



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMLU YOĞUN BAKIM HASTALARINDA
AKUT BÖBREK HASARI İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Dr. Şeyda DEMİR ÖZOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2024



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMLU YOĞUN BAKIM HASTALARINDA
AKUT BÖBREK HASARI İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Dr. Şeyda DEMİR ÖZOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Remzi İŞÇİMEN

Eş Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Pınar KÜÇÜKDEMİRCİ KAYA

BURSA – 2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY	iii
GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEM	12
BULGULAR.....	16
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	26
KAYNAKLAR	37
EKLER.....	45
TEŞEKKÜR	49
ÖZGEÇMİŞ.....	50

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, yoğun bakıma kabulünde Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) tanısı alan hastalarda, Akut Böbrek Hasarı (ABH) gelişme insidansını ve risk faktörlerini; prognoz ve mortaliteyi etkileyen faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2016 - Ocak 2023 tarihleri arasında Reanimasyon ünitesine kabul edilen ve ARDS tanı kriterlerini karşılayan hastalar retrospektif olarak incelendi. ABH tanısı için Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) tanı kriterleri kullanıldı. ABH ile ilgili risk faktörleri tek değişkenli analiz kullanılarak belirlendi. Çok değişkenli Cox-regresyon analiziyle sağkalıma etkili faktörler saptandı.

Bulgular: Yoğun bakıma kabul edilen 2136 hastanın 122'sine ARDS tanısı konuldu. Bu hastaların 89'unda ABH gelişti. İleri yaş, hipertansiyon ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE-II) ve ardışık organ yetmezliği skorlarının (SOFA) yüksek olması, vazoaktif ajan kullanımı ve sayısı ABH gelişimi ile ilişkili bulundu ($p=0,024$, $p=0,014$, $p=0,034$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,020$, $p=0,001$). ABH gelişenlerde mortalite yüksek olarak saptandı ($HR=3.16$, %95 CI: [1.50-6.66]; $p= 0.002$). ARDS hastalarında ileri yaş, koroner arter hastalığı ve malignite varlığı mortalite artışına neden olduğu saptandı. Hafif ARDS tanısı alanların ve hipertansiyon öyküsü olanların mortalitesi daha düşük olduğu belirlendi.

Sonuç: ARDS hastalarında mortaliteye etkili en önemli faktörler ABH gelişimi ve koroner arter hastalığı olarak tespit edilmiştir. ARDS tanılı hastalarda ileri yaş, komorbiditeler, yüksek yoğun bakım risk skorları ve vazoaktif ajan kullanımında ABH gelişimi açısından dikkatli olunması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akut böbrek hasarı (ABH), mortalite

SUMMARY

Factors Associated with Acute Kidney Injury in Critical Care Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Study

Objective: In our study, we examined the incidence and risk factors for the development of Acute Kidney Injury (AKI) in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in critical care patients; We aimed to evaluate the factors affecting the prognosis and mortality of ARDS.

Methods: After ethics committee approval was obtained, patients who were admitted to the Reanimation unit between January 2016 and January 2023 and met the ARDS diagnostic criteria were retrospectively examined. KDIGO diagnostic criteria were used to diagnose AKI. Risk factors associated with AKI were identified using univariate analysis. Factors affecting survival were determined by multivariate Cox-regression analysis.

Results: ARDS was diagnosed in 122 of 2136 patients admitted to intensive care. AKI developed in 89 of these patients. Advanced age, hypertension and COPD, high APACHE-II and SOFA scores, use and number of vasoactive agents were found to be associated with the development of AKI ($p=0.024$, $p=0.014$, $p=0.034$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.020$, $p=0.001$). Mortality was found to be high in those who developed AKI (HR = 3.16, 95% CI: [1.50- 6.66]; $p = 0.002$). It was determined that advanced age, coronary artery disease and the presence of malignancy caused an increase in mortality in ARDS patients. It was determined that those diagnosed with mild ARDS and those with a history of hypertension had lower mortality.

Conclusion: The most important factors affecting mortality in ARDS patients have been determined to be the development of AKI and coronary artery disease. It is recommended to be careful in terms of AKI development

in patients with advanced age diagnosed with ARDS, comorbidities, high intensive care risk scores and use of vasoactive agents.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute kidney injury (AKI), mortality



GİRİŞ

1. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) diffüz akciğer inflamasyonu ve kardiyojenik olmayan bilateral pulmoner ödeme bağlı gelişen akut solunum yetmezliği olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde ARDS tedavisinin temelinde altta yatan nedenin tedavisi, destek tedavisi ve etkili bir mekanik ventilasyon uygulaması yatmaktadır (1,2). Bu sendromun tanımlama kriterleri zaman içerisinde sendrom anlaşıldıkça güncellenmiştir, günümüzde Berlin kriterleri kullanılmaktadır. Berlin kriterleri 2011'de Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneğinin (ESICM) bir girişimi ile toplanan uzman panelinin fikir birliği ile geliştirildi ve 2012'de yayımlandı (3) (Tablo-1).

Tablo-1: ARDS tanısında Berlin Kriterleri (3)

Zamanlama	Akut başlangıçlı, 1 haftada yeni gelişen veya kötüleşen solunum sıkıntısı
Akciğer görüntülemesi	Bilateral opasite artışı
Ödem kaynağı	Solunum sıkıntısının kardiyojenik ya da hipervolemiye sekonder olmadığıнын gösterilmesi
Oksijenasyon • Hafif • Orta • Ağır	• $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg} + \text{PEEP veya CPAP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ • $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg} + \text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ • $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg} + \text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

PaO₂: Arteriyel parsiyel oksijen basıncı; **FiO₂:** İnspiriyum havasındaki fraksiyone oksijen; **CPAP:** Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı; **PEEP:** Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı

ARDS insidansı ile ilgili çok sayıda ülkede 459 yoğun bakım ünitesinde toplam 29,144 hasta üzerinde prospektif gerçekleştirilen LUNG-SAFE çalışması yoğun bakımdaki hastaların %10'unun ve mekanik ventilasyona bağlı hastaların %23'ünün ARDS tanı kriterlerini karşıladığını bildirmiştir. Ayrıca ARDS'nin yaklaşık %40'lık (hafif ARDS'de %34,9, orta ARDS'de %40, ağır ARDS'de %46,1) çok yüksek mortaliteyle dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorununu temsil ettiği de aynı çalışmada vurgulanmıştır (4).

ARDS, ilk tanımından günümüze kadar çeşitli nedenler veya risk faktörlerine bağlı gelişen klinik bir sendrom olarak kabul edilmiştir. ARDS; doğrudan (pulmoner) veya dolaylı (ekstrapulmoner) akciğer hasarından kaynaklanabilir. ARDS için tanımlanan temel risk faktörleri: pnömoni, aspirasyon, duman inhalasyonu, boğulma, pulmoner kontüzyon, ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VILI), sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt, pankreatit, travma veya cerrahi, kan ürünü transfüzyonu ve ilaç toksisitesidir. Tüm risk faktörleri arasında en yaygın olanı ise pnömonidir. ARDS etiyolojisinde heterojen sebepler olmakla birlikte patogeneizde lokal inflamasyona bağlı direkt akciğer hasarı ya da sistemik inflamasyona bağlı indirekt akciğer hasarı görülmektedir (5,6).

Sistemik inflamasyona bağlı salgılanan mediatörler indirekt akciğer hasarı ile ARDS'ye sebep olabilir. Bu mediatörler ayrıca ekstrapulmoner (kardiyovasküler, renal ve nörolojik) organlarda da hasara sebep olabilir (7,8). Akut böbrek hasarı (ABH), ARDS ile ilişkili en sık görülen ekstrapulmoner organ fonksiyon bozukluğudur ve tüm ARDS vakalarının yaklaşık %35'ini etkiler (9).

2. Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı (ABH) böbrek fonksiyonlarında ani bir bozulma ile buna bağlı üre ve diğer azotlu atık ürünlerinin birikmesiyle karakterize bir

sendromdur (10). ABH gelişimi mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür ve yüksek bir morbidite ve mortalite riski içerir (11). Hastanede yatan hastalarda insidansı yaklaşık %20 iken yoğun bakımdaki hastalarda prevalansı %60'ın üzerindedir (12,13). Mortalite hastanın klinik durumuna, ABH evresine ve etiyolojisine bağlı olarak % 25- 80 arasında değişmektedir (14). Yapılan bir çalışmada ABH'ye bağlı mortaliteyi etkileyen en önemli faktörler; mekanik ventilasyon, oligüri, inotrop desteği, multipl organ disfonksiyonu (MODS) ve sepsis olarak belirtilmektedir; ayrıca bu çalışmada mekanik ventilasyon ve MODS sağkalımda belirleyici olarak bulunmuştur (11).

ABH tanısı için serum kreatinin konsantrasyonundaki değişiklikler ve idrar miktarını temel alan uluslararası kriterler mevcuttur. Bu amaçla geliştirilen ilk tanı kriterleri 2004 yılındaki baş harfleri RIFLE (R- Risk, I- Injury/ Hasar, F- Failure/ Yetmezlik, L- Loss/ Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı, E- End stage renal disease/ Son dönem böbrek hastalığı) kelimesini oluşturan tanı kriterleridir (15). RIFLE kriterleri daha sonra güncellenerek 2007 yılında Akut Böbrek Hasarı Ağı Kriterleri (Acute Kidney Injury Network - AKIN) oluşturulmuştur (16). 2012 yılında bu iki kriter birleştirilerek tek bir çatı altında toplanmış ve Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes - KDIGO) kriterleri geliştirilmiştir (17) (Tablo-2). KDIGO kriterleri günümüzde en sık kullanılan tanı kriteri olmakla birlikte bazı eksiklikleri de mevcuttur. KDIGO kriterlerinde ABH'nin etiyolojisi belirtilmemektedir. Ayrıca kreatinin ABH'ye spesifik bir belirteç değildir ve biyobelirteçlerden daha geç yükselebilir. Bu da erken evre ya da subklinik ABH tanısının gözden kaçmasına sebep olabilir (9). ABH ile ilişkili çeşitli biyobelirteçler belirlenmiş olup böbrek hasarını erken dönemde tanımaya yardımcı olarak kullanılabilirler; ancak bu belirteçlerin kreatinin değerine olan üstünlüğünü ve maliyet etkinliğini kanıtlamak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (18,19).

Tablo-2: KDIGO Kriterleri (17)

	Serum Kreatinin	İdrar Hacmi
Evre 1	- Bazal sCr değerinden 1,5-1,9 kat artış ya da - sCr 0,3 mg/dl ve üzerinde	- İdrar hacmi 0,5 ml/kg/sa'in altında (6 saat süreyle)
Evre 2	- Bazal sCr değerinden 2-2,9 kat artış	- İdrar hacmi 0,5 ml/kg/sa'in altında (12 saat süreyle)
Evre 3	- Bazal sCr değerinden 3 kattan fazla artış ya da - sCr 4 mg/dl üzerinde olması ya da - RRT başlanması	- İdrar hacmi 0,3 ml/kg/sa'in altında (24 saat süreyle) ya da - 12 saat üzerinde anüri

sCr: serum kreatinin; **RRT:** Renal Replasman Tedavisi

2.1 Etiyoloji

ABH tedavisinin temelinde etiyolojideki sebebi tedavi etmek yatmaktadır. Bu yüzden etiyolojiyi belirlemek ABH tedavisinde önemli olmakla birlikte çoğunlukla multifaktöriyeldir.

Başlıca nedenleri kaynaklandığı yere göre prerenal (renal perfüzyonda azalma), renal (intrensek hasar) ve postrenal (idrar atılımında problem) olmak üzere üç kategoriye ayrılır. Hastane kaynaklı böbrek hasarının en sık nedenleri sepsis, renal hipoperfüzyon, ilaçlar, cerrahi ve radyografik kontrast maddelerdir (14,20).

Prerenal ABH

ABH'nin %50-70 oran ile en sık görülen nedenini oluşturmaktadır. Temel sorun renal perfüzyonda azalmadan kaynaklanır. Renal kan akımını azaltan başlıca nedenler hipovolemi (yanık, gastrointestinal kayıplar, hemoraji, diüretik kullanımı, adrenal yetmezlik), sistemik vazodilatasyon (sepsis ya da nörojenik şok vb.) ve renal vazokonstriksiyon (ilaçlar [non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü ilaçlar (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokörü ilaçlar (ARB),

siklosporin, takrolimus], abdominal kompartman sendromu, hepatorenal-kardiyorenal sendrom, hiperkalsemi vb.) yapan durumlardır (14).

Renal ABH

Renal kaynaklı ABH'de temel sorun glomerüler (glomerülonefritler), interstisyel, tübüler veya vasküler yapılar gibi böbrek parankiminde hasar olmasıdır. Renal ABH tanısı koymadan önce prerenal ve post renal nedenlerin ekarte edilmesi önemlidir (14).

İnterstisyel hasarın başlıca nedenleri ilaçlar (penisilinler, sefalosporinler, sülfonamidler, siprofloksasin, asiklovir, rifampin, fenitoin, interferon, proton pompa inhibitörleri (PPI), NSAİİ), enfeksiyöz durumlar (virüsler [Ebstein-Barr virüs (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV)], bakteriler [Streptococcus, Legionella species], mantarlar [kandidiyöz, histoplazmozis]) ya da sarkoidoz, lupus gibi sistemik hastalıklardır. Tübüler hasar iskemiye ya da nefrotoksisiteye(endojen [hemoliz, rabdomyoliz (pigment nefropati)], ekzojen [radyokontrast madde, aminoglikozitler, sisplatin, metotreksat, amfoterisin B, etilen glikol], tümör lizis, myelom) sekonder oluşabilir. Renal ven trombozu, malign hipertansiyon, skleroderma renal kriz, renal enfarktüs, dissemine intravasküler koagülasyon, trombotik trombositopenik purpura, renal ateroembolik olaylar da vasküler hasar yoluyla renal ABH'ye neden olur (14).

