T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN HASTALARDA KRONİK KRİTİK HASTALIK VE PERSİSTAN İNFLAMASYON İMMÜNSÜPRESYON VE KATABOLİZMA SENDROMU PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet Ali ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2025

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN HASTALARDA KRONİK KRİTİK HASTALIK VE PERSİSTAN İNFLAMASYON İMMÜNSÜPRESYON VE KATABOLİZMA SENDROMU PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet Ali ŞAHİN

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Burçin HALAÇLI

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2025

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları asistanlığı eğitimimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitim sürecimde emeği geçen tüm hocalarıma,

Tez sürecimin başından sonuna kadar beni destekleyen, bilgi ve tecrübesiyle hep yanımda olan değerli tez hocam Dr. Öğretim Üyesi Burçin Halaçlı'ya,

Tez sürecimde verdiği destekle bu çalışmanın çok daha iyi hale gelmesini sağlayan hocam Doç. Dr. Murat Özdede'ye,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nin tüm öğretim üyelerine, yan dal uzmanlarına, araştırma görevlilerine, intörn doktorlara, hemşirelere ve diğer sağlık personeline,

Bu süreçte birlikte çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarıma,

Beni her zaman destekleyen, her zaman arkamda duran sevgili eşime, canım aileme, dostlarıma (ebe eli),

Teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Mehmet Ali ŞAHİN

Ankara, 2025

ÖZET

Şahin MA. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Hastalarda Kronik Kritik Hastalık ve Persistan İnflamasyon İmmünsüpresyon Ve Katabolizma Sendromu Prevalansının Araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2025. Yoğun bakım alanındaki gelişmeler, daha fazla hastanın akut kritik hastalıktan sağ çıkmasını sağlamıştır. Ancak bu durum, mekanik ventilasyon (MV) ve diğer yoğun bakım tedavilerine uzun süre bağımlı kalan, çoklu organ desteği gerektiren kronik durumlu hastalardan oluşan büyük ve artan bir popülasyonun ortaya çıkmasına da yol açmıştır. Bu durum "kronik kritik hastalık" (KKH) olarak adlandırılmakta olup, sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. KKH için literatürde evrensel olarak kabul edilmiş bir tanım bulunmamaktadır. Çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen hastaları değerlendirerek literatürde sık kullanılan dört farklı KKH tanımına göre prevalans ve hasta özelliklerini karşılaştırmayı amaçlamıştır. Ayrıca, KKH'nin bir alt grubu olan Persistan İnflamasyon, İmmünsupresyon ve Katabolizma Sendromu (PİİKS) hastalarının özellikleri de incelenmiştir. 01/10/2023 ile 31/03/2025 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılan toplam 1074 hastadan, diğer merkezden nakil (n=22) ve tekrarlayan yatışlar (n=229) dışlanarak kalan 823 hasta, daha önce tanımlanmış dört KKH tanımına göre değerlendirilmiş ve KKH prevalans oranları belirlenmiştir. Dört KKH tanımı: KKH 1: MV'ye (günde en az 6 saat) >=21 gün süreyle ihtiyaç; KKH 2: 14 gün veya daha uzun süre MV veya trakeostomi gereksinimi; KKH 3: Yoğun bakım yatış süresi >=8 gün olup aşağıdakilerden en az biri: MV (tek seferde >=96 saat), trakeostomi, inme, kafa travması, sepsis veya majör travma; KKH 4: Yoğun bakımda >=14 gün yatış ve 14. günde kardiyovasküler SOFA skoru >=1 ve/veya diğer parametre skorlarının >=2 olması. PİİKS tanı kriterleri: Yoğun bakım yatış süresi >=14 gün; CRP >150 µg/dL; total lenfosit sayısı <0,80 ×10⁹/L; serum albümin <3,0 g/dL; pre-albümin <10 mg/dL; kreatinin artış indeksi <%80. Çalışmaya dahil edilen 823 hastanın 460'ı (%55,89) erkekti. Hastaların medyan yaşı 67 (IQR: 54–77) idi. KKH prevalansı şu şekilde bulundu: KKH 1: %5,47 (n=45); KKH 2: %9,36; (n=77); KKH 3: %24,18 (n=199); KKH 4: %19,68 (n=162). PİİKS prevalansı %8,26 (n=68) idi. KKH 4 kriterlerini karşılayan hastalarda PİİKS prevalansı %41,97 bulundu. Çok değişkenli analizlerde ve Makine Öğrenmesi analizlerinde KKH-3, KKH-4 ve PİİKS için öne çıkan parametreler APACHE II skoru, SOFA, ilk 24 saatte entübasyon, nörolojik hastalık varlığı, hipoalbuminemi, CRP/prokalsitonin, BUN/kreatinin, pCO2, laktat yüksekliği olarak izlendi. Bu çalışma, literatürde "Kronik Kritik Hastalık" tanımlarını ve prevalansını prospektif olarak karşılaştıran ve dahili bir yoğun bakımda PİİKS prevalansını değerlendiren ilk çalışmadır. Farklı tanımların farklı prevalans oranları vermesi, KKH için ideal ve kolay uygulanabilir bir tanıma duyulan ihtiyacı ve PİİKS üzerine odaklanan ileri araştırmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Kritik Hastalık; Persistan İnflamasyon, İmmünsupresyon ve Katabolizma Sendromu; Makine Öğrenmesi; Yoğun Bakım; Kritik Hasta

ABSTRACT

Şahin MA. Investigation of the Prevalence of Chronic Critical Illness and Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome Among Patients Managed in the Internal Medicine Intensive Care Unit at Hacettepe University. Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialty Thesis. Ankara, 2025. Advances in intensive care have increased survival from the acute phase of critical illness. However, this has also led to a large and growing population of chronically ill patients who remain dependent on prolonged mechanical ventilation (MV) and other intensive care therapies, requiring multiple organ support. This condition, termed chronic critical illness (CCI), imposes a substantial burden on health systems (1). There is no universally accepted definition of CCI in the literature. Our study aimed to compare the prevalence and patient characteristics according to four commonly used CCI definitions among patients admitted to the Internal Medicine Intensive Care Unit at Hacettepe University. We also examined the characteristics of patients with Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome (PIICS), a subgroup within CCI. Between 10/01/2023 and 03/31/2025, of 1,074 patients admitted to the Internal Medicine ICU, 823 were included after excluding inter-hospital transfers (n=22) and readmissions (n=229). Patients were evaluated according to four previously defined CCI definitions and CCI prevalence rates were determined. The four CCI definitions were as follows: CCI-1: need for MV (≥6 hours/day) for ≥21 days (2); CCI-2: requirement for MV for 14–21 days or longer, or tracheostomy (3); CCI-3: ICU length of stay ≥8 days with at least one of the following: MV (≥96 hours in a single episode), tracheostomy, stroke, head trauma, sepsis, or major trauma (4); CCI-4: ICU stay ≥14 days and, on day 14, cardiovascular SOFA score ≥1 and/or other component scores ≥2 (5). PIICS diagnostic criteria: ICU length of stay ≥14 days; CRP >150 μg/dL; total lymphocyte count <0,80 ×10⁹/L; serum albumin <3,0 g/dL; prealbumin <10 mg/dL; creatinine increase index <80% (6). Of the 823 included patients, 460 (55.89%) were male. The median age was 67 years (IQR 54–77). CCI prevalence was: CCI-1, 5.47% (n=45); CCI-2, 9.36% (n=77); CCI-3, 24.18% (n=199); and CCI-4, 19.68% (n=162). PIICS prevalence was 8.26% (n=68). Among patients meeting CCI-4 criteria, the prevalence of PIICS was 41.97%. In multivariable and machine-learning analyses, the prominent parameters for CCI-3, CCI-4, and PIICS included APACHE II score, SOFA, endotracheal intubation within the first 24 hours, presence of neurological disease, hypoalbuminemia, CRP/procalcitonin, BUN/creatinine, $PaCO_2$, and elevated lactate. This study is the first to prospectively compare CCI definitions and prevalence and to evaluate PIICS prevalence in a medical ICU. The finding that different definitions yield different prevalence rates highlights the need for an ideal, easily applicable definition of CCI and underscores the necessity for further research focusing on PIICS.

Keywords: Chronic Critical Illness (CCI); Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome (PIICS); Machine Learning; İntensive Care, Critical Patient

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	**iii**
ÖZET	**iv**
ABSTRACT	**v**
İÇİNDEKİLER	**vi**
SİMGELER VE KISALTMALAR	**viii**
ŞEKİLLER	**x**
TABLOLAR	**xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ	**1**
2. GENEL BİLGİLER	**3**
2.1. Yoğun Bakım Gelişim Süreci	3
2.2. Kronik Kritik Hastalık Kavramı	4
2.3. Persistan İnflamasyon, İmmünosupresyon ve Katabolizma Sendromu	9
2.4. Kritik Kronik Hastalık Patofizyolojisi	10
3. MATERYAL VE METOT	**14**
3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Tipi	14
3.2. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	14
3.3. Verilerin Toplanması	14
3.4. Tanımlar	16
3.5. İstatistiksel Analiz	18
3.6. Makine Öğrenmesi	19
3.6.1. Genel Açıklama	19
3.6.2. Veri Hazırlığı	19
3.6.3. Veri Temizliği ve İşlenmesi	20
3.6.4. Değişken Seçimi	21
3.6.5. Sınıf Dengesizliği ile Başa Çıkma	22
3.6.6. Makine Öğrenme Eğitimi	22
3.6.7. Hiperparametre Optimizasyonu	23
3.6.8. Performans Metrikleri	24
3.6.9. Eşik Değer Düzeltmesi	25
3.6.10. SHAPley Grafikleri	25

3.6.11. Kullanılan Yazılımlar 26
3.7. Temel Bileşen Analizi 27
3.8. Etik Kurul Onayı 28
4. BULGULAR 29
4.1. Tanımlayıcı İstatistikler 29
4.1.1. Hasta Seçimi ve Hastaların Genel Özellikleri 29
4.1.2. Kronik Kritik Hasta-1 (KKH-1) Özellikleri 34
4.1.3. Kronik Kritik Hasta-2 (KKH-2) Özellikleri 40
4.1.4. Kronik Kritik Hasta 3 (KKH-3) Özellikleri 46
4.1.5. Kronik Kritik Hasta 4 (KKH 4) Özellikleri 52
4.1.6. Persistan İnflamasyon, İmmünosupresyon ve Katabolizma Sendromu Özellikleri 58
4.2. Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları 67
4.2.1. KKH-1 Grubu Analiz Sonuçları 67
4.2.2. KKH-2 Grubu Analiz Sonuçları 68
4.2.3. KKH-3 Grubu Analiz Sonuçları 69
4.2.4. KKH-4 Grubu Analiz Sonuçları 70
4.2.5. PİİKS Grubu Analiz Sonuçları (Tüm Hasta Grubu) 71
4.2.6. PİİKS Grubu Analiz Sonuçları (KKH-4 Grubunda) 72
4.3. Temel Bileşenler Analizi (PCA) 73
4.4. Makine Öğrenmesi 75
4.4.1. KKH3 Grubu Analizleri 75
4.4.2. KKH-4 Grubu Analizleri 79
4.5. Model Performans Değerlendirmeleri 83
5. TARTIŞMA 86
5.1. Çalışma Kısıtlılıkları 93
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 94
7. KAYNAKLAR 95
8. EKLER 103
Ek 1. Etik Kurul Kararı 103

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP : Alkalen fosfataz

ALT : Alanin aminotransferaz

AP : Average Precision

APACHE II : Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II

AST : Aspartat aminotransferaz

AUC : Area Under the Curve

BUN : Kan üre azotu

CARS : Kompansatuvar Anti-İnflamatuvar Yanıt Sendromu

CI : Güven aralığı

COVİD-19 : 2019 Koronavirüs Hastalığı

CRP : C-reaktif protein

ÇOY : Çoklu Organ Yetmezliği

ESR : Eritrosit sedimentasyon hızı

FiO2 : İnspiratuar oksijen fraksiyonu

GGT : Gama glutamil transferaz

GKS : Glasgow koma skoru

H/D : Hemodiyaliz

HCO3 : Bikarbonat

IQR : Çeyrekler arası aralık

İMV : İnvaziv mekanik ventilasyon

KBH : Kronik Böbrek Hasarı

KDİGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KKH : Kronik Kritik Hastalık

KOAH **:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LDH **:** Laktat dehidrogenaz

MARS **:** Mikst Antagonist Response Sendrom

ML **:** Machine Learning

MV **:** Mekanik ventilasyon

NİMV **:** İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon

OR **:** Tahmini rölatif risk (Odds ratio)

PaCO2 **:** Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı

PaO2 **:** Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

PCA **:** Principal Component Analysis

pH **:** Hidrojen potansiyeli

PİİKS **:** Persistan İmmunsupresyon, İnflamasyon, Katabolizma Sendromu

RFE **:** Recursive Feature Elimination

SaO2 **:** Oksijen satürasyonu

SIRS **:** Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SOFA **:** Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru

SpO2 **:** Periferal oksijen satürasyonu

SPSS **:** Statistical Package for the Social Sciences

SRRT **:** Sürekli renal replasman tedavisi

SS **:** Standart sapma

SVO **:** Serebrovasküler olay

VIF **:** Variance Inflation Factor

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

YBÜ **:** Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
Şekil 2.1.	"Şok Koğuşu", Güney Kaliforniya Üniversitesi, Los Angeles, 1958	4
Şekil 2.2.	PİİKS Patofizyolojisinde İmmunolojik Süreç	12
Şekil 3.1.	Karmaşıklık Matrisi	24
Şekil 4.1.	Çalışmanın Akış Diyagramı	29
Şekil 4.2.	Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yatış Yerleri	30
Şekil 4.3.	YBU ve Hastane Sonlanımı	32
Şekil 4.4.	Yoğun Bakım Yatış Endikasyonları	32
Şekil 4.5.	KKH-1 Grubu Çoklu Regresyon Analiz Sonuçlarının Forest Pilot Grafiği ile İfadesi	68
Şekil 4.6.	KKH-2 Grubu Çoklu Regresyon Analiz Sonuçlarının Forest Pilot Grafiği ile İfadesi	69
Şekil 4.7.	KKH-3 Grubu Çoklu Regresyon Analiz Sonuçlarının Forest Pilot Grafiği ile İfadesi	70
Şekil 4.8.	KKH-4 Grubu Çoklu Regresyon Analiz Sonuçlarının Forest Pilot Grafiği ile İfadesi	71
Şekil 4.9.	PİİKS Grubu Çoklu Regresyon Analiz Sonuçlarının Forest Pilot Grafiği ile İfadesi	72
Şekil 4.10.	PİİKS Grubu Çoklu Regresyon Analiz Sonuçlarının Forest Pilot Grafiği ile İfadesi (KKH-4 Grubunda)	73
Şekil 4.11.	Temel Bileşenler Analizi-1	73
Şekil 4.12.	Temel Bileşenler Analizi-2	74
Şekil 4.13.	KKH-3 Grubu Analizleri – Lojistik Regresyon	75
Şekil 4.14.	KKH-3 Grubu Analizleri – Random Forest	76
Şekil 4.15.	KKH-3 Grubu Analizleri – XGBoost	77
Şekil 4.16.	KKH-3 Grubu Analizleri – CatBoost	78
Şekil 4.17.	KKH-4 Grubu Analizleri – Lojistik Regresyon	79
Şekil 4.18.	KKH-4 Grubu Analizleri- Random Forest	80
Şekil 4.19.	KKH-4 Grubu Analizleri – XGBoost	81
Şekil 4.20.	KKH-4 Grubu Analizleri – CatBoost	82
Şekil 4.21.	Model Performans Değerlendirmeleri- KKH3	83
Şekil 4.22.	Model Performans Değerlendirmeleri- KKH4	84

TABLOLAR

Tablo		Sayfa
Tablo 2.1.	Yıllar içinde KKH tanımları	7
Tablo 2.2.	KKH tanımlarının kullanım sıklığı	8
Tablo 2.3.	PİİKS Klinik ve İmmünolojik Tanı Parametreleri	10
Tablo 3.1.	Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri	14
Tablo 3.2.	Makine Öğrenmesi Analizi İçin Kullanılan Veriler	20
Tablo 4.1.	Demografik Bilgiler	31
Tablo 4.2.	Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Klinik Özellikleri	33
Tablo 4.3.	Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yatış Tetkikleri	34
Tablo 4.4.	KKH-1 ve Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 4.5.	KKH-1 Tanımını Sağlayan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 4.6.	Hastaların Yatış Tetkiklerinin Karşılaştırılması (KKH-1)	37
Tablo 4.7.	Hastaların Komorbiditeleriniin Karşılaştırılması (KKH-1)	38
Tablo 4.8.	Hastaların Yatış Endikasyonları ve YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Gelişen Sorunların Karşılaştırılması (KKH-1)	39
Tablo 4.9.	KKH-2 ve Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 4.10.	KKH-2 Tanımını Sağlayan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 4.11.	Hastaların Yatış Tetkiklerinin Karşılaştırılması (KKH-2)	43
Tablo 4.12.	Hastaların Komorbiditeleriniin Karşılaştırılması (KKH-2)	44
Tablo 4.13.	Hastaların Yatış Endikasyonları ve YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Gelişen Sorunların Karşılaştırılması (KKH-2)	45
Tablo 4.14.	KKH-3 Tanı Kriterlerinin Dağılımı	46
Tablo 4.15.	KKH 3 ve Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 4.16.	KKH-3 Tanımını Sağlayan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 4.17.	Hastaların Yatış Tetkiklerinin Karşılaştırılması (KKH-3)	49
Tablo 4.18.	Hastaların Komorbiditeleriniin Karşılaştırılması (KKH-3)	50
Tablo 4.19.	Hastaların Yatış Endikasyonları ve YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Gelişen Sorunların Karşılaştırılması (KKH-3)	51
Tablo 4.20.	KKH-4 Tanı Kriterlerinin Değerlendirilmesi	52
Tablo 4.21.	KKH-4 ve Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması	53

Tablo 4.22. KKH-4 Tanımını Sağlayan Hastaların MV Özelliklerinin Karşılaştırılması 54
Tablo 4.23. Hastaların Yatış Tetkiklerinin Karşılaştırılması (KKH-4) 55
Tablo 4.24. Hastaların Komorbiditeleriniin Karşılaştırılması (KKH-4) 56
Tablo 4.25. Hastaların Yatış Endikasyonları ve YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Gelişen Sorunların Karşılaştırılması (KKH-4) 57
Tablo 4.26. PİİKS Tanı Kriterleri Karşılaştırması 58
Tablo 4.27. PİİKS ve Hasta Özelliklerinin Tüm Hastalarla Karşılaştırılması 59
Tablo 4.28. PİİKS Grubu ile Tüm Hastaların MV Özelliklerinin Karşılaştırılması 60
Tablo 4.29. Hastaların Yatış Tetkiklerinin Karşılaştırılması (PİİKS) 61
Tablo 4.30. Hastaların Komorbiditeleriniin Karşılaştırılması (PİİKS) 62
Tablo 4.31. Hastaların Yatış Endikasyonları ve YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Gelişen Sorunların Karşılaştırılması (PİİKS) 62
Tablo 4.32. PİİKS Grubu ile KKH-4 Grubu Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması 63
Tablo 4.33. PİİKS Grubu ile KKH-4 Grubu Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 64
Tablo 4.34. Hastaların Yatış Tetkiklerinin Karşılaştırılması 65
Tablo 4.35. Hastaların Komorbiditeleriniin Karşılaştırılması (PİİKS – KKH-4 Grubunda) 66
Tablo 4.36. Hastaların Yatış Endikasyonları ve YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Gelişen Sorunların Karşılaştırılması (PİİKS – KKH-4 Grubunda) 66
Tablo 4.37. KKH-1 Çoklu Regresyon Analiz Sonuçları 67
Tablo 4.38. KKH-2 Çoklu Regresyon Analiz Sonuçları 68
Tablo 4.39. KKH-3 Çoklu Regresyon Analiz Sonuçları 69
Tablo 4.40. KKH-4 Çoklu Regresyon Analiz Sonuçları 70
Tablo 4.41. PİİKS Çoklu Regresyon Analiz Sonuçları 71
Tablo 4.42. PİİKS Çoklu Regresyon Analiz Sonuçları (KKH-4 Grubunda) 72

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakım; akut, yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu gelişen veya gelişme riski taşıyan hastaların kapsamlı yönetimine adanmış, çok disiplinli bir tıp alanıdır.

Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) ise kritik hastalara bakım sağlamak amacıyla organize edilmiş bir sistemdir. Bu sistem; yoğun ve uzmanlaşmış tıbbi ve hemşirelik bakımını, gelişmiş izlem kapasitesini ve akut organ yetmezliği döneminde organ desteğini sağlar (1).

YBÜ'de izlenen akut kritik hastalığı olan hastalar, yoğun bakım tıbbındaki gelişmeler ve çağdaş tıp uygulamaları sayesinde altta yatan nedene bakılmaksızın iyi bir şekilde tedavi edilebilmekte ve özellikle gelişmiş ülkelerde yoğun bakım ünitelerinde mortalite azalmaktadır (2, 3).

Yoğun bakımdaki gelişmeler daha fazla hastanın akut kritik bir hastalıkta hayatta kalmasını sağlasa da bu durum mekanik ventilasyona (MV) ve diğer yoğun bakım tedavilerine uzun süreli bağımlı olan büyük ve gittikçe sayısı artan bir hasta popülasyonu da yaratmıştır. Bu hastalar özellikle çoklu organ desteği gerektiren kronik durumlarla karşılaşmaktadır. Bu süreç kronik kritik hastalık (KKH) olarak adlandırılır ve ciddi bir sağlık sistemi yükü haline gelmiştir (4).

Ancak tıp literatüründe KKH açısından genel kabul görmüş bir tanım bulunmamaktadır. Bu nedenle, KKH'nin kesin epidemiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Farklı çalışma gruplarının farklı tanımlamaları mevcuttur.

2012 yılında Gentile ve ark. (5) KKH'li bir hasta alt kümesini tanımlamak için Persistan İnflamasyon, İmmünosupresyon ve Katabolizma Sendromu (PİİKS) tanımını önermişlerdir. KKH hastalarının tahminen %30 ila %50'sinin PİİKS'e ilerlediği öngörülse de literatürde KKH hastaları arasında PİİKS prevalansını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatışı yapılan hastalarda literatürde sıklıkla kullanılan 4 farklı KKH tanımlamasının prevalansını incelemek ve KKH olan hastaların yatış verilerini değerlendirerek risk faktörlerini tespit etmek, aynı zamanda bir KKH alt grubu olan PİİKS prevalansını belirleyerek özelliklerini değerlendirmeyi hedeflemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yoğun Bakım Gelişim Süreci

Hastaneler 1000 yıldan uzun süredir varlığını sürdürmektedir (6). Yıllar içinde hastanelerdeki genel servis kavramının üzerine acil servisler, ameliyathaneler ve yoğun bakım üniteleri eklenmiştir (7).

Yoğun bakım tıbbının kökeni ve YBÜ'lerin gelişimiyle sıkça ilişkilendirilen bazı kilit figürler ve olaylar vardır (8, 9); ancak bu alanın gelişimine katkıda bulunan, adı daha az anılan birçok kişi de olmuştur.

