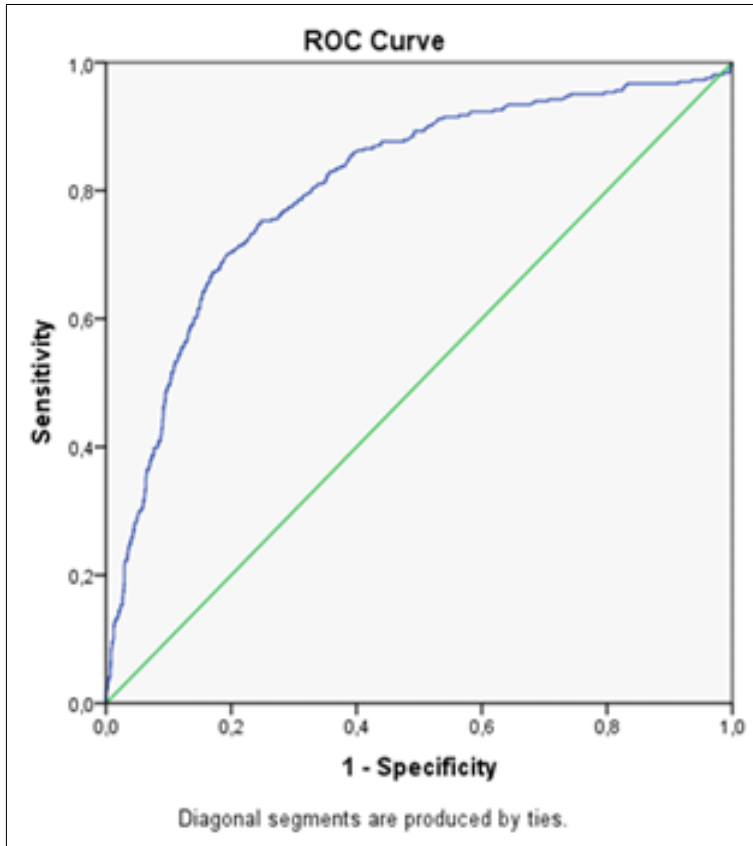
Tablo 6: YBÜ yatışta ilk klor seviyeleri, YBÜ yatış günü, yaş, CRP, lökosit ve NLO karşılaştırılması

	YBU yatışta ilk klor seviyeleri						p değeri
	Normal klor seviyesi		Düşük klor seviyesi		Yüksek klor seviyesi		
	N	Median	N	Median	N	Median	
YBU gün, median (ÇAO)	635	5(2-8)	1010	4(2-7)	307	5(2-9)	0.049
Yaş, median (ÇAO)	642	68(61-76)	1024	71(62-79)	309	76(68-84)	<0.001
CRP giriş, median (ÇAO)	500	36.2(13.0-96.4)	821	39(16.6-97.9)	222	8.7(39.1-149)	<0.001
Lökosit giriş, median (ÇAO)	603	9.80(7.40-13.40)	964	9.70(7.20-13.40)	287	11.10(7.80-16.70)	0.005
NLO giriş, median (ÇAO)	593	5.87(3.54-11)	956	5.89(3.32-11.65)	278	10(4.90-21.00)	<0.001
Kısaltmalar:YBÜ, yoğun bakım ünitesi; CRP, c-reaktif protein; NLO, nötrofil lenfosit oranı; ÇAO, çeyrekler arası oran; Normal klor seviyesi, 98-106 mMol/L;Düşük klor seviyesi, ≤97mMol/L; Yüksek klor seviyesi ≥107mMol/L.							

YBÜ taburculuk klor seviyeleri,YBÜ yatış günü, yaş,CRP, lökosit ve NLO karşılaştırıldığında; düşük klor seviyelerinde yoğun bakım yatış gününün daha az olduğu görülürken, yüksek klor seviyesi olan grupta lökosit , NLO ve CRP değerlerinin daha fazla olduğu saptandı, sırasıyla 11.15(7.64-17.60), $p<0.001$, 10,19(5.14-20.22), $p<0.001$ ve 85,5(36.3-164), $p<0.01$. (Tablo 7).