Postrenal ABH

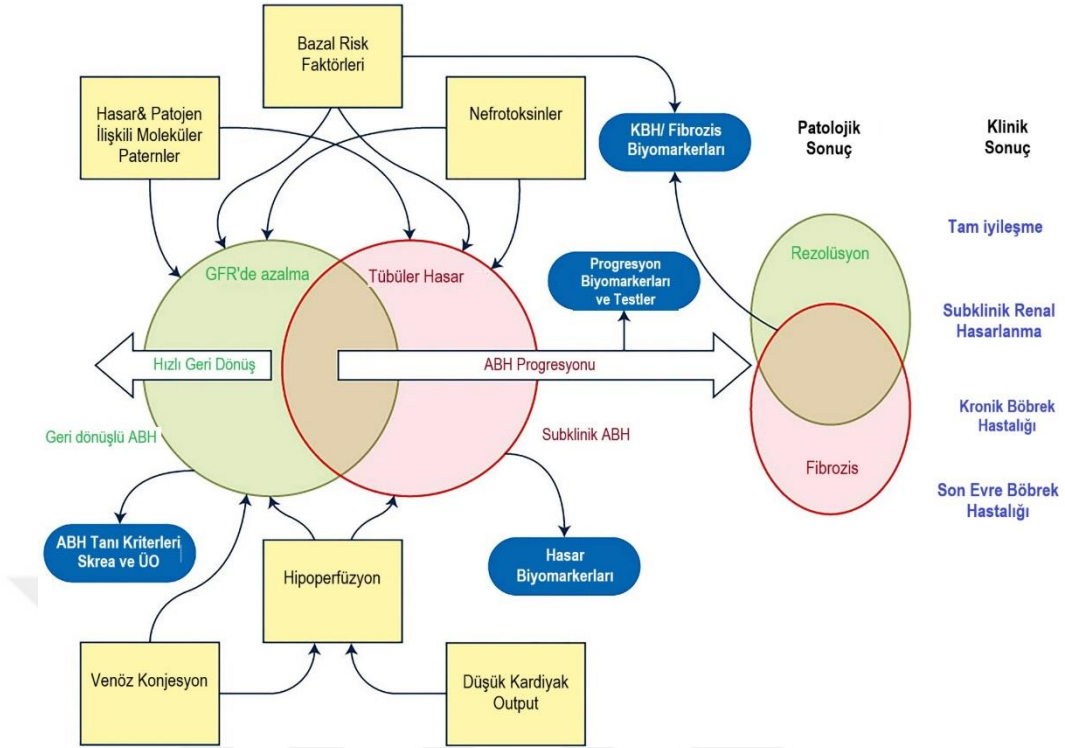
İdrar böbreklerde oluştuktan sonra çeşitli sebeplerle obstrüksiyon gelişmesi durumunda üriner retansiyon oluşur ve postrenal böbrek hasarı meydana gelir. İntrarenal (taş, renal tümör, pıhtı) ya da ekstrarenal (prostat hipertrofisi, nörojenik mesane, retroperitoneal fibrozis, tümör [mesane, prostat, servikal]) nedenlerle obstrüksiyon gelişebilir (14).

2.2 Patofizyoloji

ABH'nin patofizyolojisinde böbrek fizyolojisinin karmaşıklığı, heterojen bir sendrom olması ve hayvan çalışmalarının insan patofizyolojisini yeterli yansıtamaması nedeniyle hala eksik bilgiler mevcuttur. Direkt böbrek hasarı (renal ABH) dışındaki ABH'nin patolojisinde sistemik veya lokal hemodinamik değişiklikler ve renal iskemi oluşması ile sistemik inflamasyon ya da sepsise sekonder GFR azalması ve tübüler nekroz geliştiği ve buna bağlı böbrek hasarı meydana geliştiği düşünülmektedir (10,21). İskemik, inflamatuvar veya nefrotoksik böbrek hasarı paternleri kişinin bazal komorbiditelerinden de etkilenerek ortak bir böbrek hasarı temasında buluşurlar ve bu paternler birbirleriyle etkileşim içindedirler (Şekil-1) (21).

Bütün bu karmaşık patofizyolojik yolların birbirini etkilemesi de ABH patofizyolojini anlamayı güçleştirmektedir; fakat bu yolların anlaşılması hastalığın anlaşılması ve yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesi için önemlidir (21).

Renal iskemi ve periglomerüler şant ile glomerüler kan akışı azalır ve tübüler hasarlanma meydana gelir. Renal inflamasyon hasarla ilişkili moleküler paternler (DAMP'ler) ve patojenle ilişkili moleküler paternlerden (PAMP'ler) kaynaklanmaktadır. Bu moleküler paternler peritübüler kapillerde meydana gelir ve glomerüler filtrasyona uğrayıp proksimal tübül epitelindeki fırça kenar membranında yer alan Toll-like reseptörlerle etkileşime girerler. Bu inflamasyona sekonder endotelial disfonksiyon, mikrovasküler hasarlanma ve mikrotombi oluşumu meydana gelir. İmmünite hücrelerinin de bu hasarlanmaya katkısı vardır (10,21).



Şekil-1: ABH'nin patogenezinde rol oynayan potansiyel yollar (21)

Yeşil renk: geri döndürülebilir süreçleri; Kırmızı renk: akut ve kronik doku hasarını; Sarı kutular: ABH patogenezindeki etiyolojik faktörleri gösterir; Mavi kutular: Tanı testleridir.

ABH: Akut Böbrek Hastalığı; **S_{krea}:** Serum Kreatinin; **ÜO:** İdrar çıkışı; **KBH:** Kronik Böbrek Hasarı; **GFR:** Glomerüler Filtrasyon Hızı

2.3 Tedavi

ABH tanılı hastaların tedavisi için öncelikle altta yatan nedenin belirlenmesi gerekir. Bunun için prerenal, renal ve postrenal sebepleri içeren dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Mevcut ABH'nin kötüleşmesini önlemek için de yeterli organ perfüzyonunun sağlanması, volüm durumunun değerlendirilmesi, nefrotoksik ajanlardan kaçınılması hedeflenmektedir. Tedavi şeması altta yatan nedenin tedavisi, destek tedavisi ve semptomların iyileştirilmesinden oluşur; tedavilere yanıt alınamadığı durumlarda da renal replasman tedavisi (RRT) düşünülür. Renal disfonksiyona sekonder ilaç klirensinin azalması nedeniyle mevcut ilaç tedavilerinde renal doz değişimi yapılması unutulmamalıdır (22).

Hastaların volüm durumu fizik muayene, boyun venöz dolgunluğu, kan basıncı ve kalp hızı monitörizasyonu ile değerlendirilebileceği gibi

özellikle kritik hasta grubunda santral venöz basınç, invaziv kan basıncı takibi, kardiyak output ölçümü gibi invaziv hemodinamik monitörizasyon yöntemleri kullanılması önerilmektedir (10).

Hipovolemi durumlarında intravasküler volüm açığı kapatılmalıdır. İdeal sıvı resüsitasyonu tartışmalı olmakla birlikte hidroksetil nişasta içeren sıvıların nefrotoksik potansiyelleri göz önüne alınarak kullanılmaması önerilir. Volüm açığı kapatılırken sıvı yüklenmesi açısından hastalar yakın takip edilmelidir. ABH gelişen hastalarda pozitif sıvı dengesi yüksek mortalite ile ilişkilidir. Aşırı salin infüzyonu sonucunda hiperkloremik metabolik asidoz gelişebilir. Laktatlı Ringer içerisindeki potasyum nedeniyle mevcut hiperkalemiyi artırabilir, mümkünse tercih edilmemesi önerilir. İntravasküler hacmin yerine konmasına rağmen hipotansiyonun devam etmesi durumunda kalp debisini yükseltmek için inotropik ajan desteği veya ventriküler destek cihazlarının uygulanması ihtiyacı akla gelmelidir. Normotansiyonun sağlanması renal otheregölasyonun korunması için önemlidir (10,23).

Renal tübüler disfonksiyona bağlı H^+ , HCO_3^- ve elektrolitlerin atılım-emilim dengesi bozulur ve metabolik asidoz meydana gelir. İskemi ve sepsise bağlı laktik asit yükü de artmaktadır. Ciddi metabolik asidoz bikarbonat ya da RRT ile tedavi edilmelidir. Hiperkalemi ABH'de sık görülen bir komplikasyondur. Hafif hiperkalemi tedavisinde insülin ve dekstroz, bikarbonat infüzyonu (asidoz varsa), nebülize salbutamol, kalsiyum glukonat çözeltisi (kardiyak koruma için) kullanılabilir, hayatı tehdit eden ciddi hiperkalemi durumlarında RRT ön planda tutulmalıdır. Anemi durumunda erken müdahale edilmeli, hemoglobin konsantrasyonu ve oksijenasyon iyileştirilmelidir (10).

ABH'nin tedavisinde ya da önlenmesinde etkisi kanıtlanmış bir medikal tedavi bulunmamaktadır. Düşük doz dopamin infüzyonunun böbrek hasarına karşı koruma etkisi olmadığı çok merkezli, randomize, çift kör plasebo kontrollü bir çalışma ile gösterilmiştir (24). Loop diüretikleri ile ilgili yapılan bir çalışmada RRT süresinin kısalması ve diürezin iyileşmesine

rağmen mortalitede etkili olmadığı gösterilmiştir ancak volüm yüklenmesi durumunda kullanılması önerilmektedir (25).

3. ARDS ve ABH Arasındaki İlişki - Akciğerler ve Böbrekler Arası Etkileşim

ABH ve ARDS'nin birlikte seyretmesi yüksek mortalite ve uzamış hastanede yatış süresi gibi daha kötü morbidite ile ilişkilidir. Bu kötü prognozu azaltmak için ve yoğun bakım hastalarında gelişen multipl organ yetmezliği (MODS) tablosunu daha iyi anlayabilmek için ARDS tanılı hastalarda böbrekler ve akciğerler arasındaki ilişkiyi anlamak önemlidir (9,26,27).

Mekanik ventilasyon ve ARDS'nin böbrek fonksiyonu üzerine olumsuz etkileri olduğu gibi ABH'nin de akciğer hasarını tetikleyebildiği bilinmektedir. Akciğerler ve böbrekler arasındaki bu ikili iletişimin hemodinami, biyotravma, nörohormonal düzensizlik, hücre sinyal yolları ve oksidatif stres dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla oluştuğu düşünülmektedir. Ek olarak her iki organın da geniş bir kapiller ağı olması bu iki organı inflamasyon durumunda dolaşımdaki mediatörlere, nötrofiller ve monositlere hassas hale getirmektedir (18,28,29).

Sistemik asit baz dengesini korumak için böbrekler ve akciğerler uyum halinde çalışır. Fakat mekanik ventilasyonun yarattığı hiperinflasyon, kan gazı bozukluklarına yol açabilir. Ayrıca ventilatör ilişkili akciğer hasarını azaltmak için hipoksiye ve hiperkarbiye izin vermek de mevcut asit baz bozukluğunu kötüleştirebilir. Hafif hiperkarbik asidozun Ca^{++} -kanal inaktivasyonu, vazodilatasyon, nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) üretiminde ve sitokin salınımında azalma gibi etkileri ile anti-inflamatuar ve sitoprotektif olduğu gösterilmiştir; fakat ileri hiperkarbiye anyon açıklığı artmış asidoz eklendiğinde hemodinamik instabilite ve buna bağlı böbrek hasarı gözlemlenebilir (30,31).

Mekanik ventilasyonda intratorasik basınç artışı kalp debisini düşürür ve venöz konjesyon meydana gelir. Hipoksiye çok duyarlı olan böbrekler, kalp debisindeki bu değişimlerden etkilenirler. Renal kan akımının azalmasına bağlı sodyum atılımında azalma ve sıvı retansiyonu gözlenebilir. Artan sıvı yükü sağ ventrikül disfonksiyonuna ve renal perfüzyon basıncının azalmasına yol açabilir. Akciğer hasarı olan hastalarda aynı zamanda pulmoner vasküler direnç artar, kompliyans azalır ve mevcut sıvı retansiyonu daha da artabilir. Uzun süreli mekanik ventilasyona bağlı diyafram ve respiratuar kasların kontraktilesi de bozulur. Özellikle yüksek pozitif basınçlı ventilasyon uygulandığında intraabdominal basınç artışı gözlemlenir; buna bağlı renal venöz dolaşım bozulur, renal konjesyon meydana gelir ve mikrovasküler dolaşım da kötüleşebilir. Bu hasta grubu intraabdominal hipertansiyon için de risk altındadır (18). Mekanik ventilasyonda pek çok nörohormonal değişiklik meydana gelir. Etki mekanizmaları kesin olmamakla birlikte özellikle Antidiüretik hormon (ADH), renin, aldosteron ve A tipi natriüretik peptid (ANP) düzeyleri böbrek hasarı ile ilişkili bulunmuştur. Mekanik ventilasyona bağlı overdistansiyonda interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), çözünür tümör nekroz faktörü reseptörü (sTNFR) gibi mediyatörler salgılanır. Yapılan çalışmalarla bu mediyatörlerin direkt böbrek hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. IL-6 ABH sonrası akciğer hasarı gelişmesindeki en temel proinflamatuvar sitokindir. IL-6 artışı uzamış mekanik ventilasyon süresi ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. ARDS gibi alveolokapiller geçirgenliğin arttığı hastalarda biyotravma olarak adlandırılan akciğer hasarına yol açar. Biyotravma aynı zamanda sistemik inflamasyona da neden olarak böbrek hasarını tetikleyebilir (9,30,32).