1850'lerde Kırım Savaşı sırasında Florence Nightingale, en ağır hastaların, daha yakından izlenebilmeleri için hemşire istasyonuna en yakın yataklara yerleştirilmesini talep etti; bu, kritik hastalar için ayrı bir coğrafi alanın önemine dair erken bir vurgu oldu. 1923'te Dr. Walter E. Dandy, Baltimore'daki Johns Hopkins Hastanesi'nde ağır durumdaki postoperatif nöroşirürji hastaları için, özel eğitimli hemşirelerin yer aldığı üç yataklı özel bir ünite açtı. 1930'da Dr. Martin Kirschner, Almanya Tübingen Üniversitesi'nde cerrahi birimde kombine bir postoperatif uyanma/yoğun bakım servisi tasarladı. Diğer cerrahi birimler de bu örnekleri izledi ve 1960'a gelindiğinde neredeyse tüm hastanelerde ameliyathanelere bitişik bir uyanma ünitesi bulunuyordu. İkinci Dünya Savaşı sırasında, çok sayıda ağır yaralı askerin etkin resüsitasyonu için özelleşmiş şok üniteleri kullanıldı.

Şekil 2.1. "Şok Koğuşu", Güney Kaliforniya Üniversitesi, Los Angeles, 1958

1950'lerde, özellikle Kopenhag'daki büyük çocuk felci (polio) salgınları, mekanik ventilasyon gerektiren birçok hasta için solunum ünitelerinin açılmasına yol açtı. 1958'de Dr. Max Harry Weil ve Dr. Hebert Shubin, Los Angeles'taki LA County – University of Southern California Medical Center'da kritik hastalardaki ciddi komplikasyonların tanınmasını ve tedavisini iyileştirmek için dört yataklı bir "şok servisi" açtı (Şekil 2.1.). Aynı yıl Dr. Peter Safar, Baltimore City Hospital'da multidisipliner bir YBÜ kurdu. İzleyen on yıl kadar bir sürede Avrupa, ABD ve Avustralya'daki hastanelerde YBÜ'ler kurulmaya başlandı (10).

2.2. Kronik Kritik Hastalık Kavramı

Akut (nispeten şiddetli, ani başlayan ve belirtileri kısa süren) ve kronik (daha az şiddetli fakat uzun süreli, hatta ömür boyu sürebilen) hastalıklar, hastalıkların iki ana kategorisidir. Akut hastalık ya tam iyileşme ile sonlanır ya kronik bir evreye geçer ya da ölümle sonuçlanır (11).

Yoğun bakım kavramının ortaya çıkışından bu yana, temel hedeflerden biri ölümü önlemek olmuştur. Bu anlayış, mortalitedeki her azalmanın, hayatta kalanlarda meydana gelen morbidite artışları ne olursa olsun, buna değdiği yönündeki yararlılık (beneficence) temelli klinik varsayıma dayanmaktadır (12). Bu yaşam-ölüm odaklı yaklaşımın istenmeyen bir sonucu olarak, akut kritik hastalıktan kurtulan ancak fonksiyon ve yaşam kalitesinde belirgin bozulmalar yaşayan hasta grubunun sayısı

giderek artmaktadır. Güncel yoğun bakım uygulamalarıyla akut hastalık iyi yönetilmekte, YBÜ'ye kabul edilen hastaların kısa dönem sonuçları iyileşmekte ve daha fazla hasta taburcu edilmektedir (13).

Yoğun bakım tıbbı uzmanlık alanı geliştikçe, yoğun bakım uzmanları artık yalnızca yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) kalış süresine ve hastanede yatışa değil, aynı zamanda taburculuktan sonraki aylar ve yıllarda hayatta kalanların geleceğine de daha fazla odaklanmaktadır (14).

Yoğun bakım tıbbındaki gelişmeler, hastaların ciddi sağlık sorunlarını atlatabilmesini mümkün kılmaktadır. Yirmi yıl önce akut evrede kaybedilecek kadar ağır olan birçok hasta, günümüzde bu evreyi atlatabilmekte; ancak uzun süre yoğun bakım desteğine bağımlı kalmaktadır (15). Bu hastaların önemli bir kısmı, zor weaning (mekanik ventilatörden ayırma) süreçleri veya tekrarlayan sepsis nedeniyle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) uzun süre kalmak zorunda kalmakta ve "*kronik kritik hastalar*" olarak adlandırılan, yoğun bakımda yeni ve giderek artan bir hasta grubunu oluşturmaktadır (15).

"Kronik kritik hastalık" terimi, 1985'te Girard ve Raffin tarafından YBÜ'de sürekli desteğe ihtiyaç duyan akut kritik hastaları tartışan, başlığında "Kurtarmak mı yoksa ölmesine izin vermek mi?" diye soran bir makalede ilk defa kullanılmıştır (16).

1990'ların sonlarında, kronik kritik hastalığı (KKH) tanımlamaya devam eden raporlar, "kritik hastalığın nöropatisi", "kritik hastalığın miyopatisi", "YBÜ'de kazanılmış zayıflık" ve son olarak "yoğun bakım ünitesi sonrası sendromu" dahil olmak üzere çeşitli tanımlayıcı terimler altında ortaya çıkmıştır (17).

Bu konuyla ilgili araştırmaların artmasıyla "persistan kritik hastalık", "kronik kritik hastalık", "yoğun bakım sonrası sendrom" ve "persistan inflamasyon, immünsupresyon ve katabolizma sendromu" terimleri sık kullanılan terimler olmuştur. Bir meta-analizde çalışmaya dahil edilen 99 çalışmanın 64'ünde "kronik kritik hastalık", 18'inde "persistan kritik hastalık", 6'sında "uzamış kritik hastalık" terimlerinin kullanıldığı görülmüştür (18). Tüm bu verilere bakıldığında yaygın kullanılan tanımın "Kronik Kritik Hastalık" olduğu görülmektedir. Aynı meta analizde

KKH prevalans tahmini %17 (GA %95: %16–%18) bulunmuştur. Hastane içi mortalite %27, 1 yıllık mortalite %45 bulunmuştur; sağ kalanların önemli bir kısmı uzun süreli bakım gerektirmektedir (18).

KKH olarak değerlendirilen hastaların büyük çoğunluğunda uzun süreli mekanik ventilasyon gerektiğinden, bu özellik KKH tanımı için birincil bir belirteç olmuştur (19). Carson ve ark. KKH profilini "akut kritik hastalıktan sağ kalıp yaşamı sürdürücü tedavilerden ayrılamayan, çoğu uzamış MV alan, zayıf–kondisyonsuz, sıklıkla deliryum/komada olan, çoğu kez trakeostomili ve enteral beslenen hasta fenotipi olarak tanımlar. "Uzun süreli mekanik ventilasyon", en az 21 ardışık gün boyunca günde en az 6 saat ventilatör desteğine ihtiyaç duyulması olarak tanımlanmıştır (20). Bu tanıma göre KKH prevalansı bu hastalarda %10 şekilde bildirilmektedir (21).

Kahn ve ark. KKH'yi, CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services) adına esearch Triangle Institute (RTI) International tarafından yayınlanan konsensus raporları doğrultusunda tanımlamışlardır. Buna göre 8 gün veya daha fazla yoğun bakımda kalış ve en az şu koşullardan biri ile yeni bir tanım benimsemiştir: MV (tek bir periyotta en az 96 saat), trakeotomi, inme, kafa travması, sepsis ve ciddi kaza (22). Bu tanıma göre, ABD (22) ve Japonya'da (23) ülke çapındaki epidemiyolojik çalışmalarda sırasıyla hastaların %7,6'sında ve %9'unda KKH görülmüştür.

Loss ve ark. (24) tarafından yapılan bir derlemede vurgulanan birçok çalışmada 14 ila 21 gün veya daha fazla MV veya trakeostomi gerekliliği KKH olarak kabul edilmiştir. Aynı derlemede o zamana kadar yapılan KKH tanımları değerlendirilmiştir (Tablo 2.1). Trakeostominin açılması, hekimin hastada uzamış mekanik ventilasyon gereksiniminin süreceğini öngördüğünü, hastanın işlemi kaldıracak kadar stabil olduğunu ve makul bir süre yaşayacağını öngörerek kronik bir sürece girildiğini göstermektedir (19).

Tablo 2.1. Yıllar içinde KKH tanımları (24)

Yıl	Yazar	Tanım
2015	Kahn ve ark.	Yoğun bakımda (YBÜ) 8 gün veya daha uzun süre kalış + aşağıdaki altı durumdan en az biri: Mekanik ventilasyon (MV), trakeotomi, inme, kafa travması, sepsis veya ciddi yaralanma
2013	Loss ve ark.	21 gün MV veya trakeotomi
2012	Carson ve ark.	Günde en az 6 saat olacak şekilde 21 gün MV
2011	Boniatti ve ark.	21 gün MV veya trakeotomi
2008	Zilberberg ve ark.	96 saat veya daha uzun süre MV
2007	Scheinhorn ve ark.	Solunum yetmezliğine bağlı uzamış MV
2005	MacIntyre ve ark.	Günde en az 6 saat olacak şekilde 21 gün MV
2005	Daly ve ark.	72 saat veya daha uzun süre MV
2004	Nelson ve ark.	Ventilatör desteğine veya trakeotomiye bağlı uzun süreli bağımlılık + metabolik, nöroendokrin, nöropsikiyatrik ve immünolojik değişiklikler
2002	Nierman	Önceki kritik hastalık sonrası sağkalım, ciddi fonksiyonel bozukluk ve ileri hemşirelik bakımı ile ileri teknolojiye bağımlılık
2002	Carson & Bach	Yoğun bakımda 21 gün veya daha uzun sürekli bakım ve MV'ye bağımlılık
2000	Nasraway ve ark.	YBÜ süresince ciddi önceden var olan hastalık veya komplikasyonların varlığı, genellikle MV veya renal replasman tedavisine bağımlı
1997	Douglas ve ark.	İki hafta veya daha uzun YBÜ kalışı ve yoğun hemşirelik bakımı gerekliliği
1985	Girard ve Raffin	Haftalar-aylar süren olağanüstü yaşam desteğine rağmen sağkalım olmaması

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Florida Üniversitesi'nden Sepsis ve Kritik Hastalık Araştırma Merkezi araştırmacıları tarafından, KKH için persistan organ işlev bozukluğuyla birlikte uzun süreli yoğun bakımda yatış olarak tanımlanan yeni bir tanım önerilmiştir (25). YBÜ'de kalış süresi uzamış (≥14 gün) ve yoğun bakım ünitesinin 14. gününde kardiyovasküler ardışık organ yetmezliği değerlendirme (SOFA) skoru ≥1 ve/veya diğer parametrelerde ≥2 alan hastalar KKH olarak tanımlanmıştır.

Bu güncel tanımın kullanıma girmesiyle birçok araştırma grubu tarafından benimsenmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. 2024 yılında KKH üzerine yapılan bir meta analizde en sık kullanılan tanım haline geldiği izlenmiştir (18) (Tablo 2.2).

Stortz ve ark. (26) bu kriterleri ilk olarak 145 septik cerrahi YBÜ hastasında incelemiştir ve hastaların %49'unda KKH geliştiğini göstermiştir. Bu çalışmada sepsisli hastaların %6'sının ilk 14 gün içinde hayatını kaybettiği, %46'sının hızlı bir iyileşme süreci gösterdiği ve bu grupta 6 aylık sağkalım oranının %98'e ulaştığı belirtilmiştir. KKH hasta grubunun ise 6 aylık sağ kalım oranı %63 olarak izlenmiştir.

2019 yılında aynı çalışma grubundan Gardner ve ark. (27) cerrahi yoğun bakım ünitesinden taburcu edilen septik hastalarda uzun dönem sağ kalımı araştırmışlardır. Kendi kohortlarında 173 hastanın 63'ünde (%36) KKH gelişmiştir. Aynı tanımın kullanıldığı ülkemizden Halaçlı ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada yoğun bakım ünitesinde yatan Koronavirüs Hatsalığı-19 (COVID-19) tanısı almış hastalarda retrospektif KKH prevalansının %33 olduğu bildirilmiştir (28). Bu tanımlamayı kullanan bir çalışmada, sepsis tanısı alan hastaların yaklaşık %40'ında KKH geliştiği bildirilmiştir (29).

Tablo 2.2. KKH tanımlarının kullanım sıklığı (18)

Tanım	Sayı	Yüzde (%)
YBÜ kalış süresi ≥14 gün ve persistan organ disfonksiyonu	32	50
YBÜ kalış süresi ≥8 gün ve altı uygun klinik durumdan en az biri (MV (tek bir periyotta en az 96 saat), trakeostomi, inme, kafa travması, sepsis ve ciddi kaza)	5	8
Mekanik ventilasyon (MV) ≥7 gün	4	6
YBÜ kalış süresi >14 gün	2	3
YBÜ kalış süresi ≥21 gün	2	3
MV ≥14 gün veya trakeostomi	2	3

Tanım ne olursa olsun, çalışmalar kronik kritik hastalığın insidansının son on yıllarda ikiye katlandığını ve gelecek on yılda bir kez daha ikiye katlanabileceğini göstermiştir (19).

Bu kriterlere sahip hastalarda, taburculuk sonrasında "yoğun bakım sonrası sendrom" (PICS) gelişme riski vardır. Bu sendrom; fiziksel, bilişsel ve psikolojik sorunlarla seyreder ve yaşam kalitesinde belirgin düşüşe yol açabilir. PICS, her alan için kullanılan değerlendirme araçlarından (fiziksel, kognitif, psikolojik) en az birinde bozulma saptanması olarak tanımlanmıştır (30). Bu hastaların topluma katılması, YBÜ

ilişkili güçsüzlük, pulmoner disfonksiyon, bilişsel bozukluk ve psikolojik sorunlar gibi kritik hastalığın önemli sonuçlarıyla sekteye uğrayabilir (31). Böyle bir tablo, hastaların iyileşme sürecini olumsuz etkileyerek uzun süreli bakım ya da rehabilitasyon ihtiyacını beraberinde getirebilir (13). Rousseau ve ark. Yoğun Bakım Sonrası Sendromu fiziksel-psikolojik-kognitif alanların yanı sıra kemik sağlığı, yutma, endokrin-metabolik ve uyku bozukluklarını da kapsayacak şekilde genişletilmiş bir çerçevede değerlendirmeyi önermektedir (32).

2.3. Persistan İnflamasyon, İmmünosupresyon ve Katabolizma Sendromu

2012 yılında Gentile ve ark. (17) KKH'li bir hasta alt kümesini tanımlamak için Persistan İnflamasyon, İmmünosupresyon ve Katabolizma Sendromunu (PİİKS) önermişlerdir. PİİKS, şiddetli künt travma, ciddi yanıklar, şiddetli akut pankreatit ve özellikle sepsis gibi çeşitli akut olaylara sekonder olabilir. Hastalık öncesi kötü sağlık koşulları ve 65 yaş ve üzeri olmak, PİİKS için klinik risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (33). KKH olarak değerlendirilen hastaların %30-50'sinin, modern tıbbi müdahalelere rağmen kalıcı düşük dereceli inflamasyon, baskılanmış bağışıklık ve devam eden katabolizma ile karakterize olduğu tahmin edilmektedir (34-36).

Önerilen bu tanıma göre PİİKS tanısı; uzun süreli yoğun bakım yatışı (≥14 gün), inflamasyon belirteci olarak C-reaktif protein (CRP) düzeyinin >150 µg/dl olması, immünosupresyon belirteci mutlak lenfosit sayısının <800/mm³ bulunması, katabolizma göstergesi olarak hastanede yatış sürecinde vücut ağırlığının %10'dan fazlasının kaybedilmesi veya vücut kitle indeksinin (VKİ) <18 olması, kreatinin klirens indeksinin %80'in altında olması, albümin düzeyinin ≤3 g/dl, prealbumin düzeyinin ≤10 mg/dl ve retinol bağlayıcı protein düzeyinin ≤10 µg/dl kriterlerinden birinini bulunması gibi klinik ve laboratuvar kriterlerine dayanmaktadır (5).

Bunların dışında, araştırma amaçlı çalışmalarda inflamasyonu ve immünosupresyonu yansıtan çeşitli immünolojik parametrelerin de PİİKS değerlendirmesinde kullanıldığı bildirilmektedir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. PİİKS Klinik ve İmmünolojik Tanı Parametreleri (5)

PIICS'in Klinik Belirleyicileri	PIICS'in İmmünolojik Belirleyicileri
● ***Persistan*** – Uzun süreli yoğun bakım yatışı (14 gün ve üzeri)	● ***İnflamasyon*** – **Luminex™** yöntemi kullanılarak IL-6, IL-10, IL-1ra ve prokalsitonin seviyeleri – Lökositlerin gen ekspresyon profilleri; **ARG1** (Arjininaz 1), **NOS2** (Nitrik oksit sentaz 2), **IL-1RA** (IL-1 reseptör antagonisti), **SILR2** (Çözünür IL-2 reseptörü), **MMP8**, **MMP9** ve **MMP2** gibi matris metalloproteinazlar
● ***İnflamasyon*** - C-reaktif protein (CRP) >150 mikrogram/dl	● ***İmmünsüpresyon*** – **'Paralize Monosit'** – **Ex vivo** sitokin üretiminde azalma – **HLA-DR** ekspresyonunda azalma – Fagositoz kapasitesinde azalma
● ***İmmünsüpresyon*** – Mutlak lenfosit sayısının <800/mm³	● ***Anerji ve T hücre tükenmesi*** – **Baskılayıcı moleküllerin ekspresyonu** (Ör. PDL-1, CTLA-4, BTLA, HVEM) – T-hücre proliferasyonunda azalma – **TH2** yeniden polarizasyonu – **Treg** hücre sayısında ve baskılayıcı aktivitede artış
● ***Katabolizma*** – Vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybedilmesi veya vücut kitle indeksinin (VKİ)<18 – Kreatinin yüksekliği indeksi<%80 – Albümin<3 g/dl – Prealbumin<10 mg/dl – Retinol bağlayıcı protein<10 mikrogram/dl	

2.4. Kritik Kronik Hastalık Patofizyolojisi

KKH patofizyolojisi ile ilgili birçok fikir öne sürülmüştür. Literatürde ilk yayınlarda KKH patofizyolojisinde uzamış mekanik ventilasyon ilişkili süreçlere dikkat çekilirken daha güncel yayınlarda KKH patofizyolojisinde PİİKS'in yer aldığı bildirilmiştir.

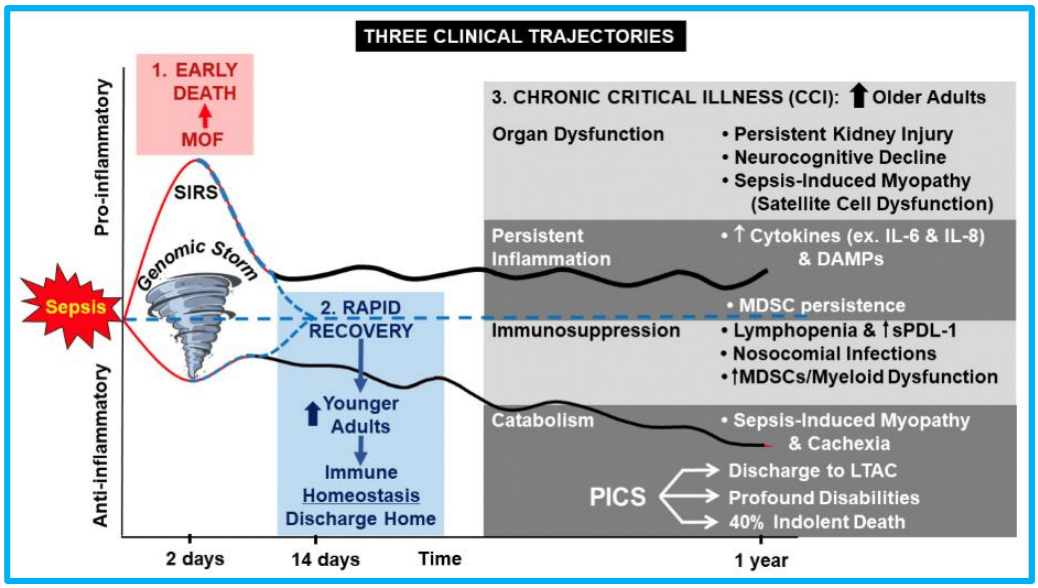
KKH ile ilgili ilk tanımlamalar uzamış mekanik ventilasyon birincil belirleyici olmuştur. Uzamış mekanik ventilasyonun altında yatan sebepler olarak sistemik hastalık yükü, solunum yük-kapasite dengesizliği (intrinsik PEEP, zayıf solunum kası), kritik hastalık polinöropati/miyopatisi, malnütrisyon, kalp yetmezliği, tetik asenkronisi, iyatrojenik sedasyon/doz sorunları ve bakım sürecinde gelişen enfeksiyonlar olarak gösterilmiştir (20).

Carson ve ark. "uzamış mekanik ventilasyonu", KKH'nin hem çekirdek klinik özelliği hem de kaynak kullanımının ana faktörü olarak tanımlamaktadır. Ventilatörden ayrılamama, solunum kas zayıflığı, sekresyon temizleme güçlüğü ve solunum rezervi ile ilişkilendirilmiştir. Tekrarlayan/uzamış enfeksiyonlar (geniş spektrumlu antibiyotik kürleri gerektiren) ve özellikle kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları etkili olduğu belirtilmiş, bu komplikasyonların organ disfonksiyonunun uzamasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (19).

Uzamış ventilatör bağımlılığına ek olarak, kronik kritik hastalığın başka karakteristik özellikleri olan bir sendrom olduğuna dair kanıtlar vardır. Bunlar; miyopati, nöropati ve vücut kompozisyonunda yağsız kütle kaybı, adipozite artışı, derin güçsüzlük (37); ön hipofiz hormonlarının pulsatil salınımının kaybı dâhil özgün nöroendokrin değişiklikler (hedef organ hormon düzeylerinde düşüklük ve anabolizmanın bozulmasına katkı) (38, 39); sıklıkla çok dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyona artmış yatkınlık (40, 41); koma veya deliryum olarak ortaya çıkan ve uzamış ya da kalıcı olabilen beyin disfonksiyonu (42); beslenme yetersizlikleri, ödem, inkontinans ve uzun immobilite ile ilişkili cilt bütünlüğünün bozulması (43) gibi özelliklerdir.

KKH patofizyolojisine yönelik yeni düşünceler PİİKS kavramının ortaya atılmasıyla ortaya çıkmıştır. Çoklu Organ Yetmezliği (ÇOY)'dan PİİKS'e ilerleyen bir süreç olduğu öne sürülmüştür (44). Bu görüşe göre ÇOY'dan PİİKS'e ilerleyen patofizyoloji, Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) ve Kompansatuvar Anti-İnflamatuvar Yanıt Sendromu (CARS) ekseninde şekillenmekte; süreç çoğu olguda Kronik Kritik Hastalık (KKH) evresine uzanarak Persistan İnflamasyon-İmmünosupresyon-Katabolizma Sendromu (PİİKS) fenotipine evrilmektedir.

Travma, büyük cerrahi, sepsis veya pankreatit gibi ağır bir uyarı, akut faz yanıtının karmaşık mediatörleriyle ortaya çıkan SIRS'ı tetikler. SIRS; çeşitli organ sistemlerinin fonksiyonunu bozarak ÇOY'la sonuçlanabilen, akut hastalık ilişkili inflamasyonun bir ifadesidir (45-47). Klinik olarak SIRS, Bone ve ark.'nın 1992'de tanımladığı dört ölçütten ikisinin karşılanmasıyla teşhis edilir: ateş (≥38°C veya ≤36°C), taşikardi (≥90/dk), takipne (≥20/dk) veya $PaCO_2$ ≤32 mmHg, lökositoz/lökopeni (≥12.000/mm³, ≤4.000/mm³ veya ≥%10 band formu) (45). Yanıtın şiddetli olduğu olgularda erken ÇOY ve hatta ölüm gelişebilir (%4-5); bununla birlikte çoğu hastada yoğun bakım tedavisi akut dönemin atlatılmasını sağlar (%60-65) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. PİİKS Patofizyolojisinde İmmunolojik Süreç (48)

Yüksek riskli travma hastalarında yürütülen bir çalışma, ÇOY'un iki yönlü seyrettiğini göstermiştir: 48 saatten uzun yaşayan 457 hastanın %15'i ÇOY geliştirmiş; bunların %39'u erken (≤72 saat) ve %61'i geç dönemde ÇOY yaşamıştır. Erken ÇOY şokla, geç ÇOY ise ileri yaş ve enfeksiyonla daha yakından ilişkilidir (49).