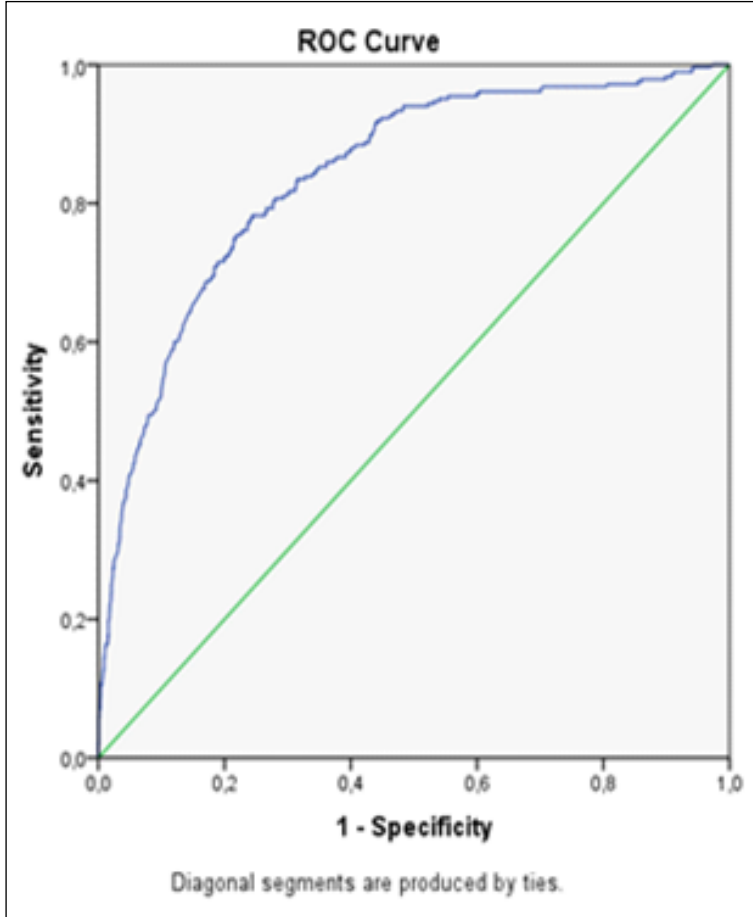
Tablo 7: YBÜ taburculuk klor seviyeleri, YBÜ yatış günü, yaş, CRP, lökosit ve NLO karşılaştırılması

	Taburculuk Klor Değerleri						
	Düşük klor seviyesi		Normal klor seviyesi		Yüksek klor seviyesi		
	N	Median(ÇAO)	N	Median(ÇAO)	N	Median(ÇAO)	p
YBÜyatis,gün	999	4(2-7)	675	5(3-8)	278	5(2-9)	0.014
Yaş, yıl	1011	70(61-78)	684	69(61-77)	280	76(68-84)	<0.001
9	1005	9,50(7.1-12.9)	680	9.70(7.40-13.43)	280	11.15(7.64-17.60)	<0.001
Lökosit;10 /L							
NLO	985	5,71(3.36-11.83)	669	5.82(3.33-12.12)	274	10,19(5.14-20.22)	<0.001
CRP ,mg/dL	962	38.1(14-102)	654	41.1(14.8-101.0)	269	85,5(36.3-164)	<0.001
Kısaltmalar: YBÜ, yoğun bakım ünitesi; ÇAO, çeyrekler arası oran; CRP, c- reaktif protein; NLO, nötrofil lenfosit oranı; ÇAO, çeyrekler arası oran; Normal klor seviyesi, 98-106 mMol/L; Düşük klor seviyesi, ≤97mMol/L; Yüksek klor seviyesi, ≥107mMol/L.							



Şekil 2: Mortalite için cut-off değeri, NLO: 7.30 (%81 sensitivite ve %66 spesifite)

Mortaliteyi göstermede NLO'nın sensitivite ve spesifitesini değerlendirmek için ROC (Receiver operator characteristics curve) eğrisi çizilerek eğri altında kalan alan hesaplandı. Mortalite için NLO cut off değeri 7.30(%81 sensitivite ve %66 spesifite) olarak hesaplandı.



Şekil 3: CRP'nin mortalite cut-off değeri: 55.1 mg/dl (%84 sensitivite %67 spesifite)

Mortaliteyi göstermede CRP'nın sensitivite ve spesifitesini değerlendirmek için ROC eğrisi çizilerek eğri altında kalan alan hesaplandı. Mortalite için CRP cut-off değeri 55.1mg/dl (%84 sensitivite ve %67 spesifite) olarak hesaplandı.