Böbrek hasarının inflamatuvar sitokin üretiminin artması, membran geçirgenliğinin artması ve pulmoner Na-K pompası ile su taşıma kanallarının down-regülasyonu yoluyla akciğer fonksiyonunu etkilediği hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir (33,34). ABH'ye bağlı aşırı volüm yükü, elektrolit/ asit baz bozuklukları, üremik solüt retansiyonu ve renal anemi; endotelyal disfonksiyon, pulmoner hipertansiyon yaparak solunum iş yükünü artırır ve pulmoner ödeme yol açar. Mevcut ABH'ye glomerüler ve tübüler hücre hasarı

metaloproteinaz-2'nin doku inhibitörü (TIMP-2), insülin benzeri büyüme faktör bağlayıcı protein-7 (IGFBP7), böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1), nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin (NGAL), interlökin-18 (IL-18), karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP) gibi mediyatörler salınımı aracılığı ile inflamatuvar süreçlerin başlangıcına sebep olur. Bu inflamatuvar süreçlerin sonucunda zengin bir kapiller ağı olan akciğerlerde vasküler geçirgenlik artar ve alveoler lökosit göçü meydana gelir. Pulmoner epitelyal sodyum kanalları (ENaC), Na-K ATPaz ve aquaporin 5 ekspresyonu azalır ve buna bağlı pulmoner hemoraji, ödem ve akciğer hasarı gelişebilir (18,29).

ARDS'de akciğer koruyucu ventilasyon uygulanması pulmoner gerilimi azaltır ve buna bağlı barotravma, volütravma, atelektotravma ve biyotravma azalır. Ventilatör ilişkili akciğer hasarının azalmasının mevcut mortaliteyi %9 azalttığı gösterilmiştir (8).

Solunum yetmezliği ve ABH'nin birbirini çok faktörlü bir süreç içinde tetiklemesi hastalarda ileri yaş, şok tablosu, diyabetes mellitus (DM), immünsüpresyon, kronik karaciğer hastalığı, kronik kalp yetmezliği, hematolojik maligniteler gibi komorbiditelerin varlığında daha önemli hale gelebilir. Bu komorbiditeler yapılan çalışmalarla ABH gelişiminde risk faktörleri olarak tanımlanmış olmakla birlikte solunum yetmezliği ile ABH arasındaki ilişkiyi inceleyen ve ARDS tanılı hastalarda ABH gelişimini etkileyen diğer faktörleri değerlendiren yeterli klinik çalışma yoktur (7,26,30,35).

Bu çalışmanın primer amacı ARDS hastalarında en fazla görülen ekstrapulmoner organ disfonksiyonu olan ABH'yi incelemek, sekonder amacı ise ABH'nin bu hasta grubunda mortalite ve morbidite üzerinde olan etkisini incelemektir. Bu sayede bu hasta grubunda tedavinin daha etkin yönetileceği, mortalite ve morbiditenin azaltılacağı düşünülmektedir

GEREÇ VE YÖNTEM

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalı, Reanimasyon ünitesinde Ocak 2016 - Ocak 2023 tarihleri arasında tedavi almış hastaların kayıtları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Çalışma için 13.06.2023 tarihinde fakülte etik kurul onayı alındı (etik kurul karar no: 2023-13/32).

Yoğun bakım kabulünde, Berlin tanı kriterlerine göre ARDS tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi (3).

Berlin Tanı Kriterleri

- 1 hafta içinde ortaya çıkan yeni veya kötüleşen solunum sıkıntısı
- Efüzyon, kollaps veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasite
- Solunum sıkıntısının kalp yetmezliği ya da hipervolemiye bağlı olmadığı ekokardiografi gibi objektif ölçütlerle değerlendirilmesi
- Oksijenizasyon
 - Hafif: $200 < P/F < 300$ + pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) veya sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ≥ 5 cmH₂O
 - Orta: $100 < P/F < 200$ + PEEP ≥ 5 cmH₂O
 - Ağır: $P/F \leq 100$ + PEEP ≥ 5 cmH₂O

Hastalara ARDS tanısı koyabilmek için yapılan mevcut akciğer görüntüleme tetkikleri yoğun bakım alanında uzman iki doktor tarafından değerlendirildi. Toraks bilgisayarlı tomografi tetkiki mevcutsa radyoloji uzman görüşü alındı.

Eksik tıbbi kaydı olanlar, 18 yaşından küçük hastalar, Berlin tanı kriterlerini karşılamayan hastalar, yoğun bakım kabulünden itibaren ilk 24 saatte eksitus olan hastalar, dış merkezden tarafımıza entübe sevk edilen hastalar, Covid-19'a sekonder ARDS tanısı olanlar, kronik böbrek hastalığı

(KBH) olan ve ARDS başlangıcından önce ABH gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara koruyucu akciğer ventilasyon stratejileri (tidal volüm 6-8 ml/kg/ideal ağırlık, tepe inspiratuar hava yolu basıncı (Ppeak)< 30 cmH₂O, PEEP= 5-10 cmH₂O) uygulanmıştır.

Yoğun bakımdaki hastaların ARDS kriterlerini karşıladığı ilk gün çalışmadaki birinci gün olarak tanımlanmıştır. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), vücut kitle indeksi (VKI), sigara kullanma durumu, yoğun bakıma yatış sırasındaki tanıları, akut fizyolojik organ disfonksiyon skorları (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE-II), Ardışık Organ Yetmezliği Skoru (SOFA), Glasgow Koma Skalası (GKS)) (EK 1-2-3), yandaş hastalıkları(hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı (KAH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, serebrovasküler olay), immünsüpresyon durumları, varsa maligniteleri retrospektif olarak incelendi. ARDS tanısında önceki 3 ay içinde cerrahi operasyon geçiren hastalar kaydedildi. Sepsis tablosu gelişen hastalara sepsis tanısı Sepsis-3 kriterleriyle tanımlanmıştır (36).

Hastalar ARDS başlangıç zamanına göre; erken (reanimasyon ünitesine kabulde) ve geç (reanimasyon ünitesine kabulden 24 saat sonra) olarak; ARDS etiyojisine göre,

- Direkt akciğer hasarı yapan primer (pulmoner) ARDS (örneğin pnömoni, aspirasyon, akciğer tutulumu olan vaskülit)
- İndirekt akciğer hasarı yapan sekonder (ekstrapulmoner) ARDS (örneğin non pulmoner sepsis, travma, transfüzyon, pankreatit, yanık) olarak sınıflandırıldı.

ARDS tedavisi için nöromüsküler bloke edici ajanlar (NMBA), prone (yüzüstü) pozisyon, kortikosteroid kullanımı, ekstrakorporal membran oksijenasyon (ECMO) gibi adjuvan tedavilerin kullanımı incelendi.

Hastaların yoğun bakım yatışı süresinde kullanılan vazoaktif ajan tedavisi ve sayısı, kan ürünü replasmanı, nefrotoksik ajan kullanımı (kontrast madde, nefrotoksik antimikrobiyal ajan, NSAİİ) kaydedildi.

ARDS tanılı hastalarda ABH tanısı KDIGO tanı kriterlerine göre konuldu (17). Hastaların ARDS tanısının kaçınıcı gününde ABH geliştiğı, tanı anındaki KDIGO evresi ve evresinin 14 günlük süreçte değişimi, renal replasman tedavisi ihtiyacı (hemofiltrasyon/ hemodiyaliz); 1., 3., 5., 7., 10. ve 14. gün günlük sıvı balansları ve ABH tanısı aldığı zamanki arteriyel kan gazı değerleri kaydedildi. ABH evrelerine göre arteriyel kan gazı analizleri (pH, PO₂, PCO₂, HCO₃, BE, Laktat) ve 14 günlük süreç boyunca günlük PaO₂/FiO₂ oranları ve toplam SOFA skorları incelendi.

Hastaların yoğun bakım tedavi süresi, yoğun bakım tedavisi sonrası hastane tedavi süresi, 28. gün ve 90. gün yoğun bakım ve hastane mortaliteleri hesaplandı.

Sepsis; enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu hayati tehlike yaratan organ fonksiyon bozukluğudur. Organ disfonksiyonu diyebilmek için hastaların toplam SOFA skorunda 2'den fazla artış olması gerekmektedir. Septik şok, hipovolemik olmamasına rağmen hastaların ortalama arteriyel basıncını 65 mmHg veya üzerinde tutmak için vazopressör kullanma ihtiyacı olması ve serum laktat düzeyininin 2 mmol/L'den (>18 mg/dL) yüksek olması ile tanımlanmıştır (36).

İstatistiksel Analiz

Çalışmada sürekli değişkenleri normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler çalışmada normal dağılıma uygunluk göstermemesi nedeniyle medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiş olup kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmişlerdir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları iki grup olması durumunda Mann-Whitney U testi ile, grup

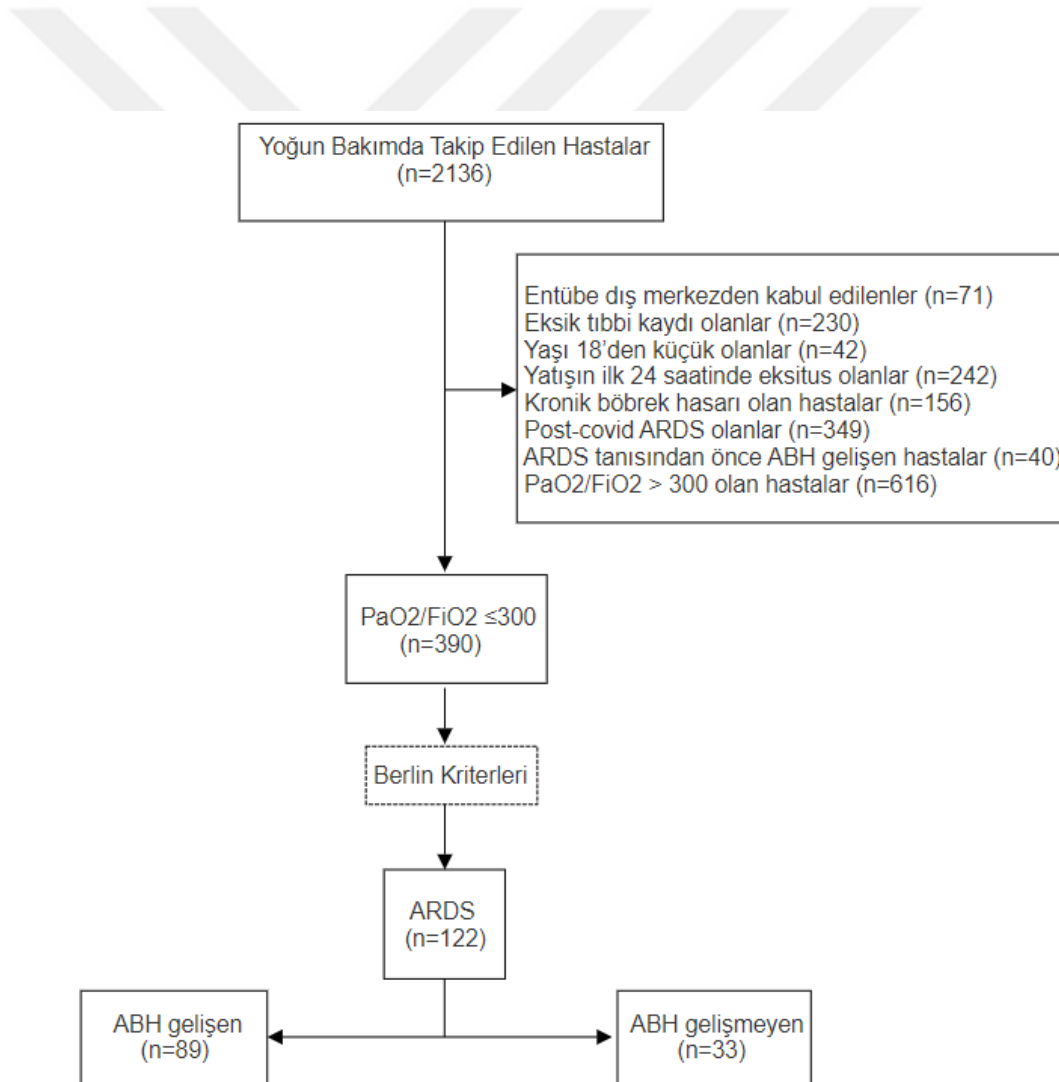
sayısının ikiden fazla olması durumunda ise Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler ise gruplar arasında ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mortalite üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörleri Cox regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.



BULGULAR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalı, Reanimasyon ünitesinde 1 Ocak 2016 - 1 Ocak 2023 tarihleri arasında takip edilen 2136 hastanın kaydı geriye doğru incelendi. Çalışmada belirlenen kriterlere uymayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı ≤ 300 olan 390 hasta ARDS Berlin tanı kriterlerine göre değerlendirildi. Toplam 122 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil-2).

Şekil-2: Hasta Akış Şeması



Çalışmaya dahil edilen tüm ARDS hastalarının demografik verileri ve komorbiditeleri Tablo-3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir.

Çalışmadaki ABH gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında cinsiyete, VKİ'ye ve sigara kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ABH gelişen hastalarda medyan yaş ABH gelişmeyen hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

ABH gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında ARDS geliştiği gün hesaplanan GKS'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken yoğun bakıma yatışta APACHE II ve ARDS tanı günündeki SOFA skorlarının ABH gelişen hasta grubunda daha yüksek olduğu saptandı.