Başlangıçta CARS, SIRS'in oluşturduğu doku hasarını sınırlamak üzere gelişen sistemik anti inflamatuar yanıt olarak tanımlanmıştır; ancak bu durum geç nazokomiyal enfeksiyonlara zemin hazırlayarak geç ÇOY'u tetikleyebilir (50, 51). Klasik görüş, SIRS'i başlıca doğal (özellikle nötrofil/PMN aracılı) inflamatuvar yanıtla (52, 53), CARS'ı ise adaptif bağışıklık sistemindeki bozulmalarla (özellikle

lenfositler) ilişkilendirir (54, 55) Bu çerçevede, geç ÇOY'nin enfeksiyon ve zayıf yara iyileşmesiyle seyreden uzamış bir CARS fenotipi olduğu bildirilmiştir (55).

Güncel veriler ise SIRS ve CARS'ın ardışık değil, çoğu kez eşzamanlı işlediğini ve klinik gidişi birlikte belirlediğini vurgular (56). Yapılan transkriptom çalışmalarına göre pro ile anti-inflamatuar tepkiler aynı anda gözlenebilir. Bu eşzamanlılık, MARS (Mikst Antagonist Response Sendrom) olarak adlandırılan sendromu işaret eder; burada innate immün yanıt bozulmuş, adaptif yanıt baskılanmıştır ve ortaya çıkan persistan organ yetmezliği klinik tablonun ölümle sonuçlanmasına neden olabilir (57).

Eğer inflamasyon (SIRS) ve immünosupresyon (CARS) bu şekilde uzayıp kalıcı hâle gelirse, süreç çoğunlukla KKH evresinden geçerek; birlikte inflamasyon, kalıcı immünosupresyon ve katabolizma üçlüsüyle tanımlanan PİİKS fenotipine ilerler (14).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Tipi

Bu araştırma; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı'na ait 25 yataklı Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde, 01/10/2023 – 31/03/2025 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırmanın tipi prospektif gözlemsel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı'nda, 01/10/2023 – 31/03/2025 tarihleri arasında yatışı yapılan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Dış merkezden sevkle gelen ve çalışma süresi boyunca tekrarlayan yatışlar dışlandı.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
● 18 yaşın üzerinde olma ● 01/10/2023 – 31/03/2025 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatmış olma	● 18 yaşın altında olma ● Dış merkezden sevk ile kabul edilme ● 01/10/2023– 31/03/2025 tarihleri arasında tekrarlayan hasta kabulü

3.3. Verilerin Toplanması

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı'nda, 01/10/2023 – 31/03/2025 tarihleri arasında yatışı yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastalar yatış süreleri boyunca takibe alındı. Hastaların yoğun bakıma hangi servisten kabul edildiği (acil, servis, yoğun bakım ünitesi kabulü), yoğun bakım yatış süresi, eğer servise devrolduysa servis yatış süreleri, hastane yatış süreleri, yoğun bakım sonlanımları, hastane sonlanımları kaydedildi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, vücut kitle endeksi, eğitim durumu, medeni durumu kaydedildi.

Hastalar eşlik eden hastalıkları (diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyak hastalıklar, pulmoner hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları, endokrin hastalıklar, onkolojik ve hematolojik maligniteler ile serebrovasküler hastalıklar) kayda geçirildi. Yoğun bakım kabul nedenleri ise sepsis/septik şok, solunum yetmezliği, kardiyak nedenler, metabolik bozukluklar, kardiyak arrest sonrası (post-arrest) izlem, perioperatif takip, intoksikasyon/suisid girişimi sonrası izlem, travma, gastrointestinal nedenler, nörolojik nedenler ve diğer endikasyonlar şeklinde sınıflandırıldı. Hastaların YBÜ yatışı boyunca yeni gelişen sorunlar, tıpkı kabul endikasyonları gibi kategorize edildi.

Yoğun bakıma kabulün ilk 24 saatinde rutin olarak çalışılan laboratuvar parametreleri kaydedildi. Bu kapsamda;

- Hemogram: hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit
- Kan gazı: pH, HCO_3, $PaCO_2$, PaO_2, SO_2 ve laktat
- Biyokimya: kreatinin, Kan Üre Azotu (BUN), albumin, total protein, fosfor, Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Alkalen Fosfataz (ALP), Gama Glutamil Transferaz (GGT), total/direkt bilirubin
- Akut faz reaktanları: Sedimentasyon (ESR), CRP (C-Reaktif Protein), prokalsitonin, ferritin değerleri sırasıyla kaydedildi.

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların ilk 24 saati içerisinde elde edilen klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru) ve APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II) skorları hesaplandı. SOFA skoru için kullanılan değişkenler şunlardı: PaO_2/FiO_2 oranı (arter kan gazı bulunmayan olgularda SpO_2/FiO_2 oranı), trombosit düzeyi, serum bilirubin konsantrasyonu, serum kreatinin değeri (veya 24 saatlik idrar çıkışı), ortalama arter basıncı ya da vazopressör ihtiyacı ve Glasgow Koma Skalası. APACHE II skorunun hesaplanmasında ise yaş, vücut ısısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, pH, FiO_2, PaO_2, serum sodyum ve potasyum düzeyleri, serum kreatinin değeri, lökosit sayısı, hematokrit, akut böbrek hasarı varlığı, Glasgow Koma Skalası ve hastanın kronik hastalık durumu göz önünde bulunduruldu.

Hastalar yatış süresi boyunca belirlediğimiz 4 KKH tanımı açısından değerlendirildi. Tanımlamaları yapabilmek için hastaların MV öyküsü, IMV öyküsü, NIMV öyküsü, MV süresi, IMV süresi, NIMV süresi, trakeostomi öyküsü, entübasyon öyküsü, entübasyon günü, sepsis öyküsü, ciddi travma öyküsü, kafa travması öyküsü, serebrovasküler olay öyküsü, yatışın 14. Gününde SOFA ve SOFA alt grubu skorları kaydedildi. PİİKS tanı kriterlerini değerlendirmek için 14. gün CRP, Lenfosit, albumin, prealbumin, Kreatinin Yükseklik İndeksi kaydedildi. Kreatinin yükseklik indeksi hesaplamak için uygun hastalardan 24 saatlik idrarda kreatinin ölçümü yapıldı. Ayrıca hastaların yatışında böbrek fonksiyon testleri (Normal, ABH, KBH, ABH on KBH), ilk 24 saatte vazopressör ihtiyacı, ilk 24 saatte renal replasman tedavi ihtiyacı, ilk 24 saatte entübasyon ihtiyacı, yatış süresi boyunca RRT ihtiyacı gelişip gelişmemesi açısından değerlendirildi. Hastaların KKH tanımlarını ve PİİKS tanımı sağlayıp sağlamadıkları değerlendirildi.

3.4. Tanımlar

Kronik Kritik Hasta 1 (KKH 1): Uzamış MV ihtiyacı (günde en az 6 saat, >21 günden uzun MV süresi) olarak tanımlandı (19).

Kronik Kritik Hasta 2 (KKH 2): 14 gün veya daha fazla MV veya trakeostomi gerekliliği olarak tanımlandı (24).

Kronik Kritik Hasta 3 (KKH 3): 8 gün veya daha fazla yoğun bakımda kalış ve en az şu koşullardan biri: MV (tek bir periyotta en az 96 saat), trakeotomi, inme, kafa travması, sepsis ve ciddi kaza olarak tanımlandı (22).

Kronik Kritik Hasta 4 (KKH 4): YBÜ'de kalış süresi uzamış (≥14 gün) ve yoğun bakım ünitesinin 14. gününde kardiyovasküler SOFA skoru ≥1 skoru** ve/veya diğer parametrelerde ≥2 skoru alan hastalar olarak tanımlandı (25).

PİİKS: 14 gün ve üzeri yatış süresi ve inflamasyon için CRP >150 μg/dL; immunosupresyon için Total lenfosit sayısı <0.80 ×109/L; katabolizma için Serum albumin <3.0 g/dL, Pre-albumin <10 mg/dL, Kreatinin yükseklik indeksi <%80 (24 saatlik idrarda kreatinin miktarının beklenen kreatinin miktarına oranıdır) kriterlerinden birini sağlıyor olması PİİKS olarak kabul edilmiştir (5).

Akut Böbrek Hasarı: 2012'de KDİGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) tarafından bildirilen Akut Böbrek Hasarı Klinik Uygulama Kılavuzu dahilinde akut böbrek hasarı, aşağıdaki üç kriterden herhangi birinin sağlandığı klinik durum olarak kabul edildi (58).

- Serum kreatinin değerinde 48 saat içinde ≥0,3 mg/dL artış
- Serum kreatinin değerinde 7 gün içinde bazal değere göre ≥1,5 kat artış
- İdrar miktarının son 6 saat içinde <0,5 mL/kg/saat olması

Kronik Böbrek Hastalığı: 2024'te KDİGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) tarafından bildirilen Kronik Böbrek Hastalığının Tanı, Değerlendirme ve Yönetimine İlişkin Klinik Uygulama Kılavuzu dahilinde değerlendirildi. KBH, ≥3 ay süren GFH azalması (<60) veya böbrek hasarı bulgularının varlığı ile tanımlandı (59).

FiO2: Hastalara yoğun bakıma kabulünde verilmekte olan oksijen desteği FiO2 olarak kaydedildi. Nazal kanül ile 1-6 L/dk arası akım hızı ile oksijen desteği alan hastalarda FiO2 = 0,21 x (4 x akım hızı) olarak hesaplandı. Nazal kanül ile >6 L/dk akım hızları kullanıldıysa FiO2 0,45 olarak kabul edildi. Basit yüz maskesi, difüzör maske, rezervuarlı maske ve ventüri maske ile oksijen desteği verilmiş olan hastalarda akım hızlarına denk gelen FiO2 aralığının ortanca değeri kaydedildi (60). Yüksek akımlı nazal oksijen (HFNO) veya mekanik ventilasyon uygulanmış olan hastalarda ventilatörde ayarlanmış olan FiO2 değeri kaydedildi. Yoğun bakıma transport sırasında %100'lük oksijen desteği verilmiş olan hastalarda, yoğun bakım kabulünden sonra belirtilmiş olan ilk FiO2 değeri kaydedildi.

Peri-operatif Yatış: Herhangi bir invaziv işlem/cerrahi öncesi veya sonrası izlem amacıyla yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş hastaların yatış kategorisi peri-operatif yatış olarak kabul edildi.

Post-arrest Yatış: Yoğun bakıma yatışından önce kardiyak arrest sebebiyle kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanmış hastaların yatış kategorisi post-arrest yatış olarak kabul edildi.

Sepsis ve Septik Şok: 2016'da bildirilen Sepsis-3 Uluslararası Konsensus Raporu dahilinde sepsis ve septik şok tanıları şu şekilde kabul edildi (61):

• Sepsis: Şüpheli/kanıtlanmış enfeksiyon + SOFA'da ≥2 artış
• Septik Şok: Sepsis + vazopressör desteği + serum laktat >2 mmol/L

SpO2/FiO2 Oranı: Yoğun bakıma yatış günü arter kan gazı örneği alınmamış olan veya arter kan gazı sonuçlarına ulaşılamayan hastalarda PaO2/FiO2 oranı yerine SpO2/FiO2 oranı hesaplandı. PaO2/FiO2<300'e karşılık gelen SpO2/FiO2 oranı <315;

PaO2/FiO2 <200'e karşılık gelen SpO2/FiO2 oranı <235 olarak kabul edildi (62).

3.5. İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi, skewness (simetriklik/çarpıklık) ve curtosis (basıklık/sivrilik) indeksleri, histogram eğrileri ve varyasyon katsayısı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±standart sapma (SS), normal dağılmayan sayısal değişkenler ise ortanca (çeyrekler arası aralık-IQR) olarak ifade edildi.

Normal dağılan sayısal verilerin iki düzeyli nominal değişkenler arasında karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan sayısal verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametrik varyans analizinde tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arası anlamlı farklılık bulunan durumlarda ikişerli post-hoc karşılaştırmalar; varyanslar homojen ise Tukey testi ile, varyansların homojen olmadığı durumlarda ise Tamhane T2 testi kullanılarak yapıldı. Non-parametrik varyans analizinde ise Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Bu test ile gruplar arası anlamlı farklılık bulunması halinde ikişerli karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi.

Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde ile ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirilerek ikili karşılaştırmalar yapıldı. Ki-kare analizinde hücrelerde gözlenen değerlerin Ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumlarda karşılaştırmalar Fisher's exact testi kullanılarak yapıldı. Araştırmanın istatistiksel analizinde IBM SPSS 26.0 versiyonu (Statistical Package for the Social Sciences version 26.0) kullanıldı.

Çok değişkenli analizde kronik kritik hastalık ve PİİKS tanımlarını etkileyen bağımsız faktörleri belirleyebilmek için, ikili analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak oluşturulan modeller lojistik regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon analizi Python Spyder 6 yazılımı kullanılarak yapıldı.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, önce her bir değişkenin hedef sonlanımla tek değişkenli lojistik regresyonla tarandı ve $p < 0,10$ ile aday değişkenlerin seçildi. Ardından adaylar üzerinde çoklu bağlantıyı değerlendirmek için Variance Inflation Factor (VIF) hesaplandı ve VIF > 10 olan değişkenler çıkarıldı; VIF ile filtrelenen değişkenler üzerinde geriye doğru adımlı (backward) seçim uygulanarak modelde kalan değişkenlerin $p \leq 0,05$ düzeyinde anlamlı hale getirilmesiyle oluşturuldu; son model için katsayılar, odds oranları ve %95 güven aralıkları raporlandı. Tüm süreç otomatize şekilde yapıldı.

p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.

3.6. Makine Öğrenmesi

3.6.1. Genel Açıklama

Makine öğrenmesi (ML), klinik verilerdeki karmaşık ilişkilerin keşfedilmesine ve öngörücü modellerin geliştirilmesine imkân tanıyan güçlü bir yöntemdir. Bu çalışmada, KKH-3 ve KKH-4 gruplarının risk faktörlerini belirlemek ve klinik sonuçları öngörmek amacıyla makine öğrenmesi temelli bir analiz süreci yürütülmüştür. Süreç, veri ön işleme, eksik değerlerin uygun şekilde tamamlanması, kategorik değişkenlerin kodlanması, sayısal değişkenlerin ölçeklendirilmesi, değişken seçimi, model geliştirme, hiperparametre optimizasyonu, model değerlendirmesi ve yorumlanabilirlik adımlarından oluşmuştur

3.6.2. Veri Hazırlığı

Çalışmada kullanılan veri seti, hasta başvurusunda kaydedilen laboratuvar, ilk 24 saat içerisindeki girişimler, klinik skorlama sistemleri, yatış nedenleri, demografik veriler ve eşlik eden hastalıkları kapsamaktadır.

Tablo 3.2. Makine Öğrenmesi Analizi İçin Kullanılan Veriler

Yatış Kan Tetkikleri
Hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, pH, HCO_3, $PaCO_2$, PaO_2, SO_2, laktat, kreatinin, Kan Üre Azotu (BUN), albumin, total protein, fosfor, Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Alkalen Fosfataz (ALP), Gama Glutamil Transferaz (GGT), total/direkt bilirubin, Sedimentasyon (ESR), CRP (C-Reaktif Protein), prokalsitonin
Yatış Klinik Skorları
SOFA APACHE II
Yatışındaki Komorbiditeler
Diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyak hastalıklar, pulmoner hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları, endokrin hastalıklar, onkolojik ve hematolojik maligniteler
Yatışında Yapılan İşlemler
İlk 24 saatte vazopressör ihtiyacı, ilk 24 saatte renal replasman tedavi ihtiyacı, ilk 24 saatte entübasyon ihtiyacı, hastane başvurusundan yoğun bakıma yatana kadar geçen süre
Yatış Nedenleri
Sepsis/septik şok, solunum yetmezliği, kardiyak nedenler, metabolik bozukluklar, kardiyak arrest sonrası (post-arrest) izlem, postoperatif takip, intoksikasyon/suisid girişimi sonrası izlem, travma, gastrointestinal nedenler, nörolojik nedenler ve diğer endikasyonlar

Veri, modelin adil bir şekilde değerlendirilmesi için %70 eğitim ve %30 test olacak şekilde, sınıflandırılarak ayrılmıştır. *Stratifikasyon* sayesinde hedef değişkenin sınıf oranları (ör. sağkalım/ölüm dağılımı) hem eğitim hem de test setinde korunmuştur. Böylelikle dengesiz sınıf yapısının model performansını yanıltıcı şekilde etkilemesi engellenmiştir.

Önemli bir nokta olarak, test kohortu analiz ve eğitim sırasında *kor (blinded)* tutulmuş, hiçbir şekilde modelin geliştirme ve hiperparametre optimizasyon aşamalarına dâhil edilmemiştir. Bu sayede gerçek klinik senaryoyu yansıtan bağımsız bir dış doğrulama sağlanmıştır/hedeflenmiştir.

3.6.3. Veri Temizliği ve İşlenmesi

Yüzde yirmiden fazla eksiği olan değişkenler (örneğin; ferritin) tüm istatistik ve makine öğrenmeden çıkarılmıştır. Eksik değerler, değişken tipine göre farklı yaklaşımlarla tamamlanmıştır:

Sayısal değişkenlerde: Çoklu regresyon yaklaşımına dayalı *Iterative Imputer* yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem, her bir değişkenin eksik değerlerini, diğer değişkenlerle olan ilişkisine dayalı olarak yinelemeli biçimde tahmin eder *(iterative imputer-cite-mice)*.

Kategorik değişkenlerde: En sık gözlenen kategori *"most frequent"* ile doldurma yapılmıştır.

İmputasyon (yerine koyma-atama) sürecinde yalnızca eğitim verisi üzerinde fit edilen imputer kullanılmış, test setine doğrudan bilgi sızması (data leakage) engellenmiştir. Yani, test setindeki değerler hiçbir şekilde imputasyon modelinin öğrenim sürecine dahil edilmemiştir.

Kategorik değişkenler *"One-Hot Encoding"* yöntemiyle ikili (0/1) sütunlara dönüştürülmüştür. Bu yaklaşım, kategorik değişkenlerde yapay bir sıralama ilişkisi oluşmasını önleyerek algoritmaların doğru öğrenmesini sağlamıştır. Lojistik regresyon modellerinde, sayısal değişkenlerin farklı ölçeklerde olmasının optimizasyonu zorlaştırmaması için *"StandardScaler"* uygulanmış; değişkenler sıfır ortalama ve birim varyansa dönüştürülmüştür.

3.6.4. Değişken Seçimi

Modelin aşırı uyum *(overfitting)* göstermemesi ve gürültüden arındırılması için değişken seçimi otomatize edilerek gerçekleştirilmiştir. Degişken seçimi, ML algoritmalarında model geliştirmek için önemlidir; böylece bilgi vermeyen, gürültü oluşturan değişkenlerden arındırmak için yapılır. Bu elle teker teker modele sokularak ya da *Information Gain, Gain Ratio, Random Forest, Gini indeksi* gibi parametrelere bakılarak manuel yapılabildiği gibi algoritmik yaklaşımlar da anlamlı verileri seçecektir. Bunların başında en bilinenler arasında "*Recursive Feature Elimination" (RFE)* yatmaktadır (63).

Random Forest, XGBoost ve *Lojistik Regresyon* için *Recursive Feature Elimination (RFE)* yöntemi uygulanmıştır. RFE, en az katkı sağlayan değişkenleri iteratif olarak çıkararak optimum değişken setini belirler.

CatBoost modelinde, hızlı bir ön eleme amacıyla *"mutual information"* tabanlı skorlamayla en bilgilendirici değişkenler belirlenmiş ve bu değişkenler modele alınmıştır.

3.6.5. Sınıf Dengesizliği ile Başa Çıkma

Çalışmada bazı hedef değişkenlerde sınıf dengesizliği (ör. nadir görülen olumsuz olayların düşük frekansta kalması) gözlenmiştir. Sınıf dengesizliği olduğunda hem modeller yeterince başarılı olamaz hem eğitim sureci sıkıntılı olmaktadır. Hatta %95 negatif %5 pozitif kohortlarda *"accuracy paradoks*" diye bir fenomen mevcuttur. "Accuracy paradoksu", bir sınıflandırma modelinin "doğruluk (accuracy)" skorunun çok yüksek görünmesine rağmen modelin gerçekte işe yaramaz olabilmesidir. Bu nedenle accuracy bu çalışmada ana performans metriği olarak değerlendirilmeyecektir. (bkz. 3.6.8. Performans Metrikleri). Bu durumu gidermek için, ağaç tabanlı modellerin eğitim setine *"ADASYN (Adaptive Synthetic Sampling)"* yöntemiyle yapay örnekler eklenmiş, böylece azınlık sınıfın temsili artırılmıştır. Vurgulanması gereken; *ADASYN algoritması* sadece eğitim modeline yapılmış olup, test modeli data sızıntısı ilkesi nedeniyle kor tutulmaya devam edilmiştir.

3.6.6. Makine Öğrenme Eğitimi

Bu çalışmada hasta verilerinden risk faktörlerini öngörebilmek amacıyla dört farklı makine öğrenmesi modeli kullanılmıştır: lojistik regresyon, Random Forest, XGBoost ve CatBoost.

Lojistik regresyon en temel doğrusal sınıflandırma yöntemlerinden biri olup, değişkenlerin doğrusal kombinasyonlarını lojistik fonksiyon aracılığıyla olasılıklara dönüştürmektedir. Bu yöntem, katsayılarının log-odds oranı olarak yorumlanabilmesi sayesinde oldukça yüksek yorumlanabilirlik sağlamaktadır. Bununla birlikte, doğrusal varsayıma dayanması nedeniyle karmaşık ve doğrusal olmayan ilişkileri yakalamakta yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca çoklu doğrusal bağlantı durumlarında katsayıların güvenilirliği bozulabilmektedir. Bu nedenle analiz sürecinde lojistik regresyon modellerinde değişkenler standart ölçekleme ile normalize edilmiş, ayrıca aşırı uyumun önlenebilmesi için *L1 (LASSO)* ve *L2 (Ridge)* düzenlileştirme yöntemleri

uygulanmıştır. Ancak tekrar vurgulanması gerekir ki bir makine öğrenme algoritması olarak Logistik regresyon, konvansiyonel istatistik metodu olarak kullanılan lojistik regresyondan ilkesel olarak ayni olsa da bazı önemli farklılıklar barındırır. Başlıca farklılık makine öğrenme metodu olan lojistik regresyon bir öğrenme (kohort özelliklerini anlama ve modelleme) özelliği taşır. Ayrıca *multikolinearite, backward stepwise* yöntemi gibi model iyileştirici yöntemlere ihtiyaç duymaz.