Tablo 8: YBÜ de mortalite risk prediktörleri

	OR	95% C.I.for EXP(B)		Sig.
		Lower	Upper	
Klor'un YBÜ yatışta "anormal değerlerde" olması	1,36	1,03	1,82	0,033
Pnömoni varlığı	1,24	0,90	1,70	0,186
Sepsis varlığı	1,13	0,81	1,56	0,484
Septik şok varlığı	1,55	0,28	8,70	0,621
Erkekçinsiyet	0,98	0,75	1,27	0,856
Her bir yıl yaş almak	1,01	1,00	1,02	0,033
Akut böbrek yetmezliği	3,21	2,09	4,92	<0.001
ARDS varlığı	4,32	1,53	12,23	0,006
NLO YBÜ yatışta 7.30 ve üzeri olması	4,09	3,16	5,31	<0.001
CRP YBÜ yatışta 55 mg/dl ve üzeri olması	7,20	5,13	10,10	<0.001

Kısaltmalar: YBÜ, yoğun bakım ünitesi; ARDS; Akut solunum sıkıntısı sendromu; NLO, nötrofil lenfosit oranı; CRP, c-reaktif protein; OR, odds ratio.

YBÜ'de yöntemde belirtilen mortalite risk belirteçleri lojistik regresyon risk analizinde incelendiğinde; klor değerlerinin düşük ya da yüksek olmasının mortaliteyi 1.36 kat arttırdığı (CI %95 1.03-1.82, p=0.033), bununla birlikte akut böbrek yetmezliğinin 3.21, ARDS'nin 4.32 kat, YBÜ giriş NLO değeri 7.30 ise 4.09 kat, CRP giriş değeri 55.1mg/dl ise 7.20 kat mortaliteyi arttırdığı bulundu.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda,yoğun bakıma kabülde yüksek klor değeri olan hastalarda mortalite oranı yaşayanlara göre anlamlı yüksek iken; YBÜ'ne girişte diskloremini (düşük ya da yüksek klor düzeyleri) olan grupta ölenler anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı.Ayrıca YBÜ'ne kabülde diskloremisi olan hasta grubunda yoğun bakım kalış süresi, normal klor seviyesi olan hastalara göre daha uzun olduğu tespit edildi.Bunun yanında mortalite risk belirteçleri lojistik regresyon risk analizinde incelendiğinde; klor değerlerinin düşük ya da yüksek olmasının,eşlik eden hastalıklardan akut böbrek yetmezliği ve ARDS varlığının,YBÜ girişte yüksek NLO ve CRP değeri olmasının mortaliteyi arttırdığı bulundu.

Kimura ve arkadaşlarının çalışmasında, hastalık ciddiyetine göre düzeltme yapıldıktan sonra bile postoperatif ilk 48 saatte hipokloremini saptanan hastalarda mortalitenin, normal klor seviyesi olan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [22]. Erişkin kritik hastada YBÜ'de hiperkloremini ve ölümlle ilgili ilişkiyi gösteren ilk makale 2011 yılında yayınlanmış olup, çoklu lojistik regresyon analiz modeline hiperkloreminin eklenmesiyle modelin doğruluğunun arttığı saptanmıştır [23]. Neyra ve arkadaşlarının çalışmasında, sepsis ve septik şoku olan hiperkloremik hastalarda ilk 72 saatte klor seviyesindeki her 5 mEq/l artışta mortalitenin daha da arttığını göstermişlerdir [24]. Ayrıca travma hastalarında YBÜ'ne başvurudan 48 saat sonra klor seviyelerinde değişiklik olmasının 30 günlük mortalite için önemli bir belirteç olduğu raporlanmıştır [25]. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da YBÜ'ne kabülde diskloremini (düşük ya da yüksek klor düzeyleri) olan hasta grubunda mortalitenin anlamlı olarak daha fazla olduğu ve diskloreminin mortaliteyi 1.36 kat arttırdığını saptadık.

Zhang ve arkadaşlarının konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan 1021 hastalık çalışmasında,hastaneye başvuruda ölçülen serum klor seviyeleri sodyum seviyelerine bağımlı olarak azaldıkça, mortalitenin arttığını göstermişlerdir [26]. Farklı hasta gruplarıyla yapılmış olsa da Zhang ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak biz de çalışmamızda hipokloremini ile mortalite arasında ilişki bulduk.Çalışmamızda değerlendirdiğimiz hastalar YBÜ'ne başvuran akut solunum yetmezliği olan hastalardı ve hastalarımızın yaklaşık %8'inde KKY mevcuttu.