Komorbiditelerde hipertansiyon ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) varlığı ABH gözlenen hasta grubunda daha fazla bulunmuştur. Diğer komorbiditelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir.

Hastaların ARDS verileri Tablo-5'te mevcuttur. ABH gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında Berlin sınıflamasına, ARDS başlangıç zamanına ve türüne göre istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. ARDS etiyolojisi değerlendirildiğinde primer ARDS'nin en sık nedeninin pnömoni (%86,8), sekonder ARDS'nin en sık nedeninin ise non-pulmoner sepsis (%35,5) olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo-3: ARDS hastalarında demografik verilerin dağılımı

ARDS	(n=122)
Cinsiyet (Kadın/ Erkek) (n)	52/ 70
Yaş(yıl)	58 (18-92)
VKİ (kg/m ²)	26,6 (14,1-46,29)
Sigara Kullanımı (n, %)	87 (71,3)
GKS _{geliş}	6 (3-15)
APACHE II skoru	23.5 (3-46)
SOFA _{geliş}	11 (0-22)
Komorbiditeler	
• DM (n, %)	39 (31,9)
• HT (n, %)	57 (46,7)
• KOAH (n, %)	23 (18,8)
• Astım (n, %)	5 (4,1)
• Malignite (n, %)	28 (22,9)
○ Hematolojik (n, %)	12 (42,8)
○ Solid (n, %)	16 (57,2)
• Siroz (n, %)	7 (5,7)
• Kalp Yetmezliği (n, %)	16 (13,1)
• Son 3 ay içerisinde cerrahi operasyon (n, %)	46 (37,7)
• KAH (n, %)	35 (28,6)
• SVO (n, %)	17 (13,9)
• Post KPR (n, %)	14 (11,4)
• Sepsis (n, %)	116 (95)
• Gebe Postpartum (n, %)	4 (3,3)
• İmmünsupresyon (n, %)	29 (23,7)
○ Nötropeni (n, %)	11 (37,9)
○ Sitotoksik ilaç (n, %)	8 (27,6)
○ Steroid (n, %)	8 (27,6)
○ İmmün Yetmezlik (n, %)	2 (7,9)
• Vaskülit (n, %)	12 (9,8)

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

VKİ: body mass index- Vücut kitle indeksi, GKS: glaskow koma skoru, APACHE: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation- Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment- Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi, KAH: Koroner arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay KPR: kardiyopulmoner resüsitasyon

Tablo-4: ARDS hastalarında ABH gelişen ve gelişmeyen gruplara göre demografik verilerin dağılımı

	ABH		p-değeri
	Var (n=89)	Yok (n=33)	
Cinsiyet (Kadın/ Erkek) (n)	37/ 52	15/ 18	0,571 ^a
Yaş (yıl)	61 (18-92)	50 (18-90)	0,024^b
VKİ (kg/m ²)	26,9 (16,18-44)	26,06 (14,1-46,29)	0,241 ^b
Sigara Kullanımı (n, %)	65 (73,1)	22 (66,6)	0,408 ^a
GKS _{geliş}	6 (3-15)	6 (3-15)	0,913 ^b
APACHE II skoru	25,2 (11-46)	18,9 (3-38)	<0,001^b
SOFA _{geliş}	12 (0-22)	9 (3-17)	0,001^b
Komorbiditeler			
• DM (n, %)	32 (35,9)	7 (21,2)	0,062 ^a
• HT (n, %)	47 (52,8)	10 (30,3)	0,014^a
• KOAH (n, %)	21 (23,3)	2 (6,3)	0,034^a
• Astım (n, %)	5 (5,6)	0	0,374 ^c
• Malignite (n, %)	24 (26,9)	4 (12,1)	0,120 ^a
○ Hematolojik (n, %)	11 (45,8)	1 (25)	0,613 ^c
○ Solid (n, %)	13 (54,2)	3 (75)	
• Siroz (n, %)	5 (5,6)	2 (6,1)	>0,999 ^c
• Kalp Yetmezliği (n, %)	13 (14,6)	3 (9,1)	0,557 ^c
• Son 3 ay içerisinde cerrahi operasyon (n, %)	31 (34,8)	15 (45,5)	0,411 ^a
• KAH (n, %)	28 (31,4)	7 (21,2)	0,321 ^a
• SVO (n, %)	12 (13,4)	5 (15,1)	>0,999 ^c
• Post KPR (n, %)	10 (11,2)	4 (12,5)	>0,999 ^c
• Sepsis (n, %)	89 (100)	27 (84,3)	0,723 ^a
• Gebe Postpartum (n, %)	1 (1,1)	3 (9,4)	0,055 ^c
• İmmünsupresyon Varlığı (n, %)	23 (25,8)	6 (18,1)	0,437 ^a
○ Nötropeni (n, %)	10 (43,5)	1 (16,7)	0,348 ^d
○ Sitotoksik ilaç (n, %)	7 (30,4)	1 (16,7)	
○ Steroid (n, %)	5 (21,7)	3 (50)	
○ İmmün Yetmezlik (n, %)	1 (4,3)	1 (16,7)	
• Vaskülit (n, %)	11 (12,2)	1 (3,1)	0,181 ^c

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir. a: Ki-kare Testi, b: Mann-Whitney U Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi.

VKİ: body mass index- Vücut kitle indeksi, GKS: glaskow koma skoru, APACHE: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation- Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment- Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi, KAH: Koroner arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay KPR: kardiyopulmoner resüsitasyon

Tablo-5: ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda ARDS verilerine göre değişim

Berlin Sınıflaması	ABH		p-değeri
	Var (n=89)	Yok (n=33)	
• Hafif (n, %)	15 (16,8)	7 (21,2)	0,800 ^a
• Orta (n, %)	48 (53,9)	17 (51,5)	
• Ağır (n, %)	26 (29,3)	9 (27,3)	
ARDS başlangıç zamanı	ABH		
	Var (n=89)	Yok (n=33)	
• Erken (n, %)	84 (94,3)	29 (87,8)	0,696 ^c
• Geç (n, %)	5 (5,7)	4 (12,2)	
ARDS Türü	ABH		
	Var (n=89)	Yok (n=33)	
• Primer (n, %)	67 (75,3)	24 (72,7)	0,681
• Sekonder (n, %)	22 (24,7)	9 (27,3)	
Primer ARDS Sebebi	ABH		
	Var (n=67)	Yok (n=24)	
• Pnömoni (n, %)	57 (85,1)	22 (91,7)	0,793 ^d
• Aspirasyon (n, %)	9 (13,4)	2 (8,3)	
• Vaskülit (n, %)	1 (1,5)	0	
Sekonder ARDS Sebebi	ABH		
	Var (n=22)	Yok (n=9)	
• Non-pulmoner sepsis (n, %)	14 (63,6)	4 (44,4)	0,338 ^d
• Travma (n, %)	4 (18,2)	5 (55,6)	
• TRALI (n, %)	1 (4,5)	0	
• Pankreatit (n, %)	1 (4,5)	0	
• Diğer (n, %)	2 (9,1)	0	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir

TRALI: Transfusion-related acute lung injury- Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı

a:Ki-kare Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi

Çalışmaya dahil edilen hastaların yoğun bakım ünitesinde uygulanan tedavileri Tablo-6'da verilmektedir. Toplamda 12 hastaya ağır ARDS nedeniyle yeterli gaz difüzyonu sağlanamadığı için venö-venöz uygulanan ekstrakorporal membran oksijenasyonu (VV-ECMO) destek tedavisi uygulandı. Bu hastalardan 9'unda tedavilerinin devamı sırasında ABH gelişmiştir. Tanı anından ECMO tedavisine kadar geçen gün sayısı ve ECMO tedavisinde geçen gün sayısı değişkenleri için çalışma grupları arasında ABH gözlenmeyen gruptaki birim sayısı istatistiksel analiz için yeterli olmaması (n=3) nedeni ile analiz gerçekleştirilememiştir.

Vazoaktif ajan kullanımı ve kullanılan ajan sayısı ABH gözlenen hastalarda, ABH gözlenmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ABH gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında kan ürünü transfüzyonu uygulama oranına göre anlamlı farklılık gözlenmedi; ancak ürün bazında değerlendirildiğinde taze donmuş plazma (TDP), eritrosit süspansiyonu (ES) ve trombosit süspansiyonu (TS) replasmanının ABH gelişen hasta grubunda istatistiksel olarak daha fazla yapıldığı gözlemlendi. ABH gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında nefrotoksik ajan kullanım oranına göre anlamlı farklılık yoktu.

Tablo-6: ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda ARDS tedavi yöntemlerine göre değişim

	ABH		p-değer i
	Var (n=89)	Yok (n=33)	
Prone pozisyon (n, %)	15 (%16,8)	4 (%12,1)	0,596 ^c
Kas Gevşetici			
• İnfüzyon (n, %)	4 (%4,5)	1 (%3,1)	>0,999 ^d
• Aralıklı bolus (n, %)	30 (%33,7)	11 (%33,3)	
• Yok (n, %)	55 (%61,8)	21 (%63,6)	
ECMO	9 (%10)	3 (%9,4)	>0,999 ^c
Steroid Tedavisi			
• <1 mg/kg (n, %)	11 (%12,3)	3 (%9,1)	0,917 ^a
• >1 mg/kg (n, %)	33 (%37,2)	12 (%36,4)	
• Yok (n, %)	45 (%50,5)	18 (%54,5)	
Yoğun bakımda vazoaktif ajan kullanımı (n, %)	81 (%91)	23 (%69,7)	0,020^c
Kullanılan vazoaktif ajan sayısı			
• 1 (n, %)	17(%21)	13(%56,5)	0,001^a
• >1 (n, %)	64(%79)	10(%43,5)	
Yoğun bakımda kan ürünü transfüzyonu (n, %)	74(%83,1)	24(%72,7)	0,161 ^a
TDP transfüzyonu (n, %)	59(%66,2)	13(%39,3)	0,014^a
ES transfüzyonu (n, %)	70(%78,6)	20(%60,6)	0,031^a
TS transfüzyonu (n, %)	30(%33,7)	4(%12,1)	0,024^a
Kriyopresipitat transfüzyonu (n, %)	2(%2,2)	0	>0,999 ^c
Yoğun bakımda nefrotoksik ajan kullanımı (n, %)	79(%88,7)	28(%84,8)	0,536 ^c
Kontrast madde kullanımı (n, %)	40(%44,9)	19(%57,5)	0,298 ^a
Antimikrobiyal ajan kullanımı (n, %)	63(%70,7)	21(%63,6)	0,366 ^a
NSAİ kullanımı (n, %)	31(%34,8)	17(%51,5)	0,151 ^a

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, TPN: total paranteral nütrisyon, TDP: taze donmuş plazma, ES: eritrosit süspansiyonu, TS: trombosit süspansiyonu, NSAİ: non-steroid antiinflamatuvar ilaç
a: Ki-kare Testi, b: Mann-Whitney U Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi

ABH gelişen 89 hastanın ABH ile ilgili değerleri, KDIGO evrelemesi ve kan gazı değerleri Tablo-7’de mevcuttur. Hastaların tanı anındaki ABH evresi ile en kötü ABH evresi arasındaki değişim incelendiğinde hastaların %44,9’unun (n=40) tanı anında evre 3 iken evre 3 olarak kaldığı, %16,9’unun (n=15) hastalık evresinin evre 2’den evre 3’ e ilerlediği ve %11,2’sinin (n=10) ise evre 1’den evre 3’e ilerlediği görülmektedir.

Tablo-7: ABH gelişen hastalarda evreleme ve kan gazı değerleri

ABH	n= 89
ARDS’nin kaçınıcı günü ABH gelişti	3 (1-14)
ABH tanısı aldığı anda sıvı dengesi (mL)	3960 (-660 - 18630)
Tanı anındaki KDIGO evresi	
• Evre 1 (n, %)	13 (14,6)
• Evre 2 (n, %)	11 (12,4)
• Evre 3 (n, %)	65 (73)
Yoğun bakımda RRT	61 (68,5)
KDIGO evresi değişimi	
• Evre 1→1 (n, %)	12 (13,5)
• Evre 1→2 (n, %)	6 (6,7)
• Evre 1→3 (n, %)	10 (11,2)
• Evre 2→1 (n, %)	1 (1,1)
• Evre 2→2 (n, %)	5 (5,6)
• Evre 2→3 (n, %)	15 (16,9)
• Evre 3→3 (n, %)	40 (44,9)
ABH Tanısı Alınan Gün AKG	
• PH (mmHg)	7,26 (7,23-7,3)
• PaO ₂ (mmHg)	84,9 (30-166)
• PaCO ₂ (mmHg)	45,9 (25-55)
• HCO ₃ (mEq/L)	22,6 (11-38,2)
• Laktat (mmol/L)	33 (7-159)
• BE (mmol/L)	-3,7 (-29 – 15,5)

Veriler n(%) ve medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

RRT: renal replasman tedavisi, KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes, AKG: arteriyel kan gazı, PO₂: parsiyel oksijen basıncı mmHg, PCO₂: parsiyel karbondioksit basıncı mmHg, HCO₃: bikarbonat mEq/L, BE: baz açığı mmol/L

Hastaların kan gazı değerlerinin günlere göre değişimi incelendiğinde ARDS tanısının ilk gününde pH, HCO₃ ve BE değerinin ABH gelişen grupta istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür. ABH gelişen hastaların tanı anındaki kan gazı değerleri KDIGO evrelerine göre Tablo-8’de

karşılaştırılmıştır. ABH evre 1'den evre 3'e ilerledikçe de pH, HCO₃ ve BE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmıştır.