Random Forest yöntemi, çok sayıda karar ağacının bir araya getirilmesiyle oluşan topluluk (ensemble) yaklaşımını temsil eder (64). Eğitim sürecinde her bir ağaç *bootstrap örnekleri* ile eğitilmekte, her bölünme adımında ise rastgele seçilen bir alt özellik kümesi kullanılmaktadır. Bu yaklaşım, hem gürültüye karşı dayanıklılığı hem de özellikler arasındaki karmaşık ilişkileri öğrenebilme kabiliyeti ile güçlüdür. Tekil karar ağaçlarına kıyasla aşırı uyum riski daha düşüktür; ancak yorumlanabilirlik açısından lojistik regresyon kadar avantajlı değildir ve yüksek hesaplama maliyeti doğurabilir.

XGBoost modeli (65), boosting algoritmalarının en gelişmiş örneklerinden biri olup her iterasyonda önceki modelin hatalarını telafi edecek şekilde yeni ağaçlar ekler. Gradyan bazlı optimizasyon kullanması, düzenlileştirme terimlerini entegre etmesi ve eksik verilerle doğal biçimde başa çıkabilmesi, onu özellikle klinik veri setlerinde güçlü kılmaktadır. Bu modelde öğrenme hızı, ağaç derinliği, örnek ve özellik alt örnekleme oranları gibi parametreler dikkatle optimize edilmiştir. CatBoost ise özellikle kategorik değişkenleri etkili biçimde işlemek üzere geliştirilmiş bir *gradyan boosting* algoritmasıdır. *Ordered boosting* yöntemiyle tahmin kaymasını azaltmakta, ayrıca varsayılan ayarlarla bile oldukça yüksek performans gösterebilmektedir.

RF, XGB, Catboost yöntemleri klinik tablo verileri ve tıp uygulamalarında kullanılan algoritmalar olup, özellikle kritik bakımda daha önce kullanılmıştır ve başarılı sonuçlar alınmıştır (66-68).

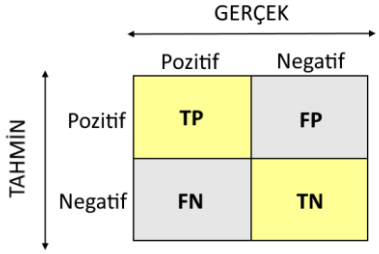
3.6.7. Hiperparametre Optimizasyonu

Hiperparametre, bir makine öğrenmesi modelinin eğitilmeden önce ayarlanan kontrol değişkenleridir ve modelin davranışını ve performansını belirler. Doğru

hiperparametre seçimi model performansını, öğrenme hızını ve genelleme kabiliyetini doğrudan etkiler; kötü seçilmiş değerler aşırı uyum veya yetersiz öğrenmeye yol açar. Tüm modellerin performansı, hiperparametre ayarlarına duyarlı oldukları için ayrı ayrı optimize edilmiştir. Bu amaçla *Optuna* kütüphanesi kullanılarak *Bayesian optimizasyon* yaklaşımı tercih edilmiştir. Klasik ızgara aramasına kıyasla daha verimli olan bu yöntem, geçmiş denemelerden öğrendiği bilgiyi kullanarak arama uzayında daha bilinçli seçimler yapmakta ve böylece çok daha kısa sürede daha uygun parametre kombinasyonlarını keşfetmektedir. Her bir denemede beş katlı çapraz doğrulama uygulanmış, eğitim verisi beş parçaya ayrılarak dört parça ile model eğitilmiş ve kalan parça doğrulama için kullanılmıştır. Bu işlem her parça için tekrarlanmış ve ortalama AUC değeri modelin başarısını ölçmek için kullanılmıştır. Bu sayede rastgele veri bölünmesinden kaynaklanabilecek değişkenlik en aza indirilmiş, modellerin aşırı uyuma eğilimi azaltılmış ve performansın daha güvenilir şekilde değerlendirilmesi sağlanmıştır.

3.6.8. Performans Metrikleri

Bir sınıflandırma probleminin hatalarını ve doğruluklarını görmek için Karışıklık Matrisi *(Confusion Matrix)* kullanılır; temel hücreler TP (true positive), TN (true negative), FP (false positive), FN (false negative) olarak adlandırılır ve birçok metriğin hesaplanmasında kullanılır. Bu matris kullanılarka duyarlılık (sensitivity), özgüllük (specificity), kesinlik (precision), F1 Skoru hesaplanmaktadır. F1 skoru, kesinlik ile duyarlılığın harmonik ortalamasıdır ve özellikle dengesiz sınıf dağılımlarında her iki metrik arasındaki dengeyi ölçmek için kullanılır.



Accuracy	$= \frac{\text{Doğru tahmin edilen değerler}}{\text{Tüm değerler}}, \left(\frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN}\right)$
Specificity	$= \frac{TN}{TN+FP}$
Recall (Sensitivity)	$= \frac{TP}{TP+FN}$
Precision	$= \frac{TP}{TP+FP}$
F1 Score	$= 2 \times \frac{\text{Recall} \times \text{Precision}}{\text{Recall} + \text{Precision}}$
Geo. Ortalama	$= \sqrt{\text{Sensitivity} \times \text{Specificity}}$

Şekil 3.1. Karmaşıklık Matrisi

Sınıflandırıcıların çıktıları genellikle 0 ile 1 arasında bir olasılık değeri olarak üretilmektedir. Ancak bu olasılıkların sabit bir 0,5 eşiği ile sınıflara ayrılması çoğu zaman klinik olarak en uygun yaklaşımı yansıtmaz. Özellikle mortalite tahmininde duyarlılık ile özgüllük arasındaki denge önem taşımaktadır. Bu nedenle eğitim verisi üzerinde elde edilen çapraz doğrulama tahminleri *(out-of-fold olasılıklar)* kullanılarak 0,1 ile 0,9 arasındaki farklı eşik değerleri taranmıştır. Her bir eşik için AUC, F1 ve AUPRC gibi ölçütler hesaplanmış ve klinik bağlamda en anlamlı sonucu veren eşik belirlenmiştir. Bu yöntem, eşik seçimini rastgele ya da keyfi olmaktan çıkararak sistematik ve istatistiksel olarak optimize edilmiş bir karar mekanizmasına dönüştürmüştür. Belirlenen en iyi eşik değeri, bağımsız ve kör tutulan test setinde uygulanmış, böylece gerçek dünyada kullanılabilecek güvenilir ve genellenebilir sonuçlar elde edilmiştir.

3.6.9. Eşik Değer Düzeltmesi

Modeller tarafından üretilen olasılık skorlarını ikili sınıfa çevirmek için çapraz doğrulama ile eşik optimizasyonu *CV threshold tuning* uygulanmıştır. Amaç, eğitim verisinin farklı bölümlerinde tutarlı performans gösteren ve çalışmamızın klinik hedefiyle uyumlu bir karar eşiği belirlemekti.

3.6.10. SHAPley Grafikleri

Makine öğrenmesi modellerinin klinik kullanım açısından en önemli sınırlılıklarından biri, yüksek performans göstermelerine rağmen karar süreçlerinin çoğunlukla “kara kutu” olarak kalmasıdır. Bu durum özellikle klinisyenler için önemli bir engel teşkil etmektedir; çünkü hangi değişkenlerin tahminlerde ne ölçüde rol oynadığını bilmek, modelin güvenilirliğini değerlendirmek ve sonuçları hasta yönetimine entegre edebilmek açısından zorunludur. Bu bağlamda *SHAP (SHapley Additive exPlanations)* yöntemi, modellerin yorumlanabilirliğini artırmak üzere kullanılmıştır. SHAP, oyun teorisine dayalı bir yaklaşım olup her bir özelliğin modele katkısını adil ve matematiksel olarak tutarlı bir biçimde hesaplamaktadır.

Ağaç tabanlı modeller (Random Forest, XGBoost, CatBoost) için *TreeExplainer* yöntemi tercih edilmiştir. Bu yöntem, ağaç yapılarının dallanma

mekanizmalarını doğrudan kullanarak hızlı ve doğru bir şekilde SHAP değerleri hesaplamaktadır. Böylece her bir değişkenin sınıflandırma kararına katkısı hem pozitif hem de negatif yönde sayısal olarak ortaya konulabilmektedir.

Doğrusal regresyon modeli için ise *LinearExplainer* kullanılmıştır. Lojistik regresyon katsayıları yorumlanabilir olmakla birlikte, SHAP değerleri sayesinde her bir gözlem özelinde bu katsayıların tahmine ne ölçüde katkı sağladığı gösterilebilmiştir. Bu sayede örneğin aynı yaş değişkeninin farklı hastalarda risk tahminine farklı büyüklükte katkı yapabileceği, SHAP değerleri üzerinden izlenmiştir.

SHAP analizleri sonucunda elde edilen değerler, *summary plot* grafiklerinde görselleştirilmiştir. Bu grafiklerde her bir değişkenin ortalama etkisi, aynı zamanda bireysel gözlemlerdeki yönü ve büyüklüğü ile birlikte sunulmuştur. Böylece yalnızca hangi değişkenlerin önemli olduğu değil, aynı zamanda bu değişkenlerin hangi değer aralıklarında riski artırdığı ya da azalttığı açıkça ortaya konulmuştur.

SHAP yönteminin bir diğer avantajı, model çıktılarının hasta bazında kişiselleştirilebilmesidir. Yani yalnızca genel olarak hangi değişkenlerin önemli olduğunu göstermekle kalmayıp, belirli bir hastanın risk tahminine hangi faktörlerin en fazla katkı sağladığı da belirlenebilmektedir. Bu durum, klinisyenlerin model kararlarını hasta özelinde yorumlayabilmesini ve kararlarını desteklemesini mümkün kılmaktadır. Ayrıca SHAP analizleri sonucunda elde edilen bulgular, klinik literatürde bilinen risk faktörleriyle tutarlılık göstermiş ve modelin biyolojik/klinik olarak mantıklı sonuçlar ürettiğini teyit etmiştir.

Sonuç olarak, SHAP yönteminin entegrasyonu yalnızca modellerin performansını değil, aynı zamanda klinik güvenilirliğini de artırmıştır. Kara kutu olarak algılanabilecek karmaşık algoritmalar, SHAP sayesinde şeffaf hale getirilmiş, model sonuçlarının klinisyenler tarafından benimsenebilirliği güçlendirilmiştir.

3.6.11. Kullanılan Yazılımlar

Bu çalışmanın veri işleme, modelleme ve değerlendirme adımları Python Spyder 6 yazılımı ile yürütülmüş; veri/hesaplama için *pandas* ve *numpy*, önişleme-özellik seçimi-sınıflandırma-çapraz doğrulama ve metrikler için *scikit-learn*, sınıf

dengesizliği için *imbalanced-learn (ADASYN)*, ağaç tabanlı modeller için *RandomForest, XGBoost* ve *CatBoost*, hiperparametre ayarı için *Optuna,* model yorumlanabilirliği için *SHAP,* görselleştirme için *matplotlib,* yardımcı olarak da *pathlib, warnings, collections* ve *packaging* kullanılmıştır.

3.7. Temel Bileşen Analizi

Temel Bileşen Analizi (PCA)

Çok değişkenli veride birlikte değişim yapısını keşfetmek ve klinik sonuç grupları (KKH1–KKH4, PİİKS) arasında görsel ayrışma olup olmadığını değerlendirmek amacıyla Temel Bileşen Analizi (Principal Component Analysis, PCA) uygulandı. PCA, gözetimsiz bir boyut indirgeme yöntemidir; özgün değişkenlerin doğrusal bileşimlerinden oluşan, birbirinden bağımsız (ortogonal) bileşenler üretir ve ilk bileşen(ler) veri varyansının en büyük kısmını açıklar.

Ölçeklenmiş veri üzerinde 2 bileşenli PCA (n_components=2) kuruldu. Elde edilen bileşenlerin açıkladığı varyans oranları (explained variance ratio) hesaplandı ve görselleştirme eksen etiketlerinde yüzdelik olarak raporlandı (PC1 ve PC2).

Görselleştirme;

1. Hedef-bazlı dağılım grafikleri: Her bir sonuç değişkeni (KKH1–KKH4, PİİKS) için, PC1–PC2 düzleminde nokta diyagramları üretildi. İlgili hedefte pozitif olan hastalar ile negatif olanlar farklı işaretleyici/şeffaflık ile gösterildi; böylece grup ayrışması görsel olarak değerlendirildi.
2. Kombinasyon desenleri: Hastaların aynı anda birden fazla hedefte pozitif olabildiği durumları incelemek için, sonuç desenleri (ör. “KKH3+KKH4+PİİKS”) oluşturuldu ve en sık görülen desenler PC1–PC2 düzleminde sınırlı sayıda renk/küme ile gösterildi. Sonuç kümelerinin uzaydaki göreli konumları ve olası kümelenme eğilimleri keşfedildi.

3.8. Etik Kurul Onayı

Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu'na başvurulmuştur. Etik kurul tarafından SBA 23/177 numaralı araştırma 05.09.2023 tarihindeki oturumda 2023/01-44 sayılı karar ile etik açıdan uygun bulunmuştur (Ek 1).

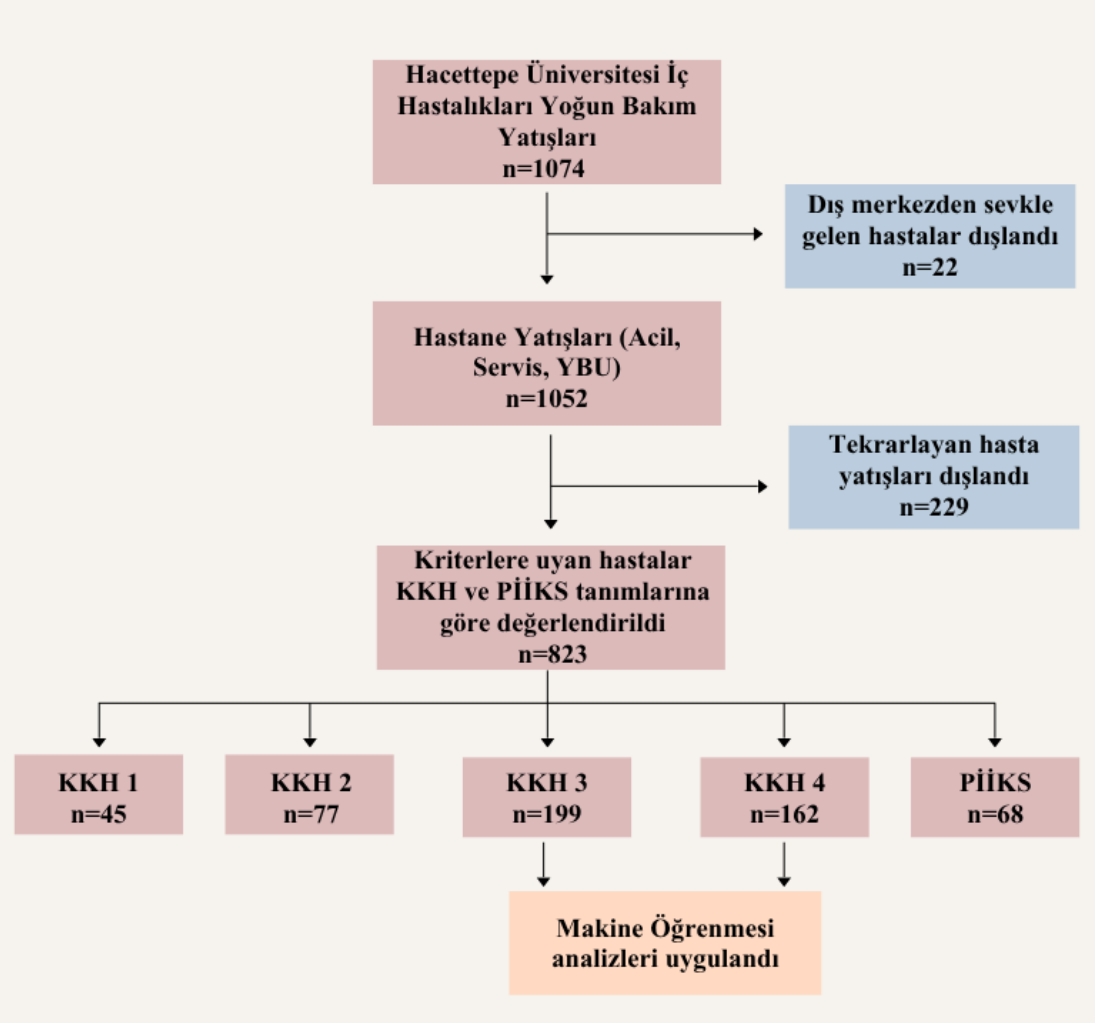
En az 14 gün yatan hastalarda, yatışının 14. Gününde “Kreatinin Yükseklik İndeksi” hesaplaması için gereken “24 saatlik idrarda Kreatinin” tetkiki için kabul eden hastalardan yazılı onam formu alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı İstatistikler

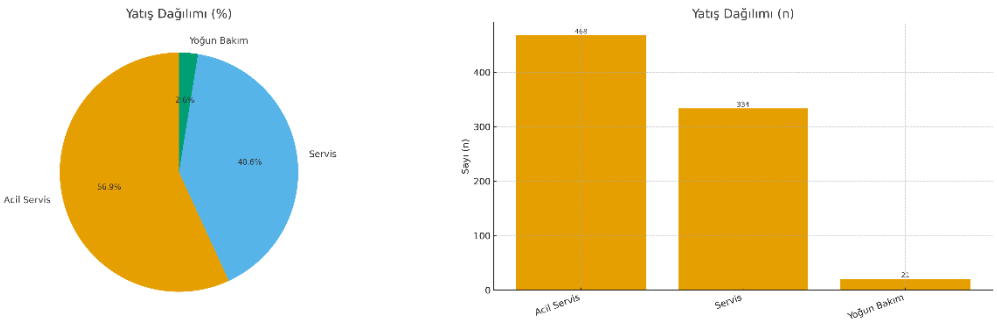
4.1.1. Hasta Seçimi ve Hastaların Genel Özellikleri

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı'nda, 01/10/2023 – 31/03/2025 tarihleri arasında yatışı yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu süre içinde 1074 hasta kabulü gerçekleştirildi. Dış merkezden sevk ile kabul edilen 22 hasta, çalışma süresi içinde tekrar eden 229 hasta çalışmaya dahil edilmedi. 823 hasta çalışmaya dahil edildi.



Şekil 4.1. Çalışmanın Akış Diyagramı

Çalışmaya dahil edilen hastaların yatış yerlerine bakıldığında; Acil (*n*=468; %56,9), Servis (*n*=334; %40,6) ve Yoğun bakım (*n*=21; %2,6) olduğu görüldü.



Şekil 4.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yatış Yerleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca yaşı 68 (IQR: 54–77) idi. Cinsiyet dağılımı erkek 460 (%55,89) ve kadın 363 (%44,11) şeklindeydi. Ortanca VKİ 25,54 (22,49–29,39) bulundu. YBÜ'de kalış süresi ortanca 8 (5–14) gün, hastanede kalış süresi ise 22 (12–42) gündü.

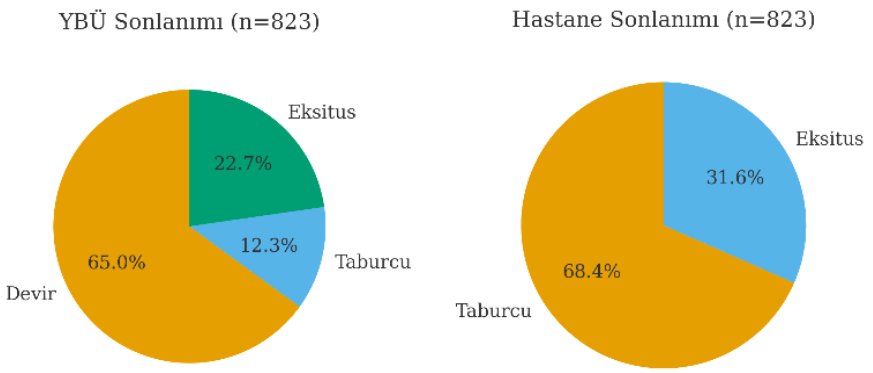
Skorlar incelendiğinde, APACHE II ortancası 16 (12–22) ve yatış SOFA skoru ortancası 4 (2–7) saptandı.

Komorbiditeler arasında en sık hipertansiyon (401; %48,72) yer aldı; bunu kalp hastalıkları (342; %41,56), diabetes mellitus (257; %31,23), pulmoner hastalıklar (252; %30,62), kronik böbrek hastalıkları (126; %15,31), solid malignite (114; %13,85) ve serebrovasküler/nörolojik hastalıklar (88; %10,69) izledi.

Tablo 4.1. Demografik Bilgiler

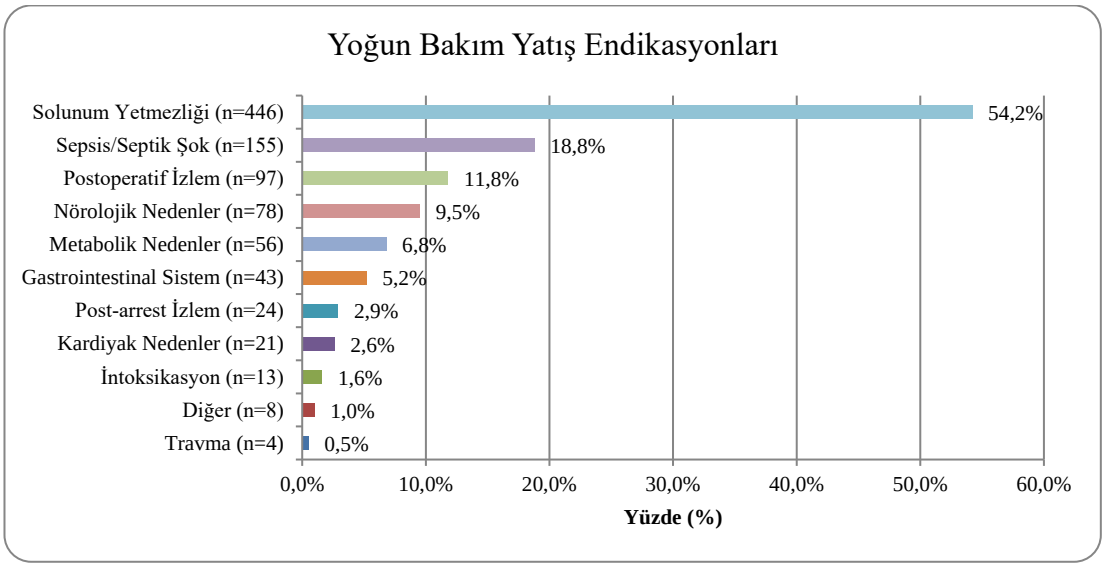
Değişken	Tüm Hastalar (n=823)
Yaş, *ortanca (Q1-Q3)*	68 (54-77)
Cinsiyet, *n (%)*	
Erkek	460 (55,89)
Kadın	363 (44,11)
VKİ, *ortanca (Q1-Q3)*	25,54 (22,49-29,39)
APACHE II Skoru *ortanca (Q1-Q3)*	16 (12-22)
Yatış SOFA Skoru *ortanca (Q1-Q3)*	4 (2-7)
YBÜ Sonlanımı, *n (%)*	
Devir	535 (65,01)
Taburcu	101 (12,27)
Eksitus	187 (22,72)
Hastane Sonlanımı, *n (%)*	
Taburcu	563 (68,41)
Eksitus	260 (31,59)
Komorbiditeler, *n (%)*	
Hipertansiyon	401 (48,72)
Kalp hastalıkları	342 (41,56)
Diabetes Mellitus	257 (31,23)
Pulmoner Hastalıklar	252 (30,62)
Endokrin Hastalıklar	131 (15,92)
Kronik Böbrek Hastalıkları	126 (15,31)
Solid Malignite	114 (13,85)
Hematolojik Malignite	107 (13,00)
Serebrovasküler/Nörolojik	88 (10,69)
Romatolojik Hastalıklar	87 (10,57)
Karaciğer Hastalıklar	48 (5,83)
YBÜ Yatış Süresi, *ortanca (Q1-Q3)*	8 (5-14)
Hastane Yatış Süresi, *ortanca (Q1-Q3)*	22 (12-42)

YBÜ'de yatan hastaların 535'i (%65,01) servise devredildi, 101'i (%12,27) taburcu edildi ve 187'si (%22,72) eksitus oldu. Hastane sonlanımına bakıldığında 563 hasta (%68,41) taburcu edilirken 260 hasta (%31,59) eksitusla sonuçlandı.



Şekil 4.3. YBU ve Hastane Sonlanımı

Yoğun bakıma yatış endikasyonlarının dağılımı, toplam 823 hasta üzerinden şu şekildedir: Solunum yetmezliği %54,2 (n=446), Sepsis/Septik şok %18,8 (n=155), Postoperatif izlem %11,8 (n=97), Nörolojik nedenler %9,5 (n=78), Metabolik nedenler %6,8 (n=56), GİS kaynaklı nedenler %5,2 (n=43), Post-arrest izlem %2,9 (n=24), Kardiyak nedenler %2,6 (n=21), İntoksikasyon %1,6 (n=13), Diğer %1,0 (n=8) ve Travma %0,5 (n=4) (Bir hasta birden fazla endikasyonla yatabildiğinden yüzdelerin toplamı %100'ü aşmaktadır.)



Şekil 4.4. Yoğun Bakım Yatış Endikasyonları

Yatan hastaların 146'sında (%17,7) yeni yoğun bakım endikasyonu gelişmiş olduğu görüldü. Yeni gelişen endikasyonların dağılımına bakıldığında Sepsis/Septik şok %7,4 (n=61), Kardiyak nedenler %3,3 (n=27), Nörolojik nedenler %2,6 (n=21), Solunum yetmezliği %2,4 (n=20), Metabolik nedenler %1,8 (n=15), Postoperatif

izlem %0,9 (n=7), GİS kaynaklı nedenler %0,7 (n=6), Diğer %0,5 (n=4) olarak görüldü.

Tablo 4.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Klinik Özellikleri

Değişken	**Tüm Hastalar (n=823)**
MV Öyküsü *n (%)*	438 (%53,2)
MV Süresi, *ortanca (Q1-Q3)*	6 (4-15)
IMV Öyküsü *n (%)*	230 (%27,9)
IMV Süresi, *ortanca (Q1-Q3)*	7 (3-15,75)
NIMV Öyküsü *n (%)*	256 (%31,1)
NIMV Süresi, *ortanca (Q1-Q3)*	6 (4-12)
Yatış Boyunca Sepsis Öyküsü	264 (%32,1)
İlk 24 Saatte Vazopressör İhtiyacı *n (%)*	174 (%21,1)
İlk 24 Saatte Renal Replasman Tedavi İhtiyacı *N (%)*	
Var (H/D)	27 (%3,2)
Var (SRRT)	21 (%2,5)
Yok	775 (%94,3)
Yatış Süresince Renal Replasman Tedavi İhtiyacı *n (%)*	101 (%12,3)

MV: Mekanik Ventilasyon, İMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon, NİMV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon, H/D: Hemodiyaliz, SRRT: Sürekli Renal Replasman Tedavisi

Çalışmaya dahil edilen hastalarda mekanik ventilasyon (MV) öyküsü olan hasta sayısı 438 (%53,2), olmayan 385 (%46,8) idi. MV ile izlenme süresi ortanca 6 gündü (IQR 4–15). İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV) öyküsü 230 hastada (%27,9) mevcuttu; IMV süresi ortanca 7 gündü (IQR 3–15,75). Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) öyküsü 256 hastada (%31,1) vardı ve NIMV süresi ortanca 6 gündü (IQR 4–12).

Çalışmaya dahil edilen hastaların yatışı sırasında ve yatışı süresince sepsis oranı %32,1 (n=264) olarak saptandı. Yatışı süresince Renal Replasman Tedavisi (RRT) gereksinimi 101 hastada (%12,3) görülürken, 722 hastada (%87,7) RRT'ye ihtiyaç olmadı. İlk 24 saatte vazopressör gereksinimi olan 174 hasta (%21,1) vardı. İlk 24 saatte RRT gereksinimi; hemodiyaliz (H/D) 27 (%3,2), sürekli RRT (SRRT) 21 (%2,5) olarak görüldü, 775 (%94,3) hastada ilk 24 saatte RRT ihtiyacı olmadı.

Tablo 4.3. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yatış Tetkikleri

Değişken	**Tüm Hastalar (n=823)**
Hemoglobin (g/dL)	10,50 (8,7-12,50)
Lökosit (×10³/µL)	9,66 (6,73-13,76)
Nötrofil (×10³/µL)	7,61 (4,90-10,90)
Lenfosit (×10³/µL)	0,94 (0,56-1,45)
Platelet (×10³/µL)	192 (122-265)
pH	7,42 (7,35-7,46)
HCO_3 (mEq/L)	23,80 (20,00-27,60)
$PaCO_2$ (mmHg)	36,5 (26,3-43,1)
PaO_2 (mmHg)	68,60 (60,70-81,70)
SO_2%,	93,30 (90,40-96,10)
Laktat (mmol/L)	1,30 (0,90-2,00)
Kreatinin (mg/dL)	1,00 (0,68-1,79)
BUN (mg/dL)	26,80 (17,04-43,78)
Protein (g/dL)	5,84 (5,19-6,51)
Albumin (g/dL)	3,10 (± 0,61)*
Fosfor (mg/dL)	3,54 (2,81-4,45)
ALT (U/L)	20 (13-38)
AST (U/L)	29 (18-50)
ALP (U/L)	85 (66-122)
GGT (U/L)	39 (20-83)
Total bilirubin (mg/dL)	0,76 (0,49-1,32)
Direk bilirubin (mg/dL)	0,20 (0,13-0,46)
ESR (mm/saat)	22 (6-44)
C-reaktif protein (mg/dL)	71,40 (23,60-146,00)
Prokalsitonin (ng/mL)	0,35 (0,096-2,34)
Fibrinojen (mg/dL)	301,90 (89,32-1231,40)

Sürekli değişkenler ortanca (Q1-Q3),albümin ortalama±SS olarak sunulmuştur.
**ort±SS* ; pH: hidrojen potansiyeli; IQR: Çeyrekler Arası Aralık; SS: standart sapma; HCO_3: bikarbonat; $PaCO_2$: parsiyel karbondioksit basıncı; PaO_2: parsiyel arteriyel oksijen basıncı; SO_2: oksijen satürasyonu; BUN: kan üre azotu; ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; ALP: alkalen fosfataz; GGT: gama glutamil transferaz; ESR: eritrosit sedimantasyon hızı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yoğun bakım ünitesine yatışı sonrası bakılan tetkikleri tabloda yer almaktadır (Tablo 4.3.).

4.1.2. Kronik Kritik Hasta-1 (KKH-1) Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastalar KKH-1 tanımına uygunluğu açısından değerlendirildi. 45 hastanın kriteri sağladığı görüldü. KKH-1 tanımının prevalansı %5,47 olarak görüldü.

Tablo 4.4. KKH-1 ve Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

	KKH-1		
	Var (n=45)	**Yok (n=778)**	p
Yaş*	69 (60-79)	67 (53-77)	0,266
Cinsiyet†			0,379
Erkek	28 (62,2)	432 (55,5)	
Kadın	17 (37,8)	346 (44,5)	
VKİ (kg/m2) *	25,3 (20,8-29,1)	25,7 (22,6-29,4)	0,257
APACHE II Skoru *	24 (18-28)	15 (11-21)	**<0,001**
SOFA Skoru *	8 (5-11)	3 (2-6)	**<0,001**
YBU Yatış Süresi *	47 (32-61)	7 (4-13)	**<0,001**
Hastane Yatış Süresi *	55 (41-76)	21 (12-40)	**<0,001**
YBU+Servis Yatış Süresi *	47 (34-64)	15 (8-28)	**<0,001**
Yatış Yeri †			0,416
Servis	21 (46,7)	313 (40,2)	
Acil	24 (53,3)	444 (57,1)	
Yoğun bakım	0 (0)	21 (2,7)	
YBU Sonlanım †			**<0,001**
Taburcu	3 (6,7)	98 (12,6)	
Devir	6 (13,3)	529 (68)	
Eksitus	36 (80)	151 (19,4)	
Hastane Sonlanımı †			**<0,001**
Taburcu	7 (15,6)	556 (71,5)	
Eksitus	38 (84,4)	222 (28,5)	

*Mann-Whitney U testi, medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri; †Ki kare testi, n (%); n: Hasta sayısı

KKH-1 tanımını sağlayan ve sağlamayan hastalarda yaş ve VKİ iki grupta benzerdi: KKH-1 olanlarda ortanca yaş 69 (60–79), olmayanlarda ortanca yaş 67 (53–77) bulundu (p=0,266). VKİ sırasıyla 25,3 kg/m2 (20,8–29,1) ve 25,7 kg/m2 (22,6–29,4) idi (p=0,257). Buna karşın KKH-1 tanımını sağlayan hastalarda klinik ciddiyet belirgin olarak daha yüksekti: APACHE II skoru KKH-1 olanlarda ortanca değeri 24 (18–28), olmayanlarda ortanca değeri 15 (11–21) saptandı (p<0,001); yatıştaki ortanca SOFA skoru da 8 (5–11) ve 3 (2–6) düzeylerindeydi (p<0,001).

Yatış süreleri KKH-1 grubunda belirgin biçimde uzundu. YBÜ kalış süresine bakıldığında ortanca yatış günü 47 (32–61) güne karşılık 7 (4–13) gün olarak izlendi (p<0,001). Ortanca hastane kalış süresi 55 (41–76) ve 21 (12–40) gündü (p<0,001). YBU ve servis toplam kalış süresi ortanca değerleri 47 (34–64) ve 15 (8–28) gün olarak raporlandı (p<0,001). Başvuru yeri dağılımı benzerdi: KKH-1 olanlarda servis %46,7 ve acil %53,3; KKH-1 olmayanlarda servis %40,2 ve acil %57,1 oranındaydı. Cinsiyet dağılımı da benzerdi (erkek %62,2 ve %55,5; p=0,379).

Sonlanımlar KKH-1 lehine belirgin olumsuzdu. YBÜ'de taburculuk KKH-1 olanlarda %6,7, olmayanlarda %12,6; devir oranı %13,3 ve %68; eksitus oranı ise %80,0 ve %19,4 olarak kaydedildi (p<0,001). Hastane sonlanımında da taburculuk KKH-1 grubunda %15,6, KKH-1 olmayanlarda %71,5; eksitus oranı sırasıyla %84,4 ve %28,5 idi (p<0,001).

Tablo 4.5. KKH-1 Tanımını Sağlayan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	KKH-1		
Değişken	**Var (n=45)**	**Yok (n=778)**	**P**
MV Öyküsü *n (%)*†	45 (100)	393 (50,5)	**<0,001**
MV Süresi *	41 (26-56)	1 (0-6)	**<0,001**
IMV Öyküsü *n (%)*†	45 (100)	186 (23,9)	**<0,001**
IMV Süresi *	30 (22-45)	0 (0-0)	**<0,001**
NIMV Öyküsü *n (%)*†	15 (33,3)	241 (31)	0,740
NIMV Süresi *	0 (0-8)	0 (0-3)	0,191
Trakeostomi †	20 (44,4)	4 (0,5)	**<0,001**
Yatış Boyunca Sepsis Öyküsü †	40 (88,9)	224 (28,8)	**<0,001**
İlk 24 Saatte Vazopressör İhtiyacı *n (%)*†	20 (44,4)	154 (19,8)	**<0,001**
İlk 24 Saatte Renal Replasman Tedavi İhtiyacı *n (%)* †			0,421
Var (H/D)	3 (6,7)	24 (3,1)	
Var (SRRT)	1 (2,2)	20 (2,6)	
Yok	41 (91,1)	734 (94,3)	
Yatış Süresince Renal Replasman Tedavi İhtiyacı *n (%)* †	15 (33,3)	86 (11,1)	**<0,001**

*Mann-Whitney U testi, medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri; †Ki kare testi, n (%); n: hasta sayısı

KKH-1 grubunda mekanik ventilasyon (MV) öyküsü tüm hastalarda mevcuttu (%100) ve KKH-1 olmayan gruba kıyasla (%50,5) anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001). MV süresi KKH-1'de 41 gün (IQR: 26–56), KKH-1 olmayanlarda 1 gün (IQR: 0–6) olup aradaki fark anlamlıydı (p<0,001). İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV) öyküsü KKH-1 grubunda %100, karşı grupta %23,9 bulundu (p<0,001). IMV süresi KKH-1'de 30 gün (IQR: 22–45), KKH-1 olmayanlarda 0 gün (IQR: 0–0) olup anlamlı farklılık saptandı (p<0,001).

Trakeostomi KKH-1 grubunda %44,4 iken KKH-1 olmayanlarda %0,5 olarak saptandı ve anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,001). Sepsis sıklığı KKH-1 grubunda %88,9, KKH-1 olmayanlarda %28,8 olup belirgin olarak fazlaydı (p<0,001). Renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı KKH-1'de %33,3, KKH-1 olmayanlarda %11,1

olup anlamlı farklılık vardı (p<0,001). İlk 24 saatte vazopressör ihtiyacı KKH-1 grubunda %44,4, karşı grupta %19,8 olarak bulundu ve bu fark anlamlıydı (p<0,001).

Tablo 4.6. Hastaların Yatış Tetkiklerinin Karşılaştırılması (KKH-1)

	KKH-1		
	Var (n=45)	**Yok (n=778)**	**P**
Hemoglobin (g/dL) *	9,80 (8,20–12,40)	10,60 (8,80–12,50)	0,316
Lökosit (×10³/µL) *	13,35 (7.43–17.05)	9,59 (6,69–13,37)	**0,019**
Nötrofil (×10³/µL) *	10,83 (5,55–15,30)	7,53 (4,89–10,73)	**0,005**
Lenfosit (×10³/µL) *	0,81 (0,50–1,05)	0,95 (0,56–1,49)	0,089
Platelet (×10³/µL) *	207 (149–255)	191 (121–265)	0,765
pH, *ortanca (IQR)* *	7,36 (7,29–7,43)	7,42 (7,36–7,46)	**0,006**
HCO_3 (mEq/L) *	37,20 (30,60–44,60)	36,45 (30,60–42,98)	0,457
$PaCO_2$ (mmHg) *	21,70 (18,30–28,10)	23,90 (20,20–27,38)	0,176
PaO_2 (mmHg) *	73,70 (66,50–87,40)	68,35 (60,60–80,60)	**0,029**
SO_2% *	94,60 (91,00–97,00)	93,10 (90,40–95,90)	0,137
Laktat (mmol/L) *	1,70 (1,10–2,40)	1,30 (0,90–2,00)	**0,009**
Kreatinin (mg/dL) *	1,66 (0,88–3,35)	0,99 (0,68–1,73)	**0,003**
BUN (mg/dL) *	40,30 (23,80–56,00)	26,20 (16,73–43,29)	**0,002**
Albumin (g/dL) +	2,80 ± 0,56	3,13 ± 0,61	**0,020**
Protein (g/dL) *	5,57 (4,87–5,98)	5,86 (5,21–6,52)	**0,020**
Fosfor (mg/dL) *	3,86 (3,11–5,16)	3,51 (2,78–4,43)	0,060
ALT (U/L) *	28,00 (17,00–44,00)	19,50 (12,00–37,00)	0,070
AST (U/L) *	35,00 (21,00–59,00)	28,00 (18,00–49,00)	0,285
ALP (U/L) *	85,00 (68,00–116,00)	86,00 (66,00–122,00)	0,943
GGT (U/L) *	41,00 (20,00–89,00)	39,00 (20,00–81,75)	0,946
Total bilirubin (mg/dL) *	0,65 (0,44–0,94)	0,76 (0,50–1,36)	0,061
Direk bilirubin (mg/dL) *	0,19 (0,10–0,34)	0,20 (0,13–0,46)	0,184
ESR (mm/saat) *	28,00 (9,00–48,00)	22,00 (6,00–44,00)	0,218
C-reaktif protein (mg/dL) *	115,11 (39,90–174,00)	69.33 (23,29–143,97)	**0,022**
Prokalsitonin (ng/mL) *	1,30 (0,23–8,13)	0,33 (0,10–2,23)	**0,003**
Fibrinojen (mg/dL) *	558,20 (320,80–1446,00)	291,20 (88,40–1022,00)	0.367

Sürekli değişkenler ortanca (Q1-Q3),albümin ortalama±SS olarak sunulmuştur.
*Mann-Whitney U testi; + t testi; medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri; SS: Standart Sapma; n: hasta sayısı; HCO_3: bikarbonat; $PaCO_2$: parsiyel karbondioksit basıncı; PaO_2: parsiyel arteriyel oksijen basıncı; SO_2: oksijen satürasyonu; BUN: kan üre azotu; ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; ALP: alkalen fosfataz; GGT: gama glutamil transferaz; ESR: eritrosit sedimantasyon hızı.

İlk 24 saatte ölçülen laboratuvar parametreleri incelendiğinde, birçok belirteç KKH-1 tanımını sağlayan hastalarda sağlamayan hastalara kıyasla daha patolojik olduğu görüldü. Yoğun bakıma kabulde alınan arter kan gazlarında pH ve SO_2% anlamlı olarak daha düşüktü. Bikarbonat, $PaCO_2$ ve PaO_2 açısından anlamlı fark izlenmedi.

Tam kan sayımında lökosit ve nötrofil sayıları KKH-1 sağlayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek, lenfosit sayısı anlamlı olarak daha düşüktü. Hemoglobin ve trombosit için anlamlı fark saptanmadı.

Biyokimyasal değerlendirmede kreatinin, BUN ve fosfor düzeyleri ile ALT ve AST değerleri KKH-1 grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Total protein ve albumin değerleri ise KKH-1'de anlamlı biçimde daha düşüktü. ALP, GGT, total ve direkt bilirubin için anlamlı fark görülmedi.

Akut faz ve doku hasarı belirteçleri içinde CRP KKH-1'de anlamlı olarak daha yüksekti; ESR ve prokalsitonin için anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.7. Hastaların Komorbiditeleriniin Karşılaştırılması (KKH-1)

	KKH-1		
	Var (n=45)	**Yok (n=778)**	**P**
Komorbiditeler, *n (%)*			
Hipertansiyon	22 (48,9)	379 (48,7)	0,982
Kalp hastalıkları	22 (48,9)	320 (41,1)	0,305
Diabetes Mellitus	16 (35,6)	241 (31)	0,519
Pulmoner Hastalıklar	11 (24,4)	241 (31)	0,355
Kronik Böbrek Hastalıkları	11 (24,4)	115 (14,8)	0,080
Serebrovasküler/Nörolojik	7 (15,6)	81 (10,4)	0,316
Solid malignite	9 (20)	105 (13,5)	0,219
Hematolojik malignite	3 (6,7)	104 (13,4)	0,194
Bağ Doku Hastalıkları	7 (15,6)	80 (10,3)	0,313
Karaciğer Hastalıkları	1 (2,2)	47 (6)	0,509
Endokrin Hastalıklar	6 (13,3)	125 (16,1)	0,626

Ki kare testi uygulanmıştır, n (%); n: hasta sayısı

KKH-1 tanımını sağlayan 45 hastanın komorbidite profili, KKH-1 tanımını sağlamayan 778 hastaya benzerdi; hiçbir komorbidite değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. KKH-1 grubunda en sık hipertansiyon ve kalp hastalıkları (her ikisi 22/45; %48,9), diabetes mellitus (%35,6), kronik böbrek hastalığı (%24,4) ve pulmoner hastalıklar (%24,4) izlendi. KKH-1 olmayan grupta ise hipertansiyon %48,7 (379/778), kalp hastalıkları %41,1 (320/778), diabetes mellitus %31,0 (241/778), pulmoner hastalıklar %31,0 (241/778) ve kronik böbrek hastalığı %14,8 (115/778) oranındaydı.

Tablo 4.8. Hastaların Yatış Endikasyonları ve YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Gelişen Sorunların Karşılaştırılması (KKH-1)

	KKH-1		
	Var (n=45)	**Yok (n=778)**	**p**
YBÜ Yatış Sebebi, n (%)			
Tip 1 Solunum Yetmezliği	20 (44,4)	338 (43,4)	0,895
Tip 2 Solunum Yetmezliği	6 (13,3)	92 (11,8)	0,822
Sepsis/Septik Şok	13 (28,9)	142 (18,3)	0,076
İntoksikasyon	0 (0)	13 (1,7)	1,000
Postoperatif İzlem	3 (6,7)	94 (12,1)	0,273
Nörolojik	15 (33,3)	63 (8,1)	**<0,001**
Post-arrest	6 (13,3)	18 (2,3)	**<0,001**
Kardiyak	1 (2,2)	20 (2,6)	1,000
Metabolik	2 (4,4)	54 (6,9)	0,762
Gastrointestinal	3 (6,7)	40 (5,1)	0,655
Travma	1 (2,2)	3 (0,4)	0,202
Diğer	0 (0,0)	8 (1)	1,000
YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Sorun Gelişimi	37 (82,2)	109 (14)	**<0,001**
Yeni Gelişen Sorun, n (%)			
Solunum Yetmezliği (Yeni Gelişen)	7 (15,6)	13 (1,7)	**<0,001**
Sepsis/Septik Şok (Yeni Gelişen)	24 (53,3)	37 (4,8)	**<0,001**
İntoksikasyon (Yeni Gelişen)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Postoperatif izlem (Yeni Gelişen)	0 (0,0)	7 (0,9)	1,000
Nörolojik (Yeni Gelişen)	6 (13,3)	15 (1,9)	**<0,001**
Post-arrest izlem (Yeni Gelişen)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Kardiyak (Yeni Gelişen)	6 (13,3)	21 (2,7)	**0,002**
Metabolik (Yeni Gelişen)	2 (4,4)	13 (1,7)	0,196
Gastrointestinal (Yeni Gelişen)	0 (0,0)	6 (0,8)	1,000
Diğer (Yeni Gelişen)	0 (0)	4 (0,5)	1,000

Ki kare testi uygulanmıştı; n (%); n: hasta sayısı

KKH-1 tanımını sağlayan hastalarda nörolojik nedenler (%33,3; 15/45) ve post-arrest izlem sebebiyle yatırılan hasta sayısı (%13,3; 6/45) belirgin olarak daha yüksekti (her ikisi için p<0,001). Tip 1 ve Tip 2 solunum yetmezliği oranları iki grupta benzer seyretti (sırasıyla p=0,895 ve p=0,822). Sepsis/septik şok KKH-1 grubunda daha sık görünmekle birlikte (%28,9 ve %18,3), fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,076). Postoperatif izlem (p=0,273), kardiyak (p=1,000), metabolik (p=0,762), gastrointestinal (p=0,655), travma (p=0,202), intoksikasyon (p=1,000) ve "diğer" (p=1,000) nedenler açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

KKH-1 tanımını sağlayan hastalarda YBÜ yatışı sırasında sorun gelişimi belirgin derecede yüksekti (%82,2; 37/45), KKH-1 olmayanlarda bu oran %14,0 (109/778) olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

KKH-1 grubunda yeni gelişen sepsis/septik şok (%53,3; 24/45), solunum yetmezliği (%15,6; 7/45), nörolojik nedenler (%13,3; 6/45) ve kardiyak nedenler (%13,3; 6/45) daha sık izlendi ve bu farklar anlamlıydı (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001 ve p=0,002). Postoperatif izlem (p=1,000), metabolik nedenler (p=0,196), gastrointestinal nedenler (p=1,000) ve "diğer" kategorisi (p=1,000) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu; intoksikasyon ve post-arrest yeni gelişen neden olarak her iki grupta da kaydedilmedi.

4.1.3. Kronik Kritik Hasta-2 (KKH-2) Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastalar KKH-2 tanımına uygunluğu açısından değerlendirildi. 77 hastanın kriteri sağladığı görüldü. KKH-2 tanımının prevalansı %9,36 olarak görüldü.

Tablo 4.9. KKH-2 ve Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

	KKH-2		
	Var (n=77)	**Yok (n=746)**	**p**
Yaş *	69 (60-77)	67,5 (53-77)	0,544
Cinsiyet †			**0,031**
Erkek	52 (67,5)	408 (54,7)	
Kadın	25 (32,5)	338 (45,3)	
VKİ (kg/m2) *	25,4 (22,7-29,1)	25,6 (22,5-29,4)	0,607
APACHE II Skoru *	24 (18-30)	15 (11-20)	**<0,001**
SOFA Skoru *	8 (5-11)	3 (2-6)	**<0,001**
YBU Yatış Süresi *	34 (22-51)	7 (4-12)	**<0,001**
Hastane Yatış Süresi *	49 (32-76)	20 (11-39)	**<0,001**
YBU+Servis Yatış Süresi *	40 (23-60)	15 (8-28)	**<0,001**
Yatış Yeri †			0,077
Servis	39 (50,6)	295 (39,5)	
Acil	38 (49,4)	430 (57,6)	
Yoğun bakım	0 (0)	21 (2,8)	
YBU Sonlanım †			**<0,001**
Taburcu	4 (5,2)	97 (13)	
Devir	14 (18,2)	521 (69,8)	
Eksitus	59 (76,6)	128 (17,2)	
Hastane Sonlanımı †			**<0,001**
Taburcu	14 (18,2)	549 (73,6)	
Eksitus	63 (81,8)	197 (26,4)	

*Mann-Whitney U testi, medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri;
†Ki kare testi, n (%); n: hasta sayısı

Yaş ve VKİ açısından iki grup benzerdi: KKH-2 olanlarda ortanca yaş 69 (60–77), olmayanlarda ise ortanca yaş 67,5 (53–77) (p=0,544); ortanca VKİ sırasıyla 25,4 kg/m2 (22,7–29,1) ve 25,6 (22,5–29,4) (p=0,607) olarak görüldü. Buna karşın hastalık ciddiyeti belirgin yüksekti: ortanca APACHE II skoru KKH-2 grubunda 24 (18–30), karşı grupta ise 15 (11–20) (p<0,001); KKH-2 grubunda yatıştaki ortanca SOFA skoru 8 (5–11), diğer grupta ise ortanca yatış SOFA skoru 3 (2–6) olarak saptandı (p<0,001). Yatış süreleri de anlamlı biçimde uzundu: ortanca YBÜ yatış süresi 34 (22–51) güne karşı 7 (4–12) gün (p<0,001); ortanca hastane yatış süresi 49 (32–76) güne karşı 20 (11–39) gün (p<0,001); ortanca YBÜ+servis toplam yatış süresi 40 (23–60) güne karşı 15 (8–28) gün (p<0,001) olarak saptandı. Başvuru yeri dağılımı benzerdi (p=0,077). Cinsiyet dağılımında ise KKH-2 grubunda erkek oranı daha yüksekti (erkek %67,5; karşı grupta %54,7; p=0,031).

YBÜ'de taburculuk KKH-2 olanlarda %5,2, karşı grupta %13,0; devir oranı sırasıyla %18,2 ve %69,8; eksitus oranı ise %76,6 ve %17,2 idi (p<0,001). Hastane sonlanımında da benzer bir tablo izlendi: taburculuk KKH-2 grubunda %18,2, karşı grupta %73,6; eksitus oranı ise %81,8'e karşı %26,4 olarak kaydedildi (p<0,001).

Tablo 4.10. KKH-2 Tanımını Sağlayan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	KKH-2		
Değişken	**Var (n=77)**	**Yok (n=746)**	**P**
MV Öyküsü *n (%)* †	77 (100)	361 (48,4)	**<0,001**
MV Süresi *	24 (17-45)	0 (0-5)	**<0,001**
IMV Öyküsü *n (%)* †	77 (100)	153 (20,5)	**<0,001**
IMV Süresi *	21 (16-35)	0 (0-0)	**<0,001**
NIMV Öyküsü *n (%)* †	18 (23,4)	238 (31,9)	0,124
NIMV Süresi *	0 (0-0)	0 (0-4)	0,470
Trakeostomi †	20 (26)	4 (0,5)	**<0,001**
Yatış Boyunca Sepsis Öyküsü †	67 (87)	197 (26,4)	**<0,001**
Yatışında Böbrek Hasarı Değerlendirmesi †			**0,025**
ABH	29 (37,7)	195 (26,1)	
KBH	12 (15,6)	86 (11,5)	
KBH üzerine ABH	5 (6,5)	30 (4)	
Normal	31 (40,3)	435 (58,3)	
İlk 24 Saatte Vazopressör İhtiyacı *n (%)* †	33 (42,9)	141 (18,9)	**<0,001**
İlk 24 Saatte Renal Replasman Tedavi İhtiyacı *n (%)* †			0,439
Var (H/D)	4 (5,2)	23 (3,1)	
Var (SRRT)	3 (3,9)	18 (2,4)	
Yok	70 (90,9)	705 (94,5)	
Yatış Sürecinde Renal Replasman Tedavi İhtiyacı *n (%)* †	32 (41,6)	69 (9,2)	**<0,001**

*Mann-Whitney U testi, medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri;
†Ki kare testi, n (%); n: hasta sayısı

KKH-2 tanımını sağlayan tüm hastalarda mekanik ventilasyon öyküsü mevcuttu ve ortanca MV süresi 24 (17–45) gündü; karşı grupta MV öyküsü hastaların yaklaşık yarısında görülürken ortanca MV süresi 0 (0–0) gün olarak kaydedildi (her ikisi için p<0,001). Benzer biçimde, KKH-2 grubundaki tüm hastalar invaziv mekanik ventilasyon almıştı ve ortanca IMV süresi 21 (16–35) gün iken diğer grupta 0 (0–0) gün idi (p<0,001). Trakeostomi KKH-2 grubunda belirgin derecede daha sıktı (26,0% ve 0,5%; p<0,001). Sepsis KKH-2 grubunda çok daha yaygındı (87,0% ve 26,4%; p<0,001). Yatış anındaki böbrek fonksiyonu değerlendirmesinde gruplar arasında farklılık olduğu görüldü (p=0,025): KKH-2 grubunda "akut böbrek hasarı" 37,7% ve "normal" böbrek fonksiyonu 40,3% iken, diğer grupta akut böbrek hasarı 26,1% ve

"normal" 58,3% olarak izlendi; ayrıca KBH ve "KBH üzerine ABH" oranları KKH-2'de daha yüksekti. Tüm yatış boyunca renal replasman tedavisi gereksinimi KKH-2 grubunda 41,6%, karşı grupta 9,2% olup anlamlıydı (p<0,001). İlk 24 saatte vazopressör gereksinimi de KKH-2 grubunda belirgin yüksekti (67,5% ve 19,7%; p<0,001). Buna karşın, ilk 24 saatte RRT uygulaması açısından fark saptanmadı.

Tablo 4.11. Hastaların Yatış Tetkiklerinin Karşılaştırılması (KKH-2)

	KKH-2		
	Var (n=77)	**Yok (n=746)**	**P**
Hemoglobin (g/dL) *	10,10 (8,30–12,60)	10,60 (8,80–12,40)	0,467
Lökosit (×10³/µL) *	11,35 (6,24–16,61)	9,57 (6,82–13,37)	0,184
Nötrofil (×10³/µL) *	9,40 (4,43–14,05)	7,53 (4,93–10,69)	**0,048**
Lenfosit (×10³/µL) *	0,82 (0,48–1,12)	0,95 (0,56–1,50)	**0,017**
Platelet (×10³/µL) *	173,00 (108,00–243,00)	193,00 (125,00–269,50)	0,094
pH *	7,38 (7,31–7,44)	7,42 (7,36–7,46)	0,004
HCO_3 (mEq/L) *	36,90 (30,75–44,70)	36,50 (30,60–42,95)	0,556
$PaCO_2$ (mmHg) *	21,70 (18,45–27,95)	24,00 (20,20–27,35)	0,063
PaO_2 (mmHg) *	72,75 (63,08–85,05)	68,40 (60,60–80,60)	0,085
SO_2% *	93,80 (90,30–96,45)	93,10 (90,45–96,00)	0,401
Laktat (mmol/L) *	1,60 (1,00–2,42)	1,30 (0,90–2,00)	**0,002**
Kreatinin (mg/dL) *	1,54 (0,94–2,89)	0,98 (0,68–1,71)	**0,001**
BUN (mg/dL) *	40,30 (23,19–56,00)	25,70 (16,44–42,42)	**0,001**
Protein (g/dL) *	2,79 ± 0,61	3,14 ± 0,60	**0,001**
Albumin (g/dL) +	5,48 (4,81–6,09)	5,88 (5,22–6,53)	**0,001**
Fosfor (mg/dL) *	3,82 (3,01–5,32)	3,51 (2,79–4,42)	0,052
ALT (U/L) *	24,00 (13,00–47,00)	19,50 (13,00–37,00)	0,267
AST (U/L) *	32,00 (19,00–62,00)	28,00 (18,25–49,00)	0,296
ALP (U/L) *	84,00 (66,00–116,00)	86,00 (66,00–122,00)	0,753
GGT (U/L) *	41,00 (22,00–88,00)	39,00 (20,00–82,75)	0,679
Total bilirubin (mg/dL)*	0,76 (0,51–1,10)	0,76 (0,49–1,35)	0,786
Direk bilirubin (mg/dL) *	0,22 (0,14–0,46)	0,20 (0,12–0,45)	0,696
ESR (mm/saat) *	25,00 (7,00–46,00)	22,00 (6,00–44,00)	0,578
C-reaktif protein (mg/dL) *	112,44 (39,90–174,00)	68,10 (22,57–141,82)	**0,001**
Prokalsitonin (ng/mL) *	0,91 (0,18–6,43)	0,33 (0,09–2,11)	**0,001**
Ferritin (mg/dL) *	500,75 (299,75–1465,00)	286,05 (84,95–1015,55)	0,258

Sürekli değişkenler ortanca (Q1-Q3),albümin ortalama±SS olarak sunulmuştur.
*Mann-Whitney U testi; + t testi; medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri; SS: Standart Sapma; n: hasta sayısı; HCO_3: bikarbonat; $PaCO_2$: parsiyel karbondioksit basıncı; PaO_2: parsiyel arteriyel oksijen basıncı; SO_2: oksijen satürasyonu; BUN: kan üre azotu; ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; ALP: alkalen fosfataz; GGT: gama glutamil transferaz; ESR: eritrosit sedimantasyon hızı.

KKH 2 grubunda kan sayımında nötrofil anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,048), lenfosit ise anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,017). Arter kan gazında pH KKH-2'de daha düşük saptandı (p=0,004) ve laktat daha yüksek saptandı (p=0,002); pCO_2, HCO_3^-, pO_2 ve sO_2'de anlamlı fark izlenmedi. Böbrek fonksiyon

göstergelerinden kreatinin ve BUN KKH-2'de anlamlı olarak daha yüksek saptandı (her ikisi p=0,001). Albumin ile protein KKH 2'de daha düşük saptandı (her ikisi p=0,001); CRP ve prokalsitonin KKH 2'de anlamlı olarak daha yüksek saptandı (her ikisi p=0,001).

Tablo 4.12. Hastaların Komorbiditeleriniin Karşılaştırılması (KKH-2)

	KKH 2		
	Var (n=77)	**Yok (n=746)**	**P**
Komorbiditeler, *n (%)*			
Hipertansiyon	36 (46,8)	365 (48,9)	0,716
Kalp hastalıkları	33 (42,9)	309 (41,4)	0,808
Diabetes Mellitus	27 (35,1)	230 (30,8)	0,445
Pulmoner Hastalıklar	21 (27,3)	231 (31)	0,503
Kronik Böbrek Hastalıkları	17 (22,1)	109 (14,6)	0,083
Serebrovasküler/Nörolojik	14 (18,2)	74 (9,9)	**0,026**
Solid malignite	11 (14,3)	103 (13,8)	0,908
Hematolojik malignite	11 (14,3)	96 (12,9)	0,725
Bağ doku hastalıkları	12 (15,6)	75 (10,1)	0,133
Karaciğer hastalıkları	3 (3,9)	45 (6)	0,612
Endokrin hastalıklar	7 (9,1)	124 (16,6)	0,085

Ki kare testi uygulanmıştır, n (%); n: hasta sayısı

KKH-2 tanımını sağlayan ve sağlamayan hasta gruplarının komorbidite profili genel olarak benzer seyretti (hipertansiyon, kalp hastalıkları, diabetes mellitus, pulmoner hastalıklar, solid/hematolojik malignite, bağ dokusu ve karaciğer hastalıkları için tümü p>0,05). Yalnızca serebrovasküler/nörolojik hastalıklar KKH-2 grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,026).

Tablo 4.13. Hastaların Yatış Endikasyonları ve YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Gelişen Sorunların Karşılaştırılması (KKH-2)

	KKH-2		
	Var (n=77)	**Yok (n=746)**	**p**
YBÜ Yatış Sebebi, n (%)			
Tip 1 Solunum Yetmezliği	37 (48,1)	321 (43,0)	0,397
Tip 2 Solunum Yetmezliği	8 (10,4)	90 (12,1)	0,867
Sepsis/Septik Şok	22 (28,6)	133 (17,8)	**0,022**
İntoksikasyon	0 (0)	13 (1,7)	0,623
Postoperatif izlem	4 (5,2)	93 (12,5)	0,060
Nörolojik	25 (32,5)	53 (7,1)	**<0,001**
Post-arrest	8 (10,4)	16 (2,1)	**<0,001**
Kardiyak	1 (1,3)	20 (2,7)	0,712
Metabolik	3 (3,9)	53 (7,1)	0,287
Gastrointestinal	4 (5,2)	39 (5,2)	1,000
Travma	1 (1,3)	3 (0,4)	0,325
Diğer	0 (0)	8 (1,1)	1,000
YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Sorun Gelişimi	59 (76,6)	87 (11,7)	**<0,001**
Yeni Gelişen Sorun, n (%)			
Solunum yetmezliği (Yeni Gelişen)	9 (11,7)	11 (1,5)	**<0,001**
Sepsis/Septik Şok (Yeni Gelişen)	33 (42,9)	28 (3,8)	**<0,001**
İntoksikasyon (Yeni Gelişen)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Postoperatif İzlem (Yeni Gelişen)	0 (0,0)	7 (0,9)	1,000
Nörolojik (Yeni Gelişen)	11 (14,3)	10 (1,3)	**<0,001**
Post-arrest (Yeni Gelişen)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Kardiyak (Yeni Gelişen)	10 (13)	17 (2,3)	**<0,001**
Metabolik (Yeni Gelişen)	5 (6,5)	10 (1,3)	**0,009**
Gastrointestinal (Yeni Gelişen)	1 (1,3)	5 (0,7)	0,446
Diğer (Yeni Gelişen)	1 (1,3)	3 (0,4)	0,325

Ki kare testi uygulanmıştır, n (%); n: hasta sayısı

KKH-2 grubunda YBÜ'ye ilk yatış nedenleri incelendiğinde, nörolojik nedenler ve post-arrest öyküsü KKH-2 olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (her ikisi için p<0,001). Sepsis/septik şok KKH-2 grubunda daha yüksek bulundu (p=0,022).

YBÜ yatışı sırasında yeni sorun gelişimi KKH-2 grubunda belirgin olarak daha yüksek saptandı (p<0,001).

Yeni gelişen sorunlar değerlendirildiğinde, solunum yetmezliği (p<0,001), sepsis/septik şok (p<0,001), nörolojik nedenler (p<0,001), kardiyak nedenler (p<0,001) ve metabolik nedenler (p=0,009) KKH-2 grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Postoperatif izlem (p=1,000), gastrointestinal nedenler (p=0,446) ve

diğer kategorisinde anlamlı fark izlenmedi; intoksikasyon ve post-arrest yeni gelişen yatış nedeni olarak her iki grupta da kaydedilmedi.

4.1.4. Kronik Kritik Hasta 3 (KKH-3) Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastalar KKH-3 tanımına uygunluğu açısından değerlendirildi. 199 hastanın kriteri sağladığı görüldü. KKH-3 tanımının prevalansı %24,18 olarak görüldü.

Tablo 4.14. KKH-3 Tanı Kriterlerinin Dağılımı

	KKH-3
Değişken	**KKH-3 (n=199)**
Sepsis	160 (%80,4)
Tek periyotta en az 96 saat süren MV	66 (%33,1)
Trakeotomi	22 (%11,1)
Ciddi travma	4 (%2,0)
Kafa travması	3 (%1,5)
Serebrovasküler olay	5 (%2,5)

KKH-3 tanımını sağlaması için en az 8 günlük yatışla beraber MV (tek bir periyotta en az 96 saat), trakeotomi, inme, kafa travması, sepsis ve ciddi kaza şartlarının dağılımı incelendi. En sık %80,4 Sepsis, MV ve Trakeotomi klinik durumlarının izlendiği görüldü.

Tablo 4.15. KKH 3 ve Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

	KKH 3		
	Var (n=199)	**Yok (n=624)**	**p**
Yaş *	69 (58-79)	67 (52,5-77)	0,087
Cinsiyet †			**0,010**
Erkek	127 (63,8)	333 (53,4)	
Kadın	72 (36,2)	291 (46,6)	
VKİ (kg/m2) *	25,3 (22,6-29)	25,7 (22,5-29,4)	0,276
APACHE II Skoru *	21 (16-28)	14 (11-19)	**<0,001**
SOFA Skoru *	7 (4-10)	3 (2-5)	**<0,001**
YBU Yatış Süresi *	19 (12-32)	6 (4-10)	**<0,001**
Hastane Yatış Süresi *	38 (22-61)	18 (10-35)	**<0,001**
YBU+Servis Yatış Süresi *	28 (16-45)	14 (7-25,5)	**<0,001**
Yatış Yeri †			**0,017**
Servis	94 (47,2)	240 (38,5)	
Acil	104 (52,3)	364 (58,3)	
Yoğun bakım	1 (0,5)	20 (3,2)	
YBU Sonlanım †			**<0,001**
Taburcu	9 (4,5)	92 (14,7)	
Devir	87 (43,7)	448 (71,8)	
Eksitus	103 (51,8)	84 (13,5)	
Hastane Sonlanımı †			**<0,001**
Taburcu	71 (35,7)	492 (78,8)	
Eksitus	128 (64,3)	132 (21,2)	

*Mann-Whitney U testi, medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri;
†Ki kare testi, n (%); n: hasta sayısı

Yaş ve VKİ iki grupta benzerdi (sırasıyla p=0,087 ve p=0,276). Buna karşılık hastalık ciddiyeti KKH-3 grubunda belirgin yüksekti. Ortanca APACHE II 21 (16–28) iken karşı grupta 14 (11–19) saptandı (p<0,001); ortanca yatış SOFA 7 (4–10) ve 3 (2–5) idi (p<0,001). Yatış süreleri de anlamlı biçimde daha uzundu, ortanca YBÜ kalış süresi 19 (12–32) güne karşı 6 (4–10) gün (p<0,001), ortanca hastane kalış süresi 38 (22–61) güne karşı 18 (10–35) gün (p<0,001).

Başvuru yeri dağılımı farklıydı; KKH-3 hastaları daha sık servisten (47,2%'ye karşı 38,5%) kabul edilirken doğrudan yoğun bakıma kabul daha düşüktü (0,5%'e karşı 3,2%) (p=0,017). Cinsiyet dağılımında erkek oranı KKH-3 grubunda daha yüksekti (63,8%'e karşı 53,4%; p=0,010).

YBÜ sonlanımında taburculuk daha düşüktü (%4,5'e karşı %14,7), devir oranı daha düşüktü (%43,7'ye karşı %71,8) ve eksitus anlamlı olarak daha yüksekti

(%51,8'e karşı %13,5) (p<0,001). Hastane sonlanımında da benzer şekilde eksitus daha yüksek saptandı (%64,3'e karşı %21,2) (p<0,001).

Tablo 4.16. KKH-3 Tanımını Sağlayan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	KKH 3		
Değişken	**Var (n=199)**	**Yok (n=624)**	**P**
MV Öyküsü *n (%)* †	155 (77,4)	284 (45,5)	**<0,001**
MV Süresi *	12 (3-21)	0 (0-5)	<0,001
IMV Öyküsü *n (%)* †	143 (71,9)	87 (13,9)	**<0,001**
IMV Süresi *	8 (0-18)	0 (0-0)	<0,001
NIMV Öyküsü *n (%)* †	54 (27,1)	202 (32,4)	0,165
NIMV Süresi *	0 (0-3)	0 (0-4)	0,546
Trakeostomi †	22 (11,1)	2 (0,3)	**<0,001**
Yatış Boyunca Sepsis Öyküsü †	160 (80,4)	104 (16,7)	**<0,001**
Yatışında Böbrek Hasarı Değerlendirmesi †			**<0,001**
ABH	74 (37,2)	150 (24,0)	
KBH	31 (15,6)	67 (10,7)	
KBH üzerine ABH	9 (4,5)	26 (4,2)	
Normal	85 (42,7)	381 (61,1)	
İlk 24 Saatte Vazopressör İhtiyacı *n (%)* †	86 (43,2)	88 (14,1)	**<0,001**
İlk 24 Saatte Renal Replasman Tedavi İhtiyacı *n (%)* †			0,071
Var (H/D)	11 (5,5)	16 (2,6)	
Var (SRRT)	7 (3,5)	14 (2,2)	
Yok	181 (91,0)	594 (95,2)	
Yatış Sürecinde Renal Replasman Tedavi İhtiyacı *n (%)* †	54 (27,1)	47 (7,5)	**<0,001**

*Mann-Whitney U testi, medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri;
†Ki kare testi, n (%); n: hasta sayısı

KKH-3 grubunda MV öyküsü daha sık ve ortanca MV süresi daha uzun saptandı (her ikisi p<0,001). Benzer biçimde IMV öyküsü daha sık ve IMV süresi ortanca olarak daha uzundu (her ikisi p<0,001). Trakeostomi gereksinimi (p<0,001) ve sepsis varlığı (p<0,001) KKH-3'te belirgin olarak daha yüksekti. Yatış anındaki böbrek fonksiyon değerlendirmesinde dağılım anlamlı biçimde farklıydı (p<0,001); ABH ve KBH KKH-3'te daha sık, normal böbrek fonksiyonu daha düşüktü. Tüm yatış boyunca renal replasman tedavisi gereksinimi (p<0,001) ve ilk 24 saatte vazopressör gereksinimi (p<0,001) de KKH-3'te anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Tablo 4.17. Hastaların Yatış Tetkiklerinin Karşılaştırılması (KKH-3)

	KKH 3		
	Var (n=199)	**Yok (n=624)**	**P**
Hemoglobin (g/dL) *	10,00 (8,25–12,45)	10,70 (8,90–12,50)	**0,031**
Lökosit (×10³/µL) *	10,23 (6,46–15,50)	9,41 (6,83–13,07)	0,149
Nötrofil (×10³/µL) *	8,29 (4,64–13,57)	7,44 (4,95–10,47)	0,066
Lenfosit (×10³/µL) *	0,83 (0,48–1,25)	0,97 (0,59–1,51)	**0,012**
Platelet (×10³/µL) *	163,00 (93,50–250,00)	198,50 (130,00–272,00)	**0,002**
pH *	7,41 (7,34–7,45)	7,42 (7,36–7,46)	0,112
HCO_3 (mEq/L) *	35,35 (30,20–42,20)	36,80 (30,90–43,60)	0,069
$PaCO_2$ (mmHg) *	21,75 (18,70–26,48)	24,30 (20,70–27,70)	**0,001**
PaO_2 (mmHg) *	69,60 (61,52–81,70)	68,50 (60,60–81,10)	0,447
SO_2% *	93,60 (90,50–95,80)	93,00 (90,40–96,10)	0,867
Laktat (mmol/L) *	1,60 (1,00–2,50)	1,20 (0,90–1,90)	**0,001**
Kreatinin (mg/dL) *	1,30 (0,86–2,60)	0,94 (0,66–1,66)	**0,001**
BUN (mg/dL) *	33,70 (21,95–52,53)	24,70 (15,90–41,65)	**0,001**
Albumin (g/dL) +	2,84 ± 0,56	3,20 ± 0,60	**0,001**
Protein (g/dL) *	5,56 (4,91–6,04)	5,98 (5,32–6,60)	**0,001**
Fosfor (mg/dL) *	3,58 (2,76–4,73)	3,51 (2,84–4,40)	0,445
ALT (U/L) *	21,00 (13,00–50,00)	19,00 (12,00–35,00)	**0,049**
AST (U/L) *	33,00 (21,00–76,50)	27,50 (18,00–45,25)	**0,001**
ALP (U/L) *	85,00 (68,00–125,00)	85,50 (65,00–120,25)	0,453
GGT (U/L) *	44,00 (22,00–109,00)	37,00 (19,00–77,25)	**0,047**
Total bilirubin (mg/dL) *	0,84 (0,52–1,78)	0,74 (0,49–1,25)	**0,023**
Direk bilirubin (mg/dL) *	0,24 (0,15–0,58)	0,19 (0,12–0,40)	**0,004**
ESR (mm/saat) *	27,00 (7,00–45,50)	21,00 (5,00–43,00)	0,089
C-reaktif protein (mg/dL) *	114,00 (49,17–176,00)	58,00 (19,73–133,25)	**0,001**
Prokalsitonin (ng/mL) *	1,04 (0,23–6,46)	0,24 (0,08–1,42)	**0,001**
Ferritin (mg/dL) *	488,20 (186,35–1510,00)	234,40 (77,10–887,60)	0,062

Sürekli değişkenler ortanca (Q1-Q3),albümin ortalama±SS olarak sunulmuştur.
*Mann-Whitney U testi; + t testi; medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri; SS: Standart Sapma; n: hasta sayısı; HCO_3: bikarbonat; $PaCO_2$: parsiyel karbondioksit basıncı; PaO_2: parsiyel arteriyel oksijen basıncı; SO_2: oksijen satürasyonu; BUN: kan üre azotu; ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; ALP: alkalen fosfataz; GGT: gama glutamil transferaz; ESR: eritrosit sedimantasyon hızı.

Kan sayımında hemoglobin anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,031); lenfosit daha düşük (p=0,012) ve trombosit daha düşük (p=0,002) bulundu. Lökosit ve nötrofil için anlamlı fark yoktu (her ikisi p>0,05). Arter kan gazında HCO_3^- daha düşük (p=0,001), laktat daha yüksek (p=0,001) iken pH, pCO_2, pO_2 ve sO_2 açısından fark saptanmadı (tümü p>0,05). Böbrek fonksiyon göstergelerinden kreatinin ve BUN

anlamlı olarak daha yüksek saptandı (her ikisi p=0,001). Albumin ile total protein daha düşük bulundu (her ikisi p=0,001. Karaciğer testlerinde ALT, AST ve GGT daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,049; p=0,001; p=0,021), total ve direkt bilirubin de daha yüksekti (p=0,023 ve p=0,004). CRP ve prokalsitonin anlamlı olarak daha yüksek saptandı (her ikisi p=0,001.

Tablo 4.18. Hastaların Komorbiditeleriniin Karşılaştırılması (KKH-3)

	KKH 3		
	Var (n=199)	**Yok (n=624)**	**P**
Komorbiditeler, *n (%)*			
Hipertansiyon	101 (50,8)	300 (48,1)	0,511
Kalp hastalıkları	79 (39,7)	263 (42,1)	0,542
Diabetes Mellitus	65 (32,7)	192 (30,8)	0,616
Pulmoner hastalıklar	45 (22,6)	207 (33,2)	**0,005**
Kronik Böbrek Hastalıkları	39 (19,6)	87 (13,9)	0,054
Endokrin hastalıklar	35 (17,6)	96 (15,4)	0,459
Serebrovasküler/Nörolojik	34 (17,1)	54 (8,7)	**<0,001**
Solid malignite	34 (17,1)	80 (12,8)	0,129
Hematolojik malignite	29 (14,6)	78 (12,5)	0,628
Bağ doku hastalıkları	19 (9,5)	68 (10,9)	0,590
Karaciğer hastalıkları	13 (6,5)	35 (5,6)	0,628

Ki kare testi uygulanmıştır, n (%); n: hasta sayısı

KKH-3 grubunda serebrovasküler/nörolojik hastalıklar anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,001), pulmoner hastalıkların sıklığı ise anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,005).

Tablo 4.19. Hastaların Yatış Endikasyonları ve YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Gelişen Sorunların Karşılaştırılması (KKH-3)

	KKH-3		
	Var (n=199)	**Yok (n=624)**	**p**
YBÜ Yatış Sebebi, n (%)			
Tip 1 Solunum Yetmezliği	84 (42,2)	274 (43,9)	0,674
Tip 2 Solunum Yetmezliği	17 (8,5)	82 (13,1)	0,187
Sepsis/Septik Şok	73 (36,7)	82 (13,1)	**<0,001**
İntoksikasyon	0 (0)	13 (2,1)	**0,046**
Postoperatif izlem	6 (3)	91 (14,6)	**<0,001**
Nörolojik	43 (21,6)	35 (5,6)	**<0,001**
Post-arrest	15 (7,5)	9 (1,4)	**<0,001**
Kardiyak	8 (4)	13 (2,1)	0,131
Metabolik	7 (3,5)	49 (7,9)	**0,034**
Gastrointestinal	11 (5,5)	32 (5,1)	0,825
Travma	3 (1,5)	1 (0,2)	**0,046**
Diğer	0 (0)	8 (1,3)	0,210
YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Sorun Gelişimi	110 (55,3)	36 (5,8)	**<0,001**
Yeni Gelişen Sorun, n (%)			
Solunum Yetmezliği (Yeni Gelişen)	17 (8,5)	3 (0,5)	**<0,001**
Sepsis/Septik Şok (Yeni Gelişen)	52 (26,1)	9 (1,4)	**<0,001**
İntoksikasyon (Yeni Gelişen)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Postoperatif İzlem (Yeni Gelişen)	3 (1,5)	4 (0,6)	0,369
Nörolojik (Yeni Gelişen)	18 (9)	3 (0,5)	**<0,001**
Post-arrest (Yeni Gelişen)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Kardiyak (Yeni Gelişen)	17 (8,5)	10 (1,6)	**<0,001**
Metabolik (Yeni Gelişen)	11 (5,5)	4 (0,6)	**<0,001**
Gastrointestinal (Yeni Gelişen)	4 (2)	2 (0,3)	**0,033**
Diğer (Yeni Gelişen)	2 (1)	2 (0,3)	0,248

Ki kare testi uygulanmıştır, n (%); n: hasta sayısı

KKH-3 grubunda YBÜ'ye ilk yatış nedenleri incelendiğinde, sepsis/septik şok, nörolojik nedenler ve post-arrest öyküsü anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p<0,001; p<0,001; p<0,001). Buna karşılık postoperatif izlem, intoksikasyon ve metabolik nedenler anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla p<0,001; p=0,046; p=0,034). Travma KKH-3'te daha yüksek saptandı (p=0,046).

YBÜ yatışı sırasında yeni sorun gelişimi KKH-3 grubunda belirgin olarak daha yüksek saptandı (p<0,001).

Yeni gelişen srounlar değerlendirildiğinde, solunum yetmezliği, sepsis/septik şok, nörolojik, kardiyak, metabolik ve gastrointestinal nedenler KKH-3'te anlamlı

olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,033).

4.1.5. Kronik Kritik Hasta 4 (KKH 4) Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastalar KKH-4 tanımına uygunluğu açısından değerlendirildi. 162 hastanın kriteri sağladığı görüldü. KKH-4 tanımının prevalansı %19,68 olarak görüldü.

Tablo 4.20. KKH-4 Tanı Kriterlerinin Değerlendirilmesi

	KKH-4		
Değişken	**Var (n=162)**	**Yok (n=661)**	**p**
14. Gün SOFA	5 (3-9)	1 (1-1)	**<0,001**
14. Gün SOFA- Kardiyovasküler	0 (0-3)	0 (0-0)	**<0,001**
14. Gün SOFA- Pulmoner	2 (1-2)	1 (0-1)	**<0,001**
14. Gün SOFA- Santral Sinir Sistemi	1 (0-3)	0 (0-0)	**<0,001**
14. Gün SOFA- Renal	1 (0-2)	0 (0-0)	**<0,001**
14. Gün SOFA- Karaciğer	0 (0-1)	0 (0-0)	**<0,001**
14. Gün SOFA- Koagülasyon	0 (0-2)	0 (0-0)	**<0,001**

Mann-Whitney U testi uygulanmıştır, medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri

KKH-4 grubunda, 14. gün toplam SOFA skoru (ortanca) anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,001). Aynı şekilde 14. gün SOFA alt skorlarının tümü—kardiyovasküler, pulmoner, santral sinir sistemi, renal, karaciğer ve koagülasyon—KKH-4'te anlamlı olarak daha yüksek saptandı (her biri p<0,001).

Tablo 4.21. KKH-4 ve Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

	KKH 4		
	Var (n=162)	**Yok (n=661)**	**p**
Yaş *	68,5 (58-79)	67 (53-77)	0,133
Cinsiyet †			0,136
Erkek	99 (61,1)	361 (54,6)	
Kadın	63 (38,9)	300 (45,4)	
VKİ (kg/m2) *	25,3 (22,5-29,4)	25,7 (22,5-29,4)	0,841
APACHE II Skoru *	21 (16-27)	15 (11-20)	**<0,001**
SOFA Skoru *	6 (4-10)	3 (2-6)	**<0,001**
YBU Yatış Süresi *	24,5 (18-37)	7 (4-10)	**<0,001**
Hastane Yatış Süresi *	42,5 (28-63)	18 (10-34)	**<0,001**
YBU+Servis Yatış Süresi *	36 (22-56)	13 (7-24)	**<0,001**
Yatış Yeri †			**0,044**
Servis	67 (41,4)	267 (40,4)	
Acil	95 (58,6)	373 (56,4)	
Yoğun bakım	0 (0)	21 (3,2)	
YBU Sonlanım †			**<0,001**
Taburcu	13 (8)	88 (13,3)	
Devir	73 (45,1)	462 (69,9)	
Eksitus	76 (46,9)	111 (16,8)	
Hastane Sonlanımı †			**<0,001**
Taburcu	67 (41,4)	496 (75)	
Eksitus	95 (58,6)	165 (25)	

*Mann-Whitney U testi, medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri; †Ki kare testi, n (%); n: hasta sayısı

KKH-4 grubunda ortanca yaş 68,5 (58–79), KKH-4 olmayanlarda 67 (53–77) olup fark anlamlı değildir (p=0,133). APACHE II ortanca değeri KKH-4'te 21 (16–27), diğer grupta 15 (11–20) (p<0,001); SOFA ortanca değeri KKH-4'te 6 (4–10), diğer grupta 3 (2–6) saptandı (p<0,001). Yatış süreleri ortanca (ÇAA) değerleri KKH-4'te daha uzundu: YBÜ kalış süresi 24,5 (18–37) gün iken diğer grupta 7 (4–10) gün, hastane kalış süresi 42,5 (28–63) gün iken diğer grupta 18 (10–34) gün olarak kaydedildi (tümünde p<0,001).

Yatış yeri dağılımı farklıydı (servis %41,4 ve %40,4; acil %58,6 ve %56,4; yoğun bakım %0 ve %3,2; p=0,044), cinsiyet dağılımı ise benzedi (erkek %61,1 ve %54,6; p=0,136). YBÜ sonlanımında eksitus daha yüksek (%46,9 ve %16,8) bulundu (p<0,001). Hastane sonlanımında da taburculuk daha düşük (%41,4 ve %75,0) ve eksitus daha yüksekti (%58,6 ve %25,0) idi (p<0,001).

Tablo 4.22. KKH-4 Tanımını Sağlayan Hastaların MV Özelliklerinin Karşılaştırılması

	KKH 4		
Değişken	**Var (n=162)**	**Yok (n=661)**	**P**
MV Öyküsü *n (%)* †	139 (85,8)	299 (45,2)	**<0,001**
MV Süresi *	17,5 (9-28)	0 (0-4)	**<0,001**
IMV Öyküsü *n (%)* †	107 (66,0)	123 (18,6)	**<0,001**
IMV Süresi *	10 (0-20)	0 (0-0)	**<0,001**
NIMV Öyküsü *n (%)* †	70 (43,2)	186 (28,1)	**<0,001**
NIMV Süresi *	0 (0-13)	0 (0-2)	**<0,001**
Trakeostomi †	20 (12,3)	4 (0,6)	**<0,001**
Yatış Boyunca Sepsis Öyküsü †	104 (64,2)	160 (24,2)	**<0,001**
Yatışında Böbrek Hasarı Değerlendirmesi †			**<0,004**
ABH	59 (36,4)	165 (25,0)	
KBH	21 (13,0)	77 (11,6)	
KBH üzerine ABH	10 (6,2)	25 (3,8)	
Normal	72 (44,4)	394 (59,6)	
İlk 24 Saatte Vazopressör İhtiyacı *n (%)* †	55 (34,0)	119 (18,0)	**<0,001**
İlk 24 Saatte Renal Replasman Tedavi İhtiyacı *n (%)* †			0,399
Var (H/D)	8 (4,9)	19 (2,9)	
Var (SRRT)	4 (2,5)	17 (2,6)	
Yok	150 (92,6)	625 (94,6)	
Renal Replasman Tedavi İhtiyacı *n (%)* †	49 (30,2)	52 (7,9)	**<0,001**

*Mann-Whitney U testi, medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri;
†Ki kare testi, n (%); n: hasta sayısı

KKH-4 grubunda MV öyküsü %85,8, KKH-4 olmayanlarda %45,2 idi (p<0,001) ve ortanca MV süresi 17,5 gün (9–28) iken diğer grupta 0 gün (0–4) saptandı (p<0,001). IMV öyküsü KKH-4'te %66,0, karşı grupta %18,6 idi (p<0,001); ortanca IMV süresinin KKH-4'te 10 gün (0–20), diğer grupta 0 gün (0–0) bulundu (p<0,001). NIMV öyküsü KKH-4'te %43,2, karşı grupta %28,1 olup anlamlıydı (p<0,001); ortanca NIMV süresi ise 0 gün (0–13) ve 0 gün (0–2) olarak kaydedildi (p<0,001). Trakeostomi KKH-4'te %12,3, diğer grupta %0,6 oranında görüldü (p<0,001). Sepsis sıklığı KKH-4'te %64,2, KKH-4 olmayanlarda %24,2 olup anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001).

Yatış anındaki böbrek fonksiyonu değerlendirmesinde KKH-4'te ABH %36,4 (karşı grupta %25,0), KBH %19,6 (karşı grupta %11,6), KBH üzerine ABH %6,2 (karşı grupta %3,8), normal böbrek fonksiyonu ise %44,4 (karşı grupta %59,6) saptandı (p<0,001). Tüm yatış boyunca renal replasman tedavisi gereksinimi KKH-4'te %30,2, diğer grupta %7,9 idi (p<0,001). İlk 24 saatte vazopressör gereksinimi KKH-4'te %34,0, karşı grupta %18,0 olup anlamlıydı (p<0,001).

Tablo 4.23. Hastaların Yatış Tetkiklerinin Karşılaştırılması (KKH-4)

	KKH-4		
	Var (n=162)	**Yok (n=661)**	**P**
Hemoglobin (g/dL) *	10,35 (8,30–12,60)	10,60 (8,90–12,30)	0,471
Lökosit (×10³/µL) *	9,58 (6,73–13,38)	10,12 (6,74–15,08)	0,436
Nötrofil (×10³/µL) *	8,10 (4,93–12,92)	7,50 (4,90–10,58)	0,169
Lenfosit (×10³/µL) *	0,83 (0,42–1,25)	0,96 (0,58–1,50)	**0,011**
Platelet (×10³/µL) *	187,00 (110,50–250,00)	193,00 (125,00–271,00)	0,219
pH *	7,39 (7,33–7,45)	7,42 (7,36–7,46)	**0,018**
HCO_3 (mEq/L) *****	36,80 (30,98–45,10)	36,30 (30,50–42,75)	0,241
$PaCO_2$ (mmHg) *	23,35 (18,80–28,70)	23,90 (20,25–27,20)	0,619
PaO_2 (mmHg) *	70,40 (61,68–81,85)	68,40 (60,60–80,60)	0,284
SO_2% *	93,50 (90,40–95,83)	93,10 (90,45–96,10)	0,825
Laktat (mmol/L) *	1,40 (0,97–2,12)	1,30 (0,90–2,00)	0,137
Kreatinin (mg/dL) *	1,30 (0,83–2,50)	0,96 (0,67–1,69)	**0,001**
BUN (mg/dL) *	35,44 (22,54–53,05)	25,00 (16,09–41,31)	**0,001**
Albumin (g/dL) +	2,89 ± 0,57	3,16 ± 0,61	**0,001**
Protein (g/dL) *	5,63 (5,00–6,19)	5,92 (5,26–6,55)	**0,001**
Fosfor (mg/dL) *	3,56 (2,74–4,73)	3,52 (2,84–4,42)	0,778
ALT (U/L) *	22,50 (13,00–46,00)	19,00 (13,00–36,00)	0,164
AST (U/L) *	29,50 (18,25–57,50)	28,00 (19,00–49,00)	0,575
ALP (U/L) *	84,00 (66,00–122,75)	86,00 (67,00–121,00)	0,945
GGT (U/L) *	44,50 (20,50–100,75)	37,00 (20,00–79,00)	0,136
Total bilirubin (mg/dL) *	0,77 (0,50–1,43)	0,75 (0,49–1,31)	0,573
Direk bilirubin (mg/dL) *	0,23 (0,14–0,50)	0,20 (0,12–0,42)	0,181
ESR (mm/saat) *	27,00 (8,25–46,00)	20,00 (5,00–43,25)	0,077
C-reaktif protein (mg/dL) *	107,14 (33,97–170,16)	64,70 (21,70–138,53)	**0,001**
Prokalsitonin (ng/mL) *	0,61 (0,13–3,79)	0,31 (0,09–1,96)	**0,002**
Ferritin (mg/dL) *	469,60 (166,12–2221,75)	247,90 (78,30–907,27)	0,070

Sürekli değişkenler ortanca (Q1-Q3),albümin ortalama±SS olarak sunulmuştur.

*Mann-Whitney U testi; + t testi; medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri; SS: Standart Sapma; n: hasta sayısı; HCO_3: bikarbonat; $PaCO_2$: parsiyel karbondioksit basıncı; PaO_2: parsiyel arteriyel oksijen basıncı; SO_2: oksijen satürasyonu; BUN: kan üre azotu; ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; ALP: alkalen fosfataz; GGT: gama glutamil transferaz; ESR: eritrosit sedimantasyon hızı.

KKH-4 grubunda laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında: kan sayımında nötrofil anlamlı olarak daha yüksek, lenfosit anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla p=0,019 ve p=0,012). Arter kan gazında pH daha düşük (p=0,018) ve laktat daha yüksek bulundu (p=0,002). Böbrek fonksiyon göstergeleri açısından kreatinin ve BUN anlamlı olarak daha yüksek saptandı (her ikisi p<0,001). Albumin ve total protein daha düşük bulundu (her ikisi p<0,001). Karaciğer testlerinde ALT daha yüksek, direkt bilirubin daha yüksek saptandı (p<0,001 ve p=0,001). CRP ve prokalsitonin anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,001 ve p=0,002).

Tablo 4.24. Hastaların Komorbiditeleriniin Karşılaştırılması (KKH-4)

	KKH 4		
	Var (n=162)	**Yok (n=661)**	**P**
Komorbiditeler, *n (%)*			
Hipertansiyon	78 (48,1)	323 (48,9)	0,870
Kalp hastalıkları	71 (43,8)	271 (41)	0,513
Diabetes Mellitus	54 (33,3)	203 (30,7)	0,519
Pulmoner hastalıklar	48 (29,6)	204 (30,9)	0,760
Serebrovasküler/Nörolojik	32 (19,8)	56 (8,5)	**<0,001**
Kronik Böbrek Hastalıkları	30 (18,5)	96 (14,5)	0,206
Endokrin hastalıklar	23 (14,2)	108 (16,3)	0,504
Solid malignite	22 (13,6)	92 (13,9)	0,911
Hematolojik malignite	21 (13)	86 (13)	0,987
Bağ doku hastalıkları	20 (12,3)	67 (10,1)	0,412
Karaciğer hastalıkları	8 (4,9)	40 (6,1)	0,588

Ki kare testi uygulanmıştır, n (%); n: hasta sayısı

Komorbidite profili büyük ölçüde benzerdi. Yalnızca serebrovasküler/nörolojik hastalıklar KKH-4 grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (KKH-4: %19,8; KKH-4 olmayan: %8,5; p<0,001).

Tablo 4.25. Hastaların Yatış Endikasyonları ve YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Gelişen Sorunların Karşılaştırılması (KKH-4)

	KKH-4		
	Var (n=162)	**Yok (n=661)**	**p**
YBÜ Yatış Sebebi, n (%)			
Tip 1 Solunum Yetmezliği	76 (46,9)	282 (42,6)	0,328
Tip 2 Solunum Yetmezliği	26 (16,0)	73 (11,0)	0,081
Sepsis/Septik Şok	38 (23,5)	117 (17,7)	**0,093**
İntoksikasyon	0 (0)	13 (2)	0,083
Postoperatif izlem	6 (3,7)	91 (13,8)	**<0,001**
Nörolojik	35 (21,6)	43 (6,5)	**<0,001**
Post-arrest	12 (7,4)	12 (1,8)	**<0,001**
Kardiyak	2 (1,2)	19 (2,9)	0,401
Metabolik	4 (2,5)	52 (7,9)	**0,014**
Gastrointestinal	8 (4,9)	35 (5,3)	0,855
Travma	1 (0,6)	3 (0,5)	0,585
Diğer	1 (0,6)	7 (1,1)	1,000
YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Sorun Gelişimi	92 (56,8)	54 (8,2)	**<0,001**
Yeni Gelişen Sorun, n (%)			
Solunum Yetmezliği (Yeni Gelişen)	15 (9,3)	5 (0,8)	**<0,001**
Sepsis/Septik Şok (Yeni Gelişen)	46 (28,4)	15 (2,3)	**<0,001**
İntoksikasyon (Yeni Gelişen)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Postoperatif İzlem (Yeni Gelişen)	2 (1,2)	5 (0,8)	0,629
Nörolojik (Yeni Gelişen)	15 (9,3)	6 (0,9)	**<0,001**
Post-arrest (Yeni Gelişen)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Kardiyak (Yeni Gelişen)	12 (7,4)	15 (2,3)	**<0,001**
Metabolik (Yeni Gelişen)	9 (5,6)	6 (0,9)	**<0,001**
Gastrointestinal (Yeni Gelişen)	4 (2,5)	2 (0,3)	**0,016**
Diğer (Yeni Gelişen)	3 (1,9)	1 (0,2)	**0,026**

Ki kare testi uygulanmıştır, n (%); n: hasta sayısı

KKH-4 grubunda YBÜ'ye ilk yatış nedenleri incelendiğinde, nörolojik ($p<0,001$) ve post-arrest ($p<0,001$) nedenler anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Postoperatif izlem ($p<0,001$) ve metabolik nedenler ($p=0,014$) anlamlı olarak daha düşük saptandı.

YBÜ yatış sırasında yeni sorun gelişimi KKH-4 grubunda belirgin olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

Yeni gelişen sorunlar arasında solunum yetmezliği ($p<0,001$), sepsis/septik şok ($p<0,001$), nörolojik ($p<0,001$), kardiyak ($p<0,001$), metabolik ($p<0,001$),

gastrointestinal (p=0,016) ve diğer (p=0,026) nedenler KKH-4'te anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

4.1.6. Persistan İnflamasyon, İmmünosupresyon ve Katabolizma Sendromu Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastalar Persistan İnflamasyon, İmmünosupresyon ve Katabolizma Sendromu tanımına uygunluğu açısından değerlendirildi. 68 hastanın kriteri sağladığı görüldü. PİİKS prevelansı tüm hasta grubunda %8,26, KKH-4 grubunda is %41,98 olarak görüldü.

Yatışının 14. Gününe ulaşan 211 hastadan PİİKS tanı kriterlerinde yer alan tetkikler gönderildi. Bu hastalardan 55'inde Kreatinin Yükseklik İndeksi değerlendirilebildi.

Tablo 4.26. PİİKS Tanı Kriterleri Karşılaştırması

	PİİKS		
	Var (n=68)	**Yok (n=143)**	**p**
Lenfosit (×10³/µL), *ortanca (IQR)*	0,41 (0,22-0,57)	1,47 (1,09-2,07)	**<0,001**
Albumin (g/dL), *ortanca (IQR)*	2,50 (2,33-2,71)	2,89 (2,54-3,29)	**<0,001**
C-reaktif protein (mg/dL), *ortanca (IQR)*	78,85 (44,46-142,41)	37,56 (14,60-96,10)	**<0,001**
Prealbumin (g/L), *ortanca (IQR)*	0,11 (0,076-0,16)	0,13 (0,097-0,21)	**0,024**
Kreatinin Yükseklik İndeksi %, *ortanca (IQR)*	51 (36-66)	54 (29-82)	0,522

Mann-Whitney U testi uygulanmıştır, medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri; n: hasta sayısı

PİİKS grubunda CRP düzeyi anlamlı olarak yüksekti (p<0,001). Lenfosit sayısı anlamlı olarak düşüktü (p<0,001), albümin düzeyi anlamlı olarak düşüktü (p<0,001) ve prealbümin düzeyi anlamlı olarak düşüktü (p=0,024). Kreatinin Yükseklik İndeksi açısından ise anlamlı fark saptanmadı (p=0,522).

4.1.6.1. PİİKS Klinik Özelliklerinin ve Laboratuvar Bulgularının Tüm Hastalar ile Karşılaştırılması

Tablo 4.27. PİİKS ve Hasta Özelliklerinin Tüm Hastalarla Karşılaştırılması

	PİİKS		
	Var (n=68)	**Yok (n=755)**	**p**
Yaş *	66 (60-77,5)	68 (53-77)	0,636
Cinsiyet †			0,445
Erkek	41 (60,3)	419 (55,5)	
Kadın	27 (39,7)	336 (44,5)	
VKİ (kg/m2) *	24,7 (22-27,1)	25,7 (22,6-29,4)	0,056
APACHE II Skoru *	23,5 (16,5-29)	15 (11-20)	**<0,001**
SOFA Skoru *	7 (4-11)	3 (2-6)	**<0,001**
YBU Yatış Süresi *	24,5 (18,5-34)	7 (4-12)	**<0,001**
Hastane Yatış Süresi *	44 (30-63)	20 (11-40)	**<0,001**
YBU+Servis Yatış Süresi *	34 (21-55)	15 (8-28)	**<0,001**
Yatış Yeri †			**0,034**
Servis	37 (54,4)	297 (39,3)	
Acil	31 (45,6)	437 (57,9)	
Yoğun bakım	0 (0)	21 (2,8)	
YBU Sonlanım †			**<0,001**
Taburcu	1 (1,5)	100 (13,2)	
Devir	24 (35,3)	511 (67,7)	
Eksitus	43 (63,2)	144 (19,1)	
Hastane Sonlanımı †			**<0,001**
Taburcu	18 (26,5)	545 (72,2)	
Eksitus	50 (73,5)	210 (27,8)	

*Mann-Whitney U testi, medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri; †Ki kare testi, n (%); n: hasta sayısı

Yaş ve VKİ'nin ortanca değerleri iki grupta benzerdi (p=0,636; p=0,056). Buna karşın APACHE II ve SOFA ortanca değerleri PIİKS grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (her ikisi p<0,001). Ortanca YBÜ kalış süresi PİİKS'te 24,5 (18,5–34) gün, diğer grupta 7 (4–12) gün; ortanca hastane kalış süresi 44 (30–63) güne karşı 20 (11–40) gün olup tümü PIİKS'te belirgin biçimde daha uzun saptandı (her biri p<0,001). Başvuru yerine bakıldığında servisten YBÜ'ye yatış anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,034), cinsiyet dağılımı benzerdi (p=0,445). YBÜ sonlanımında taburculuk daha düşük, eksitus belirgin olarak daha yüksek saptandı (p<0,001). Hastane sonlanımında da taburculuk daha düşük, eksitus daha yüksek seyretti (p<0,001)

Tablo 4.28. PİİKS Grubu ile Tüm Hastaların MV Özelliklerinin Karşılaştırılması

	PİİKS		
Değişken	**Var (n=68)**	**Yok (n=755)**	**P**
MV Öyküsü *n (%)* †	59 (86,8)	379 (50,2)	**<0,001**
MV Süresi *	19 (9-26,5)	0 (0-6)	**<0,001**
IMV Öyküsü *n (%)* †	52 (76,5)	178 (23,6)	**<0,001**
MV Süresi *	15 (3-21)	0 (0-0)	**<0,001**
NIMV Öyküsü *n (%)* †	22 (32,4)	234 (31,0)	0,817
NIMV Süresi *	0 (0-5)	0 (0-3)	0,424
Trakeostomi †	7 (10,3)	17 (2,3)	**0,002**
Yatış Boyunca Sepsis Öyküsü †	50 (73,5)	214 (28,3)	**<0,001**
Yatışında Böbrek Hasarı Değerlendirmesi †			**<0,064**
ABH	27 (39,7)	197 (26,1)	
KBH	8 (11,8)	90 (11,9)	
KBH üzerine ABH	4 (5,9)	31 (4,1)	
Normal	29 (42,6)	437 (57,9)	
İlk 24 Saatte Vazopressör İhtiyacı *n (%)* †	27 (39,7)	147 (19,5)	**<0,001**
İlk 24 Saatte Renal Replasman Tedavi İhtiyacı *n (%)* †			0,139
Var (H/D)	5 (7,4)	22 (2,9)	
Var (SRRT)	2 (2,9)	19 (2,5)	
Yok	61 (89,7)	714 (94,6)	
Yatış Sürecinde Renal Replasman Tedavi İhtiyacı *n (%)* †	25 (36,8)	76 (10,1)	**<0,001**

*Mann-Whitney U testi, medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri; †Ki kare testi, n (%); n: hasta sayısı

MV öyküsü PIİKS'te daha sık saptandı ve ortanca MV süresi 19 (9–26,5) gün iken karşı grupta 0 (0–6) gün olarak daha kısa seyretti (her ikisi p<0,001). IMV öyküsü daha sık, ortanca IMV süresi 15 (3–21) güne karşı 0 (0–0) gün olarak daha uzundu (her ikisi p<0,001). Trakeostomi (p=0,002) ve sepsis (p<0,001) PIİKS'te daha yüksek saptandı. Tüm yatış boyunca RRT gereksinimi (p<0,001) ve ilk 24 saatte vazopressör gereksinimi (p<0,001) PIİKS'te daha yüksek seyretti.

Tablo 4.29. Hastaların Yatış Tetkiklerinin Karşılaştırılması (PİİKS)

	PİİKS		
	Var (n=68)	**Yok (n=755)**	**P**
Hemoglobin (g/dL) *	9,75 (8,00–11,95)	10,70 (8,90–12,50)	**0,006**
Lökosit (×10³/µL) *	7,69 (4,50–14,07)	9,74 (6,98–13,75)	**0,027**
Nötrofil (×10³/µL) *	6,67 (3,13–13,06)	7,65 (5,00–10,96)	0,160
Lenfosit (×10³/µL) *	0,43 (0,22–0,86)	0,97 (0,60–1,51)	**0,001**
Platelet (×10³/µL) *	149,50 (345,00–226,50)	193,00 (126,00–270,00)	**0,001**
pH *	7,39 ± 0,08	7,42 (7,36–7,46)	0,223
HCO_3 (mEq/L) *	35,30 (29,00–41,50)	36,70 (30,70–43,47)	0,085
$PaCO_2$ (mmHg) *	21,70 (18,15–25,60)	24,00 (20,20–27,60)	**0,008**
PaO_2 (mmHg) *	67,70 (59,40–80,15)	68,70 (60,80–81,70)	0,534
SO_2% *	92,80 (89,95–95,40)	93,30 (90,50–96,10)	0,262
Laktat (mmol/L) *	1,60 (1,00–2,00)	1,30 (0,90–2,00)	0,246
Kreatinin (mg/dL) *	1,32 (0,87–2,74)	0,98 (0,68–1,73)	**0,004**
BUN (mg/dL) *	37,06 (22,40–64,74)	26,20 (16,61–42,66)	**0,001**
Albumin (g/dL) +	2,75 ± 0,53	3,14 ± 0,61	**0,001**
Protein (g/dL) *	5,26 (4,89-5,87)	5,88 (5,24–6,54)	**0,001**
Fosfor (mg/dL) *	3,57 (2,67–5,03)	3,53 (2,83–4,44)	0,938
ALT (U/L) *	24,00 (13,00–46,00)	19,00 (12,00–37,00)	0,272
AST (U/L) *	33,00 (21,50–56,00)	28,00 (18,00–49,00)	0,404
ALP (U/L) *	88,00 (68,00–138,00)	85,00 (65,00–121,00)	0,354
GGT (U/L) *	56,00 (24,25–117,25)	37,00 (19,00–79,00)	**0,025**
Total bilirubin (mg/dL) *	0,92 (0,55–2,04)	0,75 (0,49–1,29)	**0,030**
Direk bilirubin (mg/dL) *	0,31 (0,16–0,72)	0,19 (0,12–0,42)	**0,003**
ESR (mm/saat) *	28,50 (8,50–54,00)	21,00 (5,00–43,00)	0,058
C-reaktif protein (mg/dL) *	121,50 (45,55–192,00)	68,20 (22,80–139,00)	**0,001**
Prokalsitonin (ng/mL) *	0,87 (0,18–5,49)	0,32 (0,09–2,13)	**0,001**
Ferritin (mg/dL) *	552,30 (292,30–2519,50)	264,70 (77,65–978,20)	**0,025**

Sürekli değişkenler ortanca (Q1-Q3),albümin ortalama±SS olarak sunulmuştur.
*Mann-Whitney U testi; + t testi; medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri; SS: Standart Sapma; n: hasta sayısı; HCO_3: bikarbonat; $PaCO_2$: parsiyel karbondioksit basıncı; PaO_2: parsiyel arteriyel oksijen basıncı; SO_2: oksijen satürasyonu; BUN: kan üre azotu; ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; ALP: alkalen fosfataz; GGT: gama glutamil transferaz; ESR: eritrosit sedimantasyon hızı.

Kan sayımında lenfosit ve trombosit PIİKS'te anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,001; p=0,001). Kan gazında HCO_3^- daha düşük seyretti (p=0,008). Kreatinin ve BUN PIİKS'te anlamlı olarak daha yüksek saptandı (her ikisi p<0,001). Albumin ve total protein daha düşük izlendi (her ikisi p<0,001). Karaciğer testlerinden ALT, AST, GGT, total bilirubin ve direkt bilirubin PIİKS'te daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,001; p=0,014; p=0,025; p=0,023; p=0,001). ESR, CRP, PCT ve ferritin PIİKS'te anlamlı olarak daha yüksek seyretti (p=0,018; p<0,001; p=0,001; p=0,025).

Tablo 4.30. Hastaların Komorbiditeleriniin Karşılaştırılması (PİİKS)

	PİİKS		
	Var (n=68)	**Yok (n=755)**	**P**
Komorbiditeler, *n (%)*			
Hipertansiyon	36 (52,9)	365 (48,3)	0,468
Kalp hastalıkları	26 (38,2)	316 (41,9)	0,562
Diabetes Mellitus	24 (35,3)	233 (30,9)	0,450
Pulmoner hastalıklar	13 (19,1)	239 (31,7)	**0,032**
Kronik Böbrek Hastalıkları	12 (17,6)	114 (15,1)	0,576
Serebrovasküler/Nörolojik	11 (16,2)	77 (10,2)	0,127
Solid malignite	9 (13,2)	105 (13,9)	0,878
Hematolojik malignite	16 (23,5)	91 (12,1)	**0,007**
Bağ doku hastalıkları	11 (16,2)	76 (10,1)	0,145
Karaciğer hastalıkları	4 (5,9)	44 (5,8)	1,000
Endokrin hastalıklar	7 (10,3)	124 (16,4)	0,186

Ki kare testi uygulanmıştır, n (%); n: hasta sayısı

Komorbidite yükü genel olarak benzerdi; pulmoner hastalıklar PIİKS'te daha düşük, hematolojik maligniteler daha yüksek saptandı (p=0,032; p=0,007).

Tablo 4.31. Hastaların Yatış Endikasyonları ve YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Gelişen Sorunların Karşılaştırılması (PİİKS)

	PİİKS		
	Var (n=68)	**Yok (n=755)**	**p**
YBÜ Yatış Sebebi, n (%)			
Tip 1 Solunum Yetmezliği	33 (48,5)	325 (43,1)	0,382
Tip 2 Solunum Yetmezliği	7 (10,3)	92 (12,2)	0,646
Sepsis/Septik Şok	20 (29,4)	135 (17,9)	**0,020**
İntoksikasyon	0 (0)	13 (1,7)	0,616
Postoperatif izlem	1 (1,5)	96 (12,7)	**0,006**
Nörolojik	20 (29,4)	58 (7,7)	**<0,001**
Post-arrest	4 (5,9)	20 (2,6)	**0,129**
Kardiyak	0 (0)	21 (2,8)	0,247
Metabolik	4 (5,9)	52 (6,9)	1,000
Gastrointestinal	4 (5,9)	39 (5,2)	0,774
Travma	0 (0)	4 (0,5)	1,000
Diğer	0 (0)	8 (1,1)	1,000
YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Sorun Gelişimi	46 (67,6)	100 (13,2)	**<0,001**
Yeni Gelişen Sorun, n (%)			
Solunum Yetmezliği (Yeni Gelişen)	5 (7,4)	15 (2)	**0,019**
Sepsis/Septik Şok (Yeni Gelişen)	21 (30,9)	40 (5,3)	**<0,001**
İntoksikasyon (Yeni Gelişen)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Postoperatif İzlem (Yeni Gelişen)	0 (0)	7 (0,9)	1,000
Nörolojik (Yeni Gelişen)	10 (14,7)	11 (1,5)	**<0,001**
Post-arrest (Yeni Gelişen)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Kardiyak (Yeni Gelişen)	6 (8,8)	21 (2,8)	**0,019**
Metabolik (Yeni Gelişen)	6 (8,8)	9 (1,2)	**<0,001**
Gastrointestinal (Yeni Gelişen)	3 (4,4)	3 (0,4)	**0,009**
Diğer (Yeni Gelişen)	0 (0)	4 (0,5)	1,000

Ki kare testi uygulanmıştır, n (%); n: hasta sayısı

İlk yatış nedenleri arasında nörolojik ve sepsis/septik şok PİİKS'te daha yüksek, postoperatif izlem daha düşük saptandı (sırasıyla p<0,001; p=0,020; p=0,006). YBÜ yatışı sırasında yeni sorun gelişimi PİİKS'te belirgin olarak daha yüksek saptandı (p<0,001). Yeni gelişen sorunlar içinde solunum yetmezliği (p=0,019), sepsis/septik şok (p<0,001), nörolojik (p<0,001), kardiyak (p=0,019), metabolik (p<0,001) ve gastrointestinal (p=0,009) nedenler PIİKS'te daha yüksek seyretti; postoperatif izlem ve "diğer"de fark izlenmedi, intoksikasyon ve post-arrest her iki grupta da görülmedi.

4.1.6.2. PİİKS Klinik Özelliklerinin ve Laboratuvar Bulgularının KKH-4 Grubu ile Karşılaştırılması

PİİKS tanımını karşılayan hastalar KKH-4 grubundaki diğer hastalarla karşılaştırıldı.

Tablo 4.32. PİİKS Grubu ile KKH-4 Grubu Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

	PİİKS		
	Var (n=68)	**Yok (n=94)**	**p**
Yaş *	66 (60-77,5)	70 (56-81)	0,489
Cinsiyet †			0,856
Erkek	41 (60,3)	58 (61,7)	
Kadın	27 (39,7)	36 (38,3)	
VKİ (kg/m2) *	24,7 (22-27,1)	26,2 (23,4-31,3)	**0,028**
APACHE II Skoru *	23,5 (16,5-29)	19 (15-25)	**0,013**
SOFA Skoru *	7 (4-11)	5 (3-9)	**0,028**
YBU Yatış Süresi *	24,5 (18,5-34)	24,5 (18-41)	0,889
Hastane Yatış Süresi *	44 (30-63)	40,50 (27-63)	0,454
YBU+Servis Yatış Süresi *	34 (21-55)	37 (23-57)	0,528
Yatış Yeri †			**0,004**
Servis	37 (54,4)	30 (31,9)	
Acil	31 (45,6)	64 (68,1)	
Yoğun bakım	0 (0)	0 (0)	
YBU Sonlanım †			**<0,001**
Taburcu	1 (1,5)	12 (12,8)	
Devir	24 (35,3)	49 (52,1)	
Eksitus	43 (63,2)	33 (35,1)	
Hastane Sonlanımı †			**<0,001**
Taburcu	18 (26,5)	49 (52,1)	
Eksitus	50 (73,5)	45 (47,9)	

*Mann-Whitney U testi, medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri; †Ki kare testi, n (%); n: Hasta sayısı

Yaş iki grupta benzerdi (p=0,489); VKİ ortancası PİİKS grubunda daha düşük saptandı (p=0,028). Ortanca APACHE II ve SOFA PİİKS'te anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,013 ve p=0,028). Başvuru yeri dağılımı farklıydı; PİİKS'te servis kabulü daha yüksek, acil kabulü daha düşük saptandı (p=0,004). Cinsiyet dağılımı benzerdi (p=0,856). YBÜ sonlanımında, eksitus daha yüksek saptandı (%63,2'ye karşı %35,1; p<0,001). Hastane sonlanımında da, eksitus daha yüksek seyretti (%73,5'e karşı %47,9; p<0,001).

Tablo 4.33. PİİKS Grubu ile KKH-4 Grubu Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	PİİKS		
Değişken	**Var (n=68)**	**Yok (n=94)**	**P**
MV Öyküsü *n (%)* †	59 (86,8)	80 (85,1)	0,765
MV Süresi *	19 (9-26,5)	16,5 (9-29)	0,904
IMV Öyküsü *n (%)* †	52 (76,5)	55 (58,5)	**0,017**
IMV Süresi *	15 (3-21)	5 (0-18)	**0,020**
NIMV Öyküsü *n (%)* †	22 (32,4)	48 (51,1)	**0,018**
NIMV Süresi *	0 (0-5)	2 (0-16)	**0,006**
Trakeostomi †	7 (10,3)	13 (13,8)	0,500
Yatış Boyunca Sepsis Öyküsü †	50 (73,5)	54 (57,4)	**0,035**
Yatışında Böbrek Hasarı Değerlendirmesi †			0,901
ABH	27 (39,7)	32 (34)	
KBH	8 (11,8)	13 (13,8)	
KBH üzerine ABH	4 (5,9)	6 (6,4)	
Normal	29 (42,6)	43 (45,7)	
İlk 24 Saatte Vazopressör İhtiyacı *n (%)* †	27 (39,7)	28 (29,8)	0,188
İlk 24 Saatte Renal Replasman Tedavi İhtiyacı *n (%)* †			0,450
Var (H/D)	5 (7,4)	3 (3,2)	
Var (SRRT)	2 (2,9)	2 (2,1)	
Yok	61 (89,7)	89 (94,7)	
Yatış Sürecinde Renal Replasman Tedavi İhtiyacı *n (%)* †	25 (36,8)	24 (25,5)	0,125

*Mann-Whitney U testi, medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri; †Ki kare testi, n (%); n: hasta sayısı

MV öyküsü ve ortanca MV süresi gruplar arasında farklılık göstermedi (p=0,765; p=0,904). Buna karşılık IMV öyküsü daha sık ve ortanca IMV süresİ daha uzun saptandı (p=0,017 ve p=0,020). NIMV öyküsü daha düşük, ortanca NIMV süresinin daha kısa izlendi (p=0,018 ve p=0,006). Sepsis daha yüksek saptandı (p=0,035).

Tablo 4.34. Hastaların Yatış Tetkiklerinin Karşılaştırılması

	PİİKS		
	Var (n=68)	**Yok (n=94)**	**P**
Hemoglobin (g/dL) *	9,75 (8,00–11,95)	11,15 (8,9-13)	**0,005**
Lökosit (×10³/µL) *	7,69 (4,50–14,07)	11,03 (8,11-15,44)	**0,002**
Nötrofil (×10³/µL) *	6,67 (3,13–13,06)	8,78 (6,21-12,95)	**0,014**
Lenfosit (×10³/µL) *	0,43 (0,22–0,86)	1,03 (0,68-1,56)	**0,001**
Platelet (×10³/µL) *	149500 (34500–226550)	213500 (141000-266000)	**0,001**
pH *	7,39 ± 0,08	7,39 ± 0,10	0,906
HCO_3 (mEq/L) *	35,30 (29,00–41,50)	40,40 (32,20-48,30)	**0,004**
$PaCO_2$ (mmHg) *	21,70 (18,15–25,60)	24,40 (20,00-29,30)	**0,010**
PaO_2 (mmHg) *	67,70 (59,40–80,15)	71,90 (62,70-82,40)	0,127
SO_2% *	92,80 (89,95–95,40)	94,00 (90,90-96,40)	0,116
Laktat (mmol/L) *	1,60 (1,00–2,00)	1,40 (0,90-2,20)	0,766
Kreatinin (mg/dL) *	1,32 (0,87–2,74)	1,30 (0,82-2,18)	0,557
BUN (mg/dL) *	37,06 (22,40–64,74)	34,66 (22,64-48,80)	0,280
Protein (g/dL) +	2,75 ± 0,53	2,98 ± 0