Tani ve arkadaşlarının cerrahi ve dahili yoğun bakım ünitelerinde yaptığı çalışmada hipokloreminin yoğun bakım kalış gününü artırdığını tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada multivariate analizde ise hipokloremi mortaliteyi gösteren bir prediktör olarak bulunmamakla beraber hipokloreminin yüksek APACHE skoru ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [27]. Biz de çalışmamızda yoğun bakıma kabülde diskloremi (düşük ya da yüksek klor düzeyleri) olan hasta grubunda yoğun bakım kalış süresinin daha uzun olduğunu gördük.

Çalışmamızda, klor seviyeleri ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki araştırıldı ve yoğun bakım ünitesinden taburcu olurken yüksek klor seviyesi olan grupta lökosit, NLO ve CRP değerlerinin daha fazla olduğu saptandı; ancak güncel literatürde bu verileri karşılaştırmak için yeterli çalışma bulunamadı.

Djordjević ve arkadaşları yoğun bakımda takip edilen kritik hasta ve travma vakalarında NLO ve MPV'nin ölümcül sonucu göstermede iyi bir belirteç olduğunu göstermişlerdir [28].

Terradas ve arkadaşları toplum kökenli ve sağlık bakımı ilişkili pnömoniye bağlı bakteriyemisi olan hastalarda yaptıkları çalışmada NLO >7 olmasının mortalite için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir [29]. Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda mortaliteyi gösteren NLO cut-off değerini 7.30 olduğunu saptadık.

Saltürk ve arkadaşlarının KOAH akut alevlenmesi nedeniyle yoğun bakıma kabul edilen 647 hastada yaptıkları çalışmada ,ilk başvuruda CRP değerinin ≥ 50 mg/dl olmasının mortalite için risk faktörü olduğu gösterilmişti [30]. Çalışmamızda, mortaliteyi göstermede CRP'nin sensitivite ve spesifitesini değerlendirmek için ROC eğrisi çizilerek eğri altında kalan alan hesaplandı. Mortalite için CRP cut-off değeri 55.1 mg/dl olarak hesaplandı.

Saltürk ve arkadaşlarının YBÜ'de risk belirteçlerini araştırdığı çalışmada, mortalite risk faktörlerinin invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı, septik şok , rezistan patojen ve aritmi varlığı , CRP ≥ 50 mg/dl ve NLO ≥ 16 olduğu gösterilmiştir. [30] Çalışmamızda YBÜ' de yöntemde belirtilen mortalite risk belirteçleri lojistik regresyon risk analizinde incelendiğinde; klor değerlerinin düşük ya da yüksek olmasının, akut böbrek yetmezliğinin, ARDS'nin, YBÜ giriş NLO değeri 7.30 ve CRP giriş değerinin 55.1 mg/dl olmasının mortaliteyi arttırdığı bulundu.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları da mevcuttu.Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışma olarak planlandığından elde edilen bilgilerin tüm popülasyona genelleştirilmesi uygun olmayabilir.Ancak çalışmamızın örneklem büyüklüğünün fazla olması,verilerin hastane bilgi işlemi üzerinden otomatik alınmasından ötürü veri giriş doğruluğunun yüksek olması ve mevcut hastaların aynı göğüs hastalıkları ve yoğun bakım hekimleri tarafından aynı protokol ile takip edilmesi nedeniyle çalışma sonuçlarının benzer hasta grupları için değerli olabileceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda yoğun bakım hastalarında yeni prognostik bir belirteç olarak kloru inceledik ve diğer inflamatuvar parametreler ile olan ilişkisini gösterdik.YBÜ'ne kabulde serum klor değerleri anormal olan hastalarda YBÜ kalış gün ve mortalite oranlarının daha fazla olduğunu söylebiliriz.YBÜ'de hastalığın şiddetinden çok hastalığa karşı verilen anti-inflamatuvar savaşta yaşamsal mekanizmaların aldığı hasarlar klor mekanizmasında olduğu gibi mortaliteyi de belirlediği düşünülebilir.Günlük yoğun bakım pratiğinde klor bu nedenlerle klinisyenlerce hatırlanması gereken bir elektrolittir.