Tablo-8: ABH gelişen hastalarda tanı anında ölçülen arteriyel kan gazı değerleri

ABH (n=89)	Evre 1(n=13)	Evre 2(n=11)	Evre 3(n=65)	p-değeri ^e
pH (mmHg)	7,33 (7,19-7,50)	7,38 (7,27-7,52)	7,23 (6,8-7,5)	0,002
PaO ₂ (mmHg)	91,7 (50-160)	91,5 (44-150)	82,4 (30-166)	0,624
PaCO ₂ (mmHg)	50,7 (36-75)	45 (28,6-69)	45,2 (25-85)	0,203
HCO ₃ (mEq/L)	25,6 (17-32)	25,2 (18,9-38,2)	21 (11-35,3)	0,010
Laktat (mmol/L)	25,3 (8-45)	30 (7-144)	35 (7-159)	0,567
BE (mmol/L)	0,07 (-10 -7,3)	0,4 (-7 -15,50)	-5,2 (-29 -14)	0,002

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

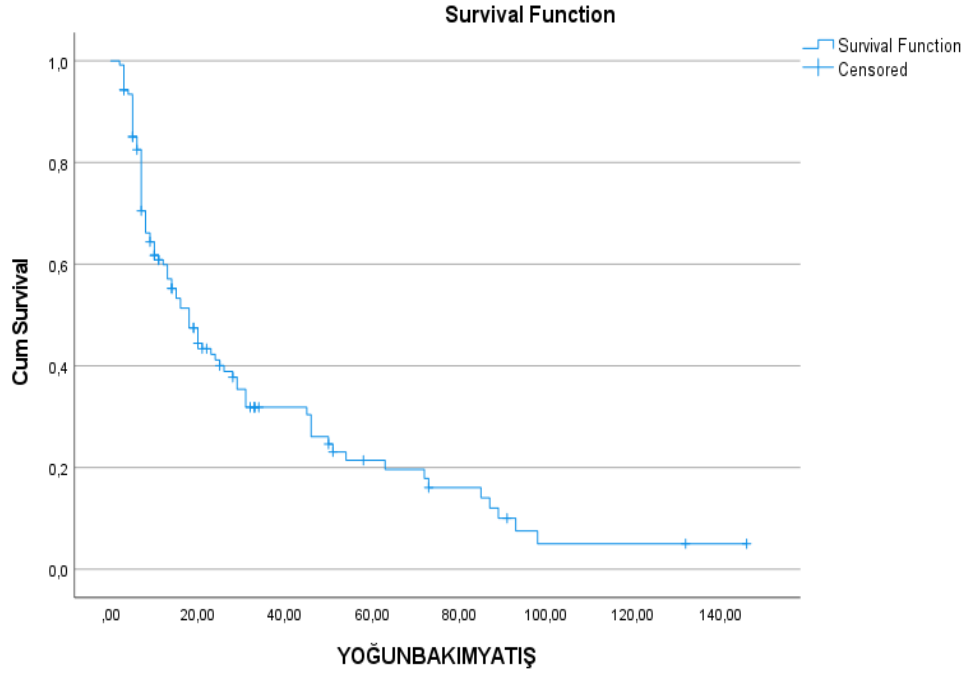
e: Kruskal-Wallis Testi

ABH gözlenen hasta grubunda PaO₂/FiO₂ oranının günlere göre değişimi değerlendirildiğinde değerler arası anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Grupların toplam SOFA skorlarının günlere göre değişimi incelendiğinde ABH gelişen hasta grubunda 5. gün ölçülen toplam SOFA skoru ile 1. gün ölçülen toplam SOFA skoru arasında anlamlı bir fark bulunmazken ABH gelişmeyen grupta SOFA skorlarının 5. günde 1. güne göre ortalama 1,5 birim azaldığı gözlemlenmiştir.

Hastaların yoğun bakımda yatış süresince 28 günlük ve 90 günlük mortaliteleri sırasıyla %53,2 ve %63,1 olarak gözlendi. Şekil-3'te Kaplan-Meier sağkalım eğrisi ile hastaların yoğun bakımda yatış süresinin kümülatif sağkalım ile ilişkisi verilmektedir. Yoğun bakım yatış süresi uzadıkça sağkalım belirgin şekilde azalmaktadır. Hastalar yoğun bakım yatışından itibaren 90 günlük bir dönem tarandığı için 90 gün sonrasına ait veri bulunmamaktadır.

Şekil-3: Yoğun bakımda yatma süresi ve kümülatif sağkalım eğrisi



28 günlük mortalite üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla öncelikle tek değişkenli Cox regresyon analizi yapılmış ve analiz sonrasında $p < 0,25$ kriterini sağlayan değişkenler ise çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde değişken seçim yöntemi olarak geriye doğru seçim yaklaşımı belirlenmiş olup analizin final adımında elde edilen regresyon modeli anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizine ait sonuçlar Tablo-9'da raporlanmıştır.

Analiz sonuçları incelendiğinde yaş değişkeninde gözlenecek olan bir yıllık artışın 28 günlük mortalite riskini 1,03 kat arttırdığı belirlenmiştir. Hipertansiyon gözlenmesinin mortalite üzerinde koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır. Malignite varlığının 28 günlük mortalite gözlenme riskini 2,2 kat arttırdığı belirlenmiş olup, KAH gözlenmesinin 28 günlük mortalite üzerinde 3,47 kat risk oluşturduğu saptandı. Akut böbrek hasarı gözlenen hastalarda 28 günlük mortalite gözlenme riski 3,16 kat fazla iken, laktat (1. Gün) düzeyinde gözlenecek olan bir birimlik artışın 28 günlük mortalite riskini 1,03

kat arttırdığı saptanmıştır. Ek olarak tanı anında PaO_2/FiO_2 düzeyinde gözlenecek olan bir birimlik artışın 28 günlük mortalite üzerinde koruyucu etki gösterdiği saptandı.

Tablo-9: 28 günlük mortalite üzerine etki eden risk faktörleri

	HR	%95 Güven Aralığı		p
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Yaş (yıl)	1,03	1	1,04	0,019
HT	0,23	0,12	0,47	<0,001
Malignite	2,20	1,24	3,90	0,007
KAH	3,47	1,61	7,49	0,002
ABH	3,16	1,50	6,66	0,002
Tanı PaO_2/FiO_2	0,99	0,99	1	0,037
Laktat (1.gün)	1,03	1,02	1,05	<0,001

HR: Hazard Oranı; HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, ABH: Akut Böbrek Hasarı, PaO_2 : Arteriyel parsiyel oksijen basıncı, FiO_2 : İnspiriyum havasındaki fraksiyone oksijen

TARTIŞMA VE SONUÇ

ARDS hastalarında ABH gelişim insidansını, risk faktörlerini ve mortaliteye etkisini incelediğimiz çalışmamızda hastaların %72,9'unda ABH geliştiği ve bu hastaların yarısından fazlasının KDIGO sınıflamasına göre evre 3 olduğu saptanmıştır. Hastalarda yaş, HT ve kronik akciğer hastalığı varlığı, hastalık şiddeti skorunun (SOFA ve APACHE II) daha yüksek olması, vazoaktif ajan kullanımı ve ARDS'nin birinci gününde asidozun artması ABH gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Berlin tanı kriterlerine göre ARDS'nin ağırlığı ile ABH gelişimi arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum ARDS hastalarında ABH gelişiminde hipoksemiden ziyade mekanik ventilasyon, sistemik inflamasyon ve kardiyak yetmezlik tablolarının ön planda olduğunu düşündürmektedir. Hastaların 28 günlük sağkalımı incelendiğinde yaş, bilinen koroner arter hastalığı veya malignite varlığı, ABH gelişimi ve laktat yüksekliği risk faktörü olarak belirlenmiştir.

ARDS tanılı hastalarda ortaya çıkan sistemik inflamasyonun etkisiyle kardiyak, nörolojik ve renal başta olmak üzere ekstrapulmoner organ hasarları oluşabilmekte ve mortalite için riskleri arttırabilmektedir. Kallet ve ark.'nın (37) ARDS hastalarında ağır hipoksemi ve çoklu organ disfonksiyonu gelişimi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında ekstrapulmoner organ disfonksiyonu gelişiminin ağır ARDS hastalarında daha sık olduğu ve mortalitede artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Panitchote ve ark.'nın (7) ARDS hastalarında ABH gelişimini inceledikleri çalışmalarında hastaların %68,3'ünde ABH geliştiği ve mortalite oranlarının arttığı belirtilmiştir. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde ARDS hastalarında ABH gelişme sıklığı yüksek bulunmuş olup bu hasta grubunda daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

ARDS'nin başlangıcı ve mekanik ventilasyon desteğinin başlangıcından sonraki erken dönemde inflamasyon ve mekanik ventilasyonun yaratacağı hasarla ilişkili olarak organ hasarı erken dönemde

başlayabilir. Liu ve ark.'nın (32) ARDSnet çalışmasında ARDS tanılı hastaların %24'ünde mekanik ventilasyonun ilk 4 gününde ABH geliştiği gözlenmiştir. Darmon ve ark.'nın (26) yaptığı çalışmada ARDS sonrası ABH gelişme süresi ortalama 2 gün, Panitchote ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamızda olduğu gibi ortalama 3 gün olarak gözlemlenmiştir. Bu durum ARDS'nin ilk 3 günü ABH gelişmesi için daha büyük bir risk oluşturduğu ve bu kritik dönemde hastaların ABH açısından daha yakından takip edilmesi gerektiği şeklinde yorumlanabilir.

ARDS tanılı hastalarda altta yatan ko morbiditelerin varlığı, yatış esnasındaki APACHE II ve takip esnasındaki SOFA skorlarının yüksekliği ABH gelişiminde etkili olabilir. Darmon ve ark.'nın (26) çalışmasında ileri yaş, erkek cinsiyet, DM, kalp hastalığı, immünsüpresyon, siroz ve hematolojik malignite gözlenmesi ABH gelişiminde anlamlı bulunmuştur. Cui ve ark.'nın (38) yaptığı çalışmada ileri yaş, DM, kronik böbrek hastalığı varlığı, APACHE II skoru yüksekliği, ECMO desteği, ilk üç gün ölçülen laktat düzeyi yüksekliği ARDS tanılı hastalarda ABH gelişimi için anlamlı bulunmuştur. Panitchote ve ark.'nın (7) ARDS tanılı hastalarda ABH gelişimi ile ilgili yaptığı çalışmasında ileri yaş, SOFA ve APACHE III skorlarının yüksekliği, DM, siroz, septik şok varlığı ABH grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise ARDS tanılı hastalarda ileri yaş, hipertansiyon ve altta yatan kronik akciğer hasarının varlığı ABH gelişmesi için risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ekstrapulmoner SOFA skorları yüksekliğinin ve yüksek APACHE II değerlerinin ABH gelişiminde önemli bir etken olduğu saptandı. ABH tanılı hastaların septik hastalar olması ve kardiyovasküler SOFA skorlarının daha yüksek olmasının bu duruma neden olduğunu düşünmekteyiz.

Sepsis, böbrek hasarı gibi çoklu organ disfonksiyonuna neden olan enfeksiyona karşı düzensiz konak tepkisidir (36). ARDS hastalarında sepsis görülme sıklığı ARDS tanısı olmayan hastalara göre daha fazladır ve sepsis ARDS hastaları için mortalitenin önemli bir belirleyicisidir (39,40). ARDS hastalarında mortalitenin temel nedeni refrakter hipoksemiden ziyade sepsis ve MODS gelişmesidir (41). Sepsis ilişkili akut böbrek hasarı ise sepsis tanısı

sonrası 7 gün içinde ABH gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (42). Yoğun bakımlarda sepsis ile ilişkili ABH yaklaşık %50'lik bir oran ile yaygın görülen bir durumdur ve metabolik yeniden programlama, mikrosirkülasyon bozukluğu, mitokondriyal hasarlanma ve inflamatuvar yanıtlardaki düzensizlikler gibi nedenlere bağlı geliştiği düşünülmektedir. Sepsis ABH gelişimine en sık katkıda bulunan faktörlerden biri olduğu gibi ABH da sepsis gelişimi için bir risk faktörüdür ve hangisinin daha önce geliştiğini anlamak zordur (42–44). Caballero ve ark. (45) çalışmasında ABH gelişiminin sepsisin erken habercisi olabileceğini öne sürmüştür. Mehta ve ark.'nın (46) yaptığı bir çalışmada hastaların %28'inde sepsis sonrası ABH geliştiği, %56'sında ise ABH sonrası sepsis geliştiği gözlenmiştir. Zhou ve ark.'nın (47) çalışmasında sepsis ilişkili ARDS hastalarının %34,6'sında ilk 48 saatte ABH gelişmiştir. Liu ve ark.'nın (48) yayımladığı bir meta analizde sepsis ile ilişkili ABH gelişen hastalarda en sık görülen yandaş problem ARDS olmuştur. Çalışmamızda her iki grupta da sepsis görülme sıklığı yüksek olduğu için sepsis varlığı ABH gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fakat ABH tanısı alan tüm hastalarda sepsis gelişmiş olması sepsis varlığının ABH için bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmaları desteklemektedir. Çalışmamızda vazoaktif ajan kullanımının ABH gelişmesi için bir risk faktörü olarak bulunması ve kullanılan ajan sayısı arttıkça ABH gelişme sıklığının artması da bu düşüncüyü desteklemektedir. Sepsis tedavisinin temelini oluşturan hemodinaminin korunması ile global doku perfüzyonunun yeniden sağlanması gibi antibiyoterapiye erken başlamak da böbrek hasarından korunmak için kritik öneme sahiptir (44,49). Septik şokta gecikmiş antibiyoterapi uygulamak ABH gelişimi ve mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur (49). Antibiyoterapi seçimi de tedavinin başlanma süresi kadar önemlidir; tedavi rejiminde kullanılan ajanların nefrotoksitesi ve renal klirensi de göz önünde bulundurulmalı ve doz aşımı konusunda dikkatli olunmalıdır. Çalışmamızda nefrotoksik antimikrobiyal ajanların kullanımı ABH gelişimi için risk oluşturmamıştır. Yoğun bakım ünitemizde bu ajanların kullanımında hastaların renal fonksiyonlarının mercek altına alınması bu durumu açıklayabilir.

Kontrast madde kullanımı geçmişte iyatrojenik ABH için yaygın bir risk faktörü olarak görülmüş olsa da günümüzde ABH ve kontrast madde arasındaki ilişkinin abartıldığı, fakat böbrek hasarı için risk faktörü olan grupta (özellikle tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) $< 30 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ olan hastalar) ABH gelişimi için anlamlı olabileceği düşünülmektedir (50–52). McDonald ve ark.'nın (53) yaptığı bir çalışmada kontrast madde maruziyetinin ABH gelişimi, diyaliz endikasyonu ve mortalite için bir risk faktörü olmadığı; ancak bilinen böbrek hasarı olan hastalarda kontrast sonrası diyaliz ihtiyacının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Hinson ve ark.'nın (52) sepsis tanılı hastalarda yaptığı çalışmada kontrast madde maruziyetinin ABH gelişimi için risk faktörü olmadığı bildirilmiştir. Miyamoto ve ark.'nın (54) sepsis tanılı hastalarda yaptığı geniş gözlemsel çalışma kontrast madde ile ABH gelişimi ve morbidite arasındaki ilişkiyi desteklememiştir. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde kontrast madde maruziyeti ABH gelişimi ve mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. Bunun, günümüzde yapılan pek çok çalışma ile kontrast nefropatisinin daha iyi anlaşılmış olması, yoğun bakımlarda kontrast nefropatisi gelişmeden önlemlerin alınması ve kontrast maruziyeti sonrası hastaların renal fonksiyonlarının daha yakından takip edilmiş olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

NSAİİ'ler arasıdonik asit döngüsündeki siklooksijenazların (COX-1 ve COX-2) inhibisyonu ile prostanooidlerin (prostaglandinler [PG'ler], prostasiklinler, tromboksanlar) sentezine etki eden antiinflamatuvar, antipiretik ve analjezik özelliklere sahip yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Prostanooidler (özellikle PGE₂ [tübüler PG] ve PGI₂ [vasküler PG]) böbrek kan akışının korunmasında anahtar role sahiptir. Böbreklerde COX'un her iki izoformu da mevcuttur; ancak bu enzimlerin böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri zıttır. COX-1 esas olarak renal hemodinami ve glomerüler filtrasyon kontrolünde önemliyken, COX-2 öncelikle tuz ve su atılımında etki etmektedir. COX-1 inhibisyonu ile natriürez artar ve kan basıncı düşer; COX-2 inhibisyonu ile sodyum ve su tutulumu artar buna sekonder kan basıncı yükselir. Bu nedenle kullanılan NSAİİ hangi enzime spesifik ise renal etkisi ona göre belirlenmektedir (55). Normotansif hastalarda NSAİİ kullanımı böbrek

fonksiyonlarını önemli derecede etkilemezken; altta yatan konjestif kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, siroz gibi durumlarda renal kan akışı ve GFR'nin korunması PG'lere daha bağımlı hale gelmektedir. Bu hasta grubunda NSAİİ kullanımının böbreklerde ABH, tübülointerstisyel nefrit (TIN), nefrotik sendrom ve KBH gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (56,57). Literatürde NSAİİ kullanımına sekonder ABH gelişiminin nadir olduğu, özellikle ileri yaş ve çeşitli komorbiditeleri olan hasta grubunda yüksek doz kullanımda görülebileceği belirtilmektedir (56,58,59). Çalışmamızda KAH gibi kronik hastalıkları nedeniyle aspirin kullanan hastaların tedavilerine devam edildiği için NSAİİ kullanım oranları yüksek bulunmuş; fakat bu durum ABH gelişimi için anlamlı olmamıştır. Bunun yoğun bakım hastalarında diğer NSAİİ'lerin kullanımından olası yan etkileri sebebiyle özellikle böbrek hasarı için risk grubunda olduğu düşünülen hastalarda kaçınılması ve mümkün olduğunca düşük dozlarda uygulanmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

ARDS hastalarına yönelik tedavinin temeli akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi ve destekleyici önlemlerdir. ARDS hastalarında prone (yüzüstü) pozisyon bağımlı ve bağımsız akciğerler arasında daha eşit bir gaz dağılımı ile daha homojen bir havalanma sağlayarak ventilasyon/perfüzyon oranını iyileştirir ve rekrutment potansiyelini artırır (2,60). Alveoler stres ve gerilimin azalması ile ventilasyon ilişkili akciğer hasarı riski azalır (61,62). Fakat prone pozisyon nedeniyle venöz yollara erişim zor olabilir, havayolu obstrüksiyonu ve hastaların yanlılıkla ekstübasyonu meydana gelebilir, potansiyel hemodinamik dengesizlikler ve vazoaktif ajan ihtiyacında artış gözlemlenebilir. Dolayısıyla prone pozisyon için ekip çalışması gereklidir (60,63,64). Prone pozisyonun ABH ile ilişkisi hala tartışmalıdır. Prone pozisyonda intraabdominal basıncın artmasına sekonder renal perfüzyon özellikle obez hastalarda bozulabilir; fakat oksijenasyonun iyileşmesi ve venöz dönüşün artması sebebiyle renal perfüzyon korunabilir. La Rosa ve ark. (65) prone pozisyona alınan ARDS hastalarında daha fazla ABH geliştiğini gözlemlemişlerdir. Hering ve ark.'nın (64) çalışmasında ise prone pozisyonun intraabdominal basıncı artırmasının renal perfüzyonu etkilemediği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda prone pozisyon ABH gelişimi

için anlamlı bulunmamıştır. Hasta profilimizin ortalama VKİ'sinin yüksek olmaması, hemodinamik instabilite geliştiği zaman hastaların hemen sırtüstü pozisyona alınması ve intraabdominal basınç artışı için risk grubunda olan hastaların prone pozisyona mümkün olduğunca alınmaması hasta grubumuzda renal perfüzyonun korunduğunu düşündürmektedir.

VV-ECMO tedavisi ağır ARDS hastalarında gaz değişimini iyileştirmek amacıyla geçici bir destek sistemi olarak kullanılmaktadır (66). Hastaların mevcut komorbiditeleri, dekompanze kalp yetmezliği, volüm yükünün artması, sepsis ve ECMO'ya bağlı iyatrojenik faktörler ABH başta olmak üzere çoklu organ yetmezliği gelişimi için büyük risk oluşturur. ECMO ilişkili ABH'nin patogeneğinde proinflamatuvar mediatörlerin aktivasyonu, glikokaliksin hasarlanması, renal vasküler yatakta değişiklikler, renal otoregülasyonda bozulma, iskemi-reperfüzyon hasarı, hemolitik ve oksidatif stres gibi değişikliklerin rol aldığı düşünülmektedir. ECMO hastalarında ABH gelişme riski %85'lere varan oranda oldukça yüksek bulunmuştur ve bu hasta grubunda mortalite oranı %80'lere kadar yükselmektedir. (67–70). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde ECMO tedavisi uygulanan hastaların %75'inde ABH gelişmiştir. Fakat ECMO tedavisi uygulanan hasta sayısı yeterli olmadığı için bulgularımız ile grup karşılaştırması yapılamamıştır (Tablo-6).

Yoğun bakımda takip edilen ağır ARDS hastalarında mekanik ventilasyon uyumsuzluğunu ve solunum işini azaltarak oksijenasyonu iyileştirmek için NMBA infüzyonu uzun zamandan beri kullanılmaktadır (46,51,52). Fakat uzamış kullanımlarında yoğun bakım ilişkili kas güçsüzlüğü, myopati, polinöropati ve bunlara bağlı olumsuz sonuçlar görülebilir (53). Yoğun bakım ünitemizde de NMBA kullanımı bu nedenle sınırlı ve kısa süreli kullanılmaktadır. Bu nedenle NMBA kullanımı ABH gelişimi için anlamlı bulunmamıştır.

ARDS hastalarında mekanik ventilasyonun kardiyovasküler, renal, nörohormonal ve proinflamatuvar mediatörler salınımı gibi değişiklikler ile böbrekler üzerindeki olumsuz etkisi pek çok çalışma ile gösterilmiştir

(6,28,30,71). Malek ve ark. (31) bu olumsuz etkileri azaltmak için ARDS hastalarında akciğer koruyucu ventilasyonda tidal volüm 6 ml/kg/ideal ağırlık, Ppeak < 30 cmH₂O, FiO₂ mümkün olduğunca düşük ve pH en düşük 7,2 olacak şekilde hiperkapniye izin verilmesini önermiştir. Ranieri ve ark. (72) da ARDS hastalarında böbrek hasarını azaltmak için bu hastalarda akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri uygulanmasını önermiştir. 2000 yılında yapılan ARMA çalışması düşük tidal hacmi ve sınırlı plato basıncı olan hastalarda daha az böbrek yetmezliği geliştiğini göstermiştir (8). Panitchote ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmada ABH gelişen hasta grubunda daha yüksek PEEP, Ppeak, ortalama hava yolu basıncı (Pmean) ve dakika ventilasyonu olduğu gözlemlendi. Seeley (29) çalışmasında ARDS hastalarında akciğer koruyucu ventilasyon uygulanmasının ABH dahil ekstrapulmoner organ disfonksiyonu gelişimini azalttığını belirtmiştir. Yoğun bakım ünitemizde tüm ARDS hastalarında mümkün olduğunca akciğer koruyucu ventilasyon protokolü uygulanmıştır; bu nedenle çalışmamızda bu karşılaştırmayı yapmamız mümkün olmamıştır. Akciğer koruyucu ventilasyonda hiperinflasyon azalabilir ve proinflatuar sitokinler daha az salgılanabilir; ancak respiratuar asidoz açısından hastalar yakın takip edilmelidir. (73). Bu nedenle akciğer koruyucu ventilasyonda bireysel yaklaşım yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Panitchote ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmada ARDS tanısı alınan ilk gün arteriyel kan gazında pH değeri ABH gelişen hasta grubunda daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da ARDS'nin 1. gününde arteriyel kan gazında asidoz gelişmesi ve ayrıca HCO₃⁻ ve BE değerlerinin düşük olması ABH'nin gelişimi ve ciddiyeti ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur. ABH evre 3 hastalarda tanı anında daha ağır asidoz ve hiperlaktatemi saptanmasının bu hastalarda ciddi doku perfüzyon bozukluğunu yansıttığı gözlemlenmiştir. Bu durum asidoz sebebiyle oluşan hücresel bozukluklar ve hemodinamik değişikliklerin ABH riskini artırdığı şeklinde yorumlanabilir.

ARDS yoğun bakımlarda önemli bir mortalite kaynağı olmaya devam etmektedir. Yakın zamanlı bir çalışmada yoğun bakımlarda ARDS tanılı hastaların ARDS tanısı olmayan hastalara göre mortalite oranlarının %15

arttığı gözlemlenmiştir (74). Sepsis tanılı ARDS hastalarında bu oran %37'lere çıkmaktadır (40). Bellani ve ark.'nın (4) yaptığı çalışmada ise ARDS tanılı hastalarda mortalite oranının %40'lara çıktığı gözlemlenmiştir. Yoğun bakım ünitesinde ARDS kaynaklı mortaliteye etki eden faktörlerin incelendiği çalışmamızda yoğun bakım yatış süresi uzadıkça sağkalımın belirgin şekilde azaldığı gözlenmektedir. Yoğun bakımda yatış süresi uzadıkça uzamış mekanik ventilasyon süresi, aşırı volüm yüklenmesi, sepsis ve çoklu organ disfonksiyonu gibi olayların mortaliteyi artırmış olması muhtemeldir. ARDS hastalarında Berlin tanı kriterlerine göre belirlenen evre hastalığın ve hipoksinin ciddiyetini belirlemektedir. Hughes ve ark.'nın (75) çalışmasında $PaO_2/FiO_2 < 100$ olan hastaların mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur. Bellani ve ark.'nın (4) çalışmasında ARDS evresi kötüleştikçe mortalitenin arttığı gözlemlenmiştir. Kamo ve ark. (76) hastaların Berlin tanı evresinin prognoz ile ilişkili olduğunu, ağır ARDS hastalarının 30 günlük mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Fakat Hernu ve ark. (77) ise ARDS evresinin 28 günlük mortalite ile ilişkili olmadığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise tanı anındaki PaO_2/FiO_2 düzeyi daha yüksek olan hastaların 28 günlük mortalite oranları daha düşük bulunmuştur. Bu durum ARDS hastalarında mekanik ventilasyon stratejilerinde gaz difüzyonunun iyileştirilmesinin hedeflenmesinin mortaliteye de etkisi olduğunu göstermektedir.

ARDS hastalarında ileri yaş mevcut komorbiditelerle birlikte mortalite ve morbiditede artış ile ilişkilidir. Cooke ve ark.'nın (78) çalışmasında ARDS hastalarında yaş ile mortalitenin arttığı gözlemlenmiştir. Hughes ve ark.'nın (75) çalışmasında ileri yaş artan mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur. Milberg ve ark.'nın (79) çalışmasında 60 yaşın altındaki hasta grubunda mortalite oranları daha düşük bulunmuştur. Kamo ve ark. (76) ARDS hastalarında yaş ile mortalitenin arttığını gözlemlemişlerdir. Rocco Jr. ve ark.'nın (80) çalışmasında 75 yaş üzerinde mortalitenin 15 kat arttığı gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde yaşta her bir yıllık artışın 28 günlük mortalite riskini 1,03 kat arttırdığı belirlenmiştir. Mevcut komorbiditelerin mortalitede etkili olduğu düşünülse de çalışmamızda

kronik hipertansiyon tanılı hastalarda mortalite oranları daha düşük gözlenmiştir. bunun nedeninin yoğun bakım ünitemizde hipertansif hasta grubunda güncel sepsis kılavuzunda önerildiği gibi ortalama arteriyel basınç hedeflerinin daha yüksek tutulmasına, hipotansiyona daha erken ve agresif bir şekilde müdahale edilmesine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Hipoksi ve anaerobik durumlarda salınımı artan laktat düzeyi kritik hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir. ARDS hastalarında laktat üretimi inflamasyona sekonder akciğerlerde artan glukoz metabolizmasına, sitokinlerin direkt etkilerine ve hipoksik bölgelerdeki anaerobik metabolizmaya bağlı olarak artmaktadır (81). Brown ve ark. (82) pulmoner laktat salınımının akciğer hasarının ciddiyeti ile ilişkili olduğunu ve pulmoner laktat konsantrasyonlarının arteriyel laktat konsantrasyonuna katkı sağladığını belirtmiştir. ARDS hastalarında mevcut tabloya mortalite ve morbiditenin en sık nedeni olan sepsis ve MODS eklendiğinde de laktat seviyesi artmaktadır. Sepsiste yeterli volüm replasmanına rağmen kan laktat düzeyinin > 2 mmol/l olması mortalitenin artmasıyla ilişkilidir (36). Zhang ve ark. (83) yaptıkları çalışmada sepsis tanılı ARDS hastalarında laktat düzeylerinin değişiminin mortalite ve morbidite belirteci olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Wu ve ark. (84) arteriyel laktat düzeyi ile APACHE II skorunun kombine edilmesinin ARDS hastalarında prognozu değerlendirirken kullanılmasını önermiştir. Kamo ve ark. (76) çalışmasında artan laktat düzeylerinin ARDS hastalarında mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişler ve serum laktat düzeylerinin ARDS hastalarında sepsis gelişmese bile prognozu belirlemek için kullanılmasını önermişlerdir. Çalışmamızda hastaların ARDS tanısı aldıkları ilk gün ölçülen laktat düzeyindeki bir birimlik artışın 28 günlük mortalite riskini 1,03 kat arttırdığı saptanmıştır. Bu durum ARDS'nin erken döneminde hiperlaktatemi görülen hasta grubunda sepsis tablosunun da erken geliştiği ve bu duruma sekonder mortalitenin arttığı şeklinde yorumlanabilir.

Malignite tanılı hastalar solunum komplikasyonları için risk altındadır ve bu hasta grubunda yoğun bakım ünitesine yatışın en sık endikasyonu akut solunum yetmezliği ve ARDS'dir (85). Villar ve ark.'nın (39) çalışmasında

eksitus olan ARDS hastalarının %28,8'inde malignite tanısı mevcuttur. Lemiale ve ark.'nın (86) çalışmasında solunum sıkıntısı gelişen hemotolojik maligniteli hastalarda mortalite oranı % 32 bulunmuştur. Jiang ve ark. (87) maligniteli hastalarda solunum sıkıntısı ve invaziv mekanik ventilasyon desteği ihtiyacında mortalitenin %70'e varan oranda arttığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da malignite varlığının 28 günlük mortaliteyi 2,2 kat arttırdığı belirlenmiştir. Malignite tanısı olan hastaların kullanılan immünsüpresif tedavilere sekonder enfektif ajanlara ve sepsise yakalanma oranlarının yüksek olmasından dolayı mortalite oranlarının arttığı düşünülebilir.

Koroner arter hastalığı olan hastalarda akciğerde ortaya çıkan gaz değişim hasarı gelişmesi durumunda myokardın hasarında artışa bağlı olarak sağkalım oranlarında önemli etkiler ortaya çıkmaktadır (88). Bu konuda araştırma yapan Vakili ve ark. (89) KAH tanılı hastaların %15-18'inde ARDS geliştiğini ve ARDS'nin bu hasta grubunda %50'lik bir mortalite oranıyla ilişkili olduğunu belirtmiştir. Christenson ve ark.'nın (90) KAH tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada ARDS'ya bağlı mortalite oranı %68,4 olmuştur. Loffi ve ark. (91) KAH tanılı hastaların %73,4'ünde ARDS geliştiğini bildirmiştir. Çalışmamızda KAH tanılı hastaların 28 günlük mortalitesi 3,47 kat daha fazla bulunmuştur. KAH'de yetersiz oksijen sunumuna ARDS'ye sekonder azalan oksijen kapasitesinin eklenmesi bu hasta grubunda mortalitenin artmasını açıklayabilir.

Yoğun bakım ünitelerinde ciddi bir morbidite ve mortalite sebebi olan ARDS'nin ABH ile komplike hale gelmesinin klinik durumu kötüleştirdiği bilinmektedir. McNicholas ve ark. (92) yaptıkları çalışmada ARDS hastalarının ilk 2 gün ölçülen serum kreatinin değerlerinin mortalitenin önemli bir belirleyicisi olduğunu ve hastalarının %22'sinin ABH nedeniyle eksitus olduğunu belirtmişlerdir. Liu ve ark.'nın (32) ARDSnet çalışmasında %28 olan ARDS mortalite oranının ARDS'ye ek ABH gelişirse %60'lara kadar yükseldiği gözlenmiştir. Malek ve ark. (31) çalışmalarında akciğer hasarına ek olarak ABH gelişmesi durumunda mortalitenin yaklaşık 2 kat arttığını belirtmiştir. Panitchote ve ark.'nın (7) ARDS tanılı hastalarda yaptığı

çalışmalarında evre 2 ve 3 ABH hastalarında ABH olmayan hastalara göre mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur. Cooke ve ark.'nın (78) ARDS tanılı hastalarda yaptığı KCLIP çalışmasında, evre 3 ABH gelişen hastalarda 60 günlük mortalite oranı %85 bulunmuştur. Darmon ve ark.'nın (26) yaptığı çalışmada ABH gelişiminin ARDS tanılı hastalarda mortaliteyi 2,09 kat artırdığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da ABH, ARDS tanılı hastalarda 28 günlük mortalite gözlenme riskini 3 kat artırmıştır. Mevcut solunum yetmezliğine böbrek hasarının eklenmesinin bu hasta grubunda MODS gelişiminde kritik bir basamak olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Birincisi; çalışmamızın retrospektif tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle hastaların eksik kayıtlarına ulaşamamıştır ve sonuçlarımızın genellenebilirliğini azaltmıştır. İkincisi; çalışmaya dahil edilen hastaların yoğun bakım yatışı öncesinde kullanılan nefrotoksik ajanlar kayıt eksiklikleri nedeniyle taranamamıştır. Bu ajanların nefrotoksisitesi kümülatif olarak yoğun bakımda ABH'ye sebep olmuş olabilir. Üçüncüsü; hastaların sıvı tedavisinde kullanılan ajanlar çalışmada belirtilmemiştir. Bu nedenle sıvı tedavisinde kullanılan özellikle volüm genişleticilerin nefrotoksik etkileri değerlendirilememiştir. Çalışmamız ARDS tanılı hastalarda gelişen ABH'yi anlamak için katkılar sağlasa da bu konunun daha iyi anlaşılması için örneklem sayısının daha çok olduğu çok merkezli ileri çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

Sonuç olarak ARDS hastalarında ABH sık görülmektedir. Çalışmamızda ARDS'de hastanın yaşı, komorbiditeleri, arteriyel kan gazı değerleri ve vazoaktif ajan kullanımının ABH gelişimi için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ARDS hastalarında ileri yaş, bilinen KAH ve malignite varlığı, ARDS evresi ve ABH gelişiminin mortalitede etkili olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda bu hasta grubunda ABH mortaliteyi 3 kat artırarak sağ kalımın önemli bir belirleyicisi olmuştur. ARDS tanılı hastaların böbrek hasarı gelişimi açısından daha yakın takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:818–24.
2. Gorman EA, O’Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *Lancet*. 2022;400:1157–70.
3. Force* TADT. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526–33.
4. Bellani G, Laffey JG, Pham T et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315:788–800.
5. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet*. 2022;400:1145–56.
6. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 2021;398:622.
7. Panitchote A, Mehkri O, Hasting A et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019;9.
8. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson AW. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301–8.
9. Park BD, Faubel S. Acute Kidney Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Clin*. 2021;37:835.
10. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380:756–66.
11. Bernieh B, Al Hakim M, Boobes Y, Siemkovics E, El Jack H. Outcome and predictive factors of acute renal failure in the intensive care unit. *Transplant Proc*. 2004;36:1784–7.
12. Andrew S Levey MTJ. Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med*. 2017;167:66-80.
13. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10:R73.

14. Mahboob Rahman, Fariha Shad MCS. Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2012;86:631–9.
15. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8.
16. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:1–8.
17. Arif Khwaja. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120:179–84.
18. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung-Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:402–14.
19. Gaut JP, Liapis H. Acute kidney injury pathology and pathophysiology: A retrospective review. *Clin Kidney J*. 2021;14:526–36.
20. Bouchard J, Acharya A, Cerda J et al. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1324–31.
21. Pickkers P, Darmon M, Hoste E et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med*. 2021;47:835–50.
22. Koza Y. Acute kidney injury: Current concepts and new insights. *J Inj Violence Res*. 2014;8:58–62.
23. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:966–73.
24. R Bellomo, M Chapman, S Finfer, K Hickling JM. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet*. 2000;356:2139–43.
25. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, Ghali RBWA. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc*. 2007;9:60–8.
26. Darmon M, Clec'h C, Adrie C et al. Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1347–53.
27. Velliyattikuzhi SM, Ma K, Bihler EJ, Sureshkumar KK, Cheema T. Acute Kidney Injury in the Context of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Nurs Q*. 2019;42:362–70.

28. van den Akker JPC, Egal M, Groeneveld JAB. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17:1-9.
29. Seeley EJ. Updates in the Management of Acute Lung Injury: A Focus on the Overlap Between AKI and ARDS. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20:14–20.
30. Kuiper JW, Groeneveld ABJ, Slutsky AS, Plötz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med*. 2005;33:1408–15.
31. Malek M, Hassanshahi J, Fartootzadeh R, Azizi F, Shahidani S. Nephrogenic acute respiratory distress syndrome: A narrative review on pathophysiology and treatment. *Chinese J Traumatol - English Ed*. 2018;21:4–10.
32. Liu KD, Glidden DV, Eisner MD et al. National Heart, Lung and BIANCTG. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2007;35:2755–61.
33. Yap SC, Lee DSWHT. Acute Kidney Injury and Extrarenal Organ Dysfunction: New Concepts and Experimental Evidence. *Anesthesiology*. 2012;116:1139–48.
34. Hoke TS, Douglas IS, Klein CL et al. Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:155–64.
35. Darmon M, Clec'h C, Adrie C et al. Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1347–53.
36. Singer M, Deutschman CS, Seymour C et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and SepticShock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801.
37. Kallet RH, Lipnick MS, Zhuo LPPH. Characteristics of Nonpulmonary Organ Dysfunction at Onset of ARDS Based on the Berlin Definition. *Respir Care*. 2019;64:495–501.
38. Cui X, Huang X, Yu X et al. Clinical characteristics of new-onset acute kidney injury in patients with established acute respiratory distress syndrome: A prospective single-center post hoc observational study. *Front Med*. 2022;9:1–11.
39. Villar J, Martínez D, Mosteiro F et al. Is overall mortality the right composite endpoint in clinical trials of acute respiratory distress syndrome? *Crit Care Med*. 2018;46:892–9.
40. Auriemma CL, Zhuo H, Delucchi K et al. Acute respiratory distress syndrome-attributable mortality in critically ill patients with sepsis. *Intensive Care Med*. 2020;46:1222–31.

41. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD et al. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005;128:525–32.
42. Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19:401–17.
43. Fuhrman DY, Kane-Gill S, Goldstein SL et al. Acute kidney injury epidemiology, risk factors, and outcomes in critically ill patients 16–25 years of age treated in an adult intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2018;8.
44. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gomez H. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019;96:1083–99.
45. Manrique-Caballero CL, Del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*. 2021;37:279–301.
46. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med*. 2011;37:241–8.
47. Zhou Y, Feng J, Mei S et al. Machine Learning Models For Predicting Acute Kidney Injury in Patients With Sepsis-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Shock*. 2023;59:352–9.
48. Liu J, Xie H, Ye Z, Li F, Wang L. Rates, predictors, and mortality of sepsis-associated acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2020;21:1–16.
49. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S et al. Acute kidney injury in septic shock: Clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. 2009;35:871–81.
50. Ehmann MR, Mitchell J, Levin S et al. Renal outcomes following intravenous contrast administration in patients with acute kidney injury: a multi-site retrospective propensity-adjusted analysis. *Intensive Care Med*. 2023;49:205–15.
51. Davenport MS, Cohan RH, Ellis JH. Contrast media controversies in 2015: Imaging patients with renal impairment or risk of contrast reaction. *Am J Roentgenol*. 2015;204:1174–81.
52. Hinson JS, Al Jalbout N, Ehmann MR, Klein EY. Acute kidney injury following contrast media administration in the septic patient: A retrospective propensity-matched analysis. *J Crit Care*. 2019;51:111–6.
53. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF, Kashani K. Post-contrast acute kidney injury in intensive care unit patients: a propensity score-adjusted study. *Intensive Care Med*. 2017;43:774–84.
54. Miyamoto Y, Iwagami M, Aso S et al. Association between intravenous contrast media exposure and non-recovery from dialysis-requiring

septic acute kidney injury: a nationwide observational study. *Intensive Care Med.* 2019;45:1570–9.

55. Qi Z, Hao CM, Langenbach RI et al. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest.* 2002;110:61–9.
56. Drożdżał S, Lechowicz K, Szostak B et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs—Myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9:1–7.
57. Hörl WH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Pharmaceuticals.* 2010;3:2291–321.
58. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol.* 2000;151:488–96.
59. Yu C, Guo D, Yao C et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with drug-induced acute kidney injury and associated risk factors: A case-control study. *Biomed Res Int.* 2020;2020:9742754.
60. Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, Malhotra A. Treatment of ARDS With Prone Positioning. *Chest.* 2017;151:215–24.
61. Guérin C, Albert RK, Beitler J et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med.* 2020;46:2385.
62. Cour M, Bussy D, Stevic N, Argaud L, Guérin C. Differential effects of prone position in COVID-19-related ARDS in low and high recruiters. *Intensive Care Med.* 2021;47:1044–6.
63. Jozwiak M, Teboul JL, Anguel N et al. Beneficial hemodynamic effects of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:1428–33.
64. R Hering, H Wrigge, R Vorwerk et al. The effects of prone positioning on intraabdominal pressure and cardiovascular and renal function in patients with acute lung injury. *Anesth Analg.* 2001;92:1226–31.
65. La Rosa R, Grechi B, Ragazzi R et al. Incidence and Determinants of Acute Kidney Injury after Prone Positioning in Severe COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Healthcare.* 2023;11:2903.
66. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies [Internet]. Vol. 49, *Intensive Care Medicine.* Springer Berlin Heidelberg; 2023. 727–759.
67. Ostermann M, Connor M, Kashani K. Continuous renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation: Why, when and how? *Curr Opin Crit Care.* 2018;24:493–503.
68. Lin CY, Chen YC, Tsai FC et al. RIFLE classification is predictive of

short-term prognosis in critically ill patients with acute renal failure supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2867–73.

69. Kilburn DJ, Shekar K, Fraser JF. The Complex Relationship of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Acute Kidney Injury: Causation or Association? *Biomed Res Int*. 2016;2016:1094296.
70. MacLaren G, Combes A, Bartlett RH. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: Life support in the new era. *Intensive Care Med*. 2012;38:210–20.
71. Lombardi R, Nin N, Penüelas O et al. Acute kidney injury in mechanically ventilated patients: The risk factor profile depends on the timing of aki onset. *Shock*. 2017;48:411–7.
72. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:54–61.
73. Ismaiel NMDH. Effects of hypercapnia and hypercapnic acidosis on attenuation of ventilator-associated lung injury. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77:723–33.
74. Torres LK, Hoffman KL, Oromendia C et al. Attributable mortality of acute respiratory distress syndrome. *Thorax*. 2021;76:1176–85.
75. Hughes M, Grant IS, MacKirdy FN. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:332–3.
76. Kamo T, Tasaka S, Suzuki T et al. Prognostic values of the Berlin definition criteria, blood lactate level, and fibroproliferative changes on high-resolution computed tomography in ARDS patients. *BMC Pulm Med*. 2019;19:1–9.
77. Hernu R, Wallet F, Thiollière F et al. An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med*. 2013;39:2161–70.
78. Cooke CR, Kahn JM, Caldwell E et al. Predictors of hospital mortality in a population-based cohort of patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2008;36:1412–20.
79. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA*. 1995;273:306–9.
80. Rocco TR, Reinert SE, Cioffi W et al. A 9-year, single-institution, retrospective review of death rate and prognostic factors in adult respiratory distress syndrome. *Ann Surg*. 2001;233:414–22.

81. Iscra F, Gullo A, Biolo G. Bench-to-bedside review: Lactate and the lung. *Crit Care*. 2002;6:327–9.
82. Brown SD, Clark C, Gutierrez G. Pulmonary lactate release in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care*. 1996;11:2–8.
83. Zhang H, Li Z, Zheng W et al. Risk stratification of patients with acute respiratory distress syndrome complicated with sepsis using lactate trajectories. *BMC Pulm Med*. 2022;22:1–11.
84. Wu WH, Niu YY, Zhang CR et al. Combined APACHE II score and arterial blood lactate clearance rate to predict the prognosis of ARDS patients. *Asian Pac J Trop Med*. 2012;5:656–60.
85. Cotorogea-Simion M, Pavel B, Isac S et al. What Is Different in Acute Hematologic Malignancy-Associated ARDS? An Overview of the Literature. *Med*. 2022;58:1–17.
86. Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D et al. Acute respiratory failure in patients with hematological malignancies: outcomes according to initial ventilation strategy. A groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique (Grrr-OH) study. *Ann Intensive Care*. 2015;5:1–9.
87. Jiang L, Wan Q, Ma H. Management strategy for hematological malignancy patients with acute respiratory failure. *Eur J Med Res*. 2021;26:1–8.
88. Chandra D, Gupta A, Fitzpatrick M et al. Lung Function, Coronary Artery Disease, and Mortality in HIV. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16:687–97.
89. Vakili M, Shirani S, Paknejad O, Yousefshahi F. Acute respiratory distress syndrome diagnosis after coronary artery bypass: Comparison between diagnostic criteria and clinical picture. *Acta Med Iran*. 2015;53:51–6.
90. Christenson J. Adult respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *Cardiovasc Surg*. 1996;4:15–21.
91. Loffi M, Piccolo R, Regazzoni V, Di Tano G, Moschini L, Robba D, et al. Coronary artery disease in patients hospitalised with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Open Hear*. 2020;7:1–7.
92. McNicholas BA, Rezoagli E, Pham T et al. ESICM Trials Group and the Large observational study to UNDERstand the Global impact of Severe Acute respiratory Failure (LUNG SAFE) Investigators: Impact of early acute kidney injury on management and outcome in patients with acute respiratory distress. *Crit Care Med*. 2019;47:1216–25.
93. Wagner D, Draper E. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) and Medicare reimbursement. *Health Care Financing Review*. 1984; 92–105.

94. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F 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. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med. 1998;26:1793–800.
95. Reith FCM, den Brande RV, Synnot A. The reliability of the Glasgow Coma Scale: a systematic review. Intensive Care Med. 2015;42:3–15.



EKLER

Ek-1: APACHE II Skorlama Sistemi Değerlendirme Kriterleri (93)

FİZYOLOJİK DEĞİŞKENLER	Yüksek anormal aralık					Düşük anormal			
	aralık								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı (rektal °C)	≥41	39- 40,9		38,5- 38,9	36- 38,4	34- 35,9	32- 33,9	30- 31,9	≤29,9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥160	130- 159	110- 129		70- 109		50- 69		≤49
Kalp hızı (atım/dakika)	≥180	140- 179	110- 139		70- 109		55- 69	40- 54	≤39
Solunum hızı	≥50	35-49		25-34	12-24	10- 11	6-9		≤5
Oksijenasyon - FiO ₂ ≥0,5 ise A-aDO ₂ - FiO ₂ <0,5 ise PaO ₂	≥500	350- 499	200- 349		<200 PO ₂ > 70	PO ₂ 61- 70		PO ₂ 55- 60	PO ₂ <55
Arteriyel pH	≥7,7	7,6- 7,69		7,5- 7,59	7,33- 7,49		7,25 - 7,32	7,15 - 7,24	<7,15
Venöz HCO ₃ * (mEq/L)	≥52	41- 51,9		32- 40,9	22- 31,9		18- 21,9	15- 17,9	<15
Serum sodyum (mEq/L)	≥180	160- 179	155- 159	150- 154	130- 149		120 - 129	111 - 119	≤110
Serum potasyum (mEq/L)	≥7	6-6,9		5,5- 5,9	3,5- 5,4	3- 3,4	2,5- 2,9		<2,5
Serum kreatinin** (mg/dL)	≥3,5	2-3,4	1,5- 1,9		0,6- 1,4		<0, 6		
Hemotokrit (%)	≥60		50- 50,9	46- 49,9	30- 45,9		20- 29,9		<20
Lökosit (/mm ³ ×1000)	≥40		20- 39,9	15- 19,9	3- 14,9		1- 2,9		<1
GKS (Puan= 15-GKS)									

* Arteriyel kan gazı ölçümü yoksa kullanılır.

** Akut böbrek hasarında puan 2 ile çarpılır.

A- Total akut fizyolojik skor: Tablodaki değişkenlerin toplamı+(15- sedasyon veya anestezi öncesi son GKS)

B- Yaş skoru: $\leq 44 \rightarrow 0$ $45-54 \rightarrow 2$ $55-64 \rightarrow 3$ $65-74 \rightarrow 5$ $\geq 75 \rightarrow 6$

C- Kronik sağlık skoru (organ yetmezliği veya immün yetmezlik değerlendirilmesi):

a. Non-operATİF veya acil postoperatif hastalarda: +5

b. Elektif postoperatif hastalarda: +2

1. Karaciğer: biyopsi ile kanıtlanmış siroz, dökümente edilmiş portal hipertansiyon (Üst GIS kanaması, hepatik ensefalopati veya koma)
2. Kardiyovasküler: New York Heart Association (NYHA) sınıf IV $\rightarrow$ anjina yapan, dinlenme veya minimal egzersizle yetersizlik bulguları veren kalp yetmezliği
3. Solunum: ağır egzersiz kısıtlamasına yol açan kronik restrüktif, obstrüktif veya vasküler hastalık; kanıtlanmış hipoksi, hiperkapni, sekonder polisitemi, ağır pulmoner hipertansiyon (> 40 mmHg), respiratör bağımlılığı
4. Renal: Kronik diyaliz uygulaması
5. İmmün yetmezlik: Enfeksiyona direnci azaltan tedaviler (İmmünsüpresif ajan, kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli veya yakın zamanda yüksek doz steroid kullanımı) ya da hastalıklar (lösemi, lenfoma veya AIDS)

EK-2: SOFA Skorlama Sistemi Değerlendirme Kriterleri (94)

SKOR	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ / FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200, +respiratör desteği	≤100, +respiratör desteği
Kardiyovasküler - Hipotansiyon	Yok	OAB<70 mm/Hg	Dopamin≤5 ya da Dobutamin (Herhangi bir dozda)	Dopamin>5 ya da Adrenalin≤0,1 ya da Noradrenalin≤0,1	Dopamin≥15 ya da Adrenalin >0,1 ya da Noradrenalin >0,1
Karaciğer - Bilirubin (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Koagülasyon - Trombosit (x10 ³ /mm ³)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Böbrek - Kreatinin (mg/dL) ya da İdrar debisi	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 İdrar debisi <500 mL/gün	>5 İdrar debisi< 200 mL/gün
Nörolojik - GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6

EK-3: Glasgow Koma Skalası (GKS) Değerlendirme Kriterleri (95)

	1	2	3	4	5	6
Göz açma	Yok	Ağrılı uyaranla	Sözel uyaranla	Spontan		
Sözel cevap	Yok	Anlaşılmaz sesler	Anlamsız ama anlaşılabilir kelimeler	Konfüze konuşma	Oryante	
Motor cevap	Hareket yok	Anormal ekstansiyon (deserebre yanıt)	Anormal fleksiyon (dekortike yanıt)	Ağrıdan kaçıyor	Ağrıyı lokalize ediyor	Emirlere uyuyor

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimini ve mesleki deneyimlerini benden esirgemeyen, her zaman yanımda olduğunu hissettiğim saygıdeğer tez danışman hocam Prof. Dr. Remzi İŞÇİMEN'e; tez sürecim boyunca kapısını her zaman bana açan, çalışkanlığı ve engin bilgi birikimi ile her zaman örnek aldığım Dr. Öğretim Üyesi Pınar KÜÇÜKDEMİRCİ KAYA'ya; eğitim sürecime katkılarından ve emeklerinden dolayı beni yetiştiren tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi borç bilirim.

Başta asistanlık hayatımın ilk gününden itibaren her zaman yanımda olan can dostum Uzm. Dr. Elifgöl ULUTAŞ olmak üzere dostlukları ve güzel anıları için Dr. Bengü ARAZ'a, Dr. Tuğçe ALAGAŞ'a, Dr. Leman GASIMOVA'ya ve Dr. Burçe YÜCEL'e gönülden teşekkür ederim. Beraber çalışmaktan her zaman gurur duyduğum, zorlu asistanlık sürecini renklendiren tüm değerli asistan arkadaşlarıma; çalışma hayatım boyunca deneyimlerinden çok şey öğrendiğim tüm anestezi teknikerleri ve yoğun bakım hemşirelerine çok teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren ve her zaman yanımda olduğunu hissettiğim çok değerli annem, babam, ablalarım ve tüm aile üyelerime teşekkür ederim. Son olarak da varlığıyla hayatımı anlamlandıran, bana güç veren, hayat yoldaşım sevgili eşim Dr. Efe ÖZOĞLU'na ve değerli ailesine her şey için çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Yılında il ilçesinde doğdum. İlköğretim eğitimimi Salihli Cumhuriyet İlköğretim Okulu'nda tamamladım. 2012 yılında Salihli Anadolu Öğretmen Lisesinden mezun oldum. 2018 yılında İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Eylül 2018'de Manisa Salihli Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak göreve başladım. Aralık 2018 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak başladığım görevime devam etmekteyim.