7. KAYNAKLAR

1. Baltarowich L L. Chloride. *Emerg Med Clin North Am.* 1986;4:175-183.
2. Bandak G, and Kashani K B. Chloride in intensive care units: a key electrolyte. *F1000 Research.* 2017;6:1930.
3. Kellum J A, Song M, and Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest.* 2006;130(4):962-967.
4. Wilcox C S. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest.* 1983;71(3):726-735.
5. Kellum J A, Song M, and Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest.* 2004;125(1):243-248.
6. Ter Maaten J M, Damman K, Hanberg J S, Givertz M M, Metra M, O'Connor C M, et al. Hypochloremia, diuretic resistance, and outcome in patients with acute heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9(8):e003109.
7. Testani J M, Hanberg J S, Arroyo J P, Brisco M A, Ter Maaten J M, Wilson F P, et al. Hypochloreaemia is strongly and independently associated with mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):660-668.
8. Lin M, Liu S J, and Lim I T. Disorders of water imbalance. *Emerg Med Clin North Am.* 2005;23:749-770.
9. Mount D B, and Zandi-Nejad K. Disorders of potassium balance. Brenner B M (ed.), In *Brenner&Rector's the kidney. Seventh Edition*, Elsevier, Philadelphia, 2004:997-1040.
10. Lafrance J P, and Leblanc M. Metabolic, electrolytes and nutritional concerns in critical illness. *Critical Care Clinics.* 2005;21(2):305-327.
11. Ellison D H. Disorders of sodium and water. *Am J Kidney.* 2005;46:356-361.
12. Hillman K, Bishop G, and Bristow P. Fluid resuscitation. *Curr Anaes Crit Care.* 1996;7(4):187-191.
13. Strens R H. Maintenance and replacement fluid therapy in adults. Version 10. [Internet]. Available From: www.uptodate.com, Son Erişim Tarihi: 23/06/2020.
14. Zerbe R L, Henry D P, and Robertson G L. Vasopressin response to orthostatic hypotension. Etiologic and clinical implications. *Am J Med.* 1983;74(2):265-271.
15. Dellinger R P, Carlet J M, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30:356-555.
16. Goh K P. Management of hyponatremia. *Am Fam Physician.* 2004;69(10):2387-2394.
17. Loudon J D, Roberts R R, and Goodship T H. Acidosis and nutrition. *Kidney Int Suppl.* 1999;73:85-88.

18. Berend K, van Hulsteijn L H, and Gans R O. Chloride: the queen of electrolytes?. *Eur J Intern Med.* 2012;23(3):203-211.
19. Yunos N M, Bellomo R, Story D, and Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care.* 2010;14(4):226.
20. Grodin J L, Verbrugge F H, Ellis S G, Mullens W, Testani J M, and Tang W H W. Importance of abnormal chloride homeostasis in stable chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1):e002453.
21. Phua J, Kong K, Lee K H, Shen L, and Lim T K. Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease vs. other conditions: effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Med.* 2005;31(4):533-539.
22. Kimura S, Matsumoto S, Muto N, Yamanoi T, Higashi T, Nakamura K, Miyazaki M, and Egi M. Association of serum chloride concentration with outcomes in postoperative critically ill patients: a retrospective observational study. *J Intensive Care.* 2014;2(1):39.
23. Boniatti M M, Cardoso P R, Castilho R K, and Vieira S R. Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *J Crit Care.* 2011;26(2):175-179.
24. Neyra J A, Canepa-Escaro F, Li X, Manllo J, Adams-Huet B, Yee J, and Yessayan L. Acute Kidney injury in critical illness study group. association of hyperchloremia with hospital mortality in critically septic patients. *Crit Care Med.* 2015;43(9):1938-1944.
25. Lee J Y, Hong T H, Lee K W, Jung M J, Lee J G, and Lee S H. Hyperchloremia is associated with 30-day mortality in major trauma patients: a retrospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24(1):117.
26. Zhang Y, Peng R, Li X, Yu J, Chen X, and Zhou Z. Serum chloride as a novel marker for adding prognostic information of mortality in chronic heart failure. *Clin Chim Acta.* 2018;483:112-118.
27. Tani M, Morimatsu H, Takatsu F, and Morita K. The incidence and prognostic value of hypochloremia in critically ill patients. *Scientific World Journal.* 2012;474185.
28. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume-to-platelet count ratio as biomarkers in critically ill and injured patients: which ratio to choose to predict outcome and nature of bacteremia?. *Mediators Inflamm.* 2018;3758068.
29. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, et al. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. *PLoS One.* 2012;7(8):e42860.
30. Saltürk C, Karakurt Z, Adiguzel N, Kargin F, Sari R, Celik M E, et al. Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit?. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1837-1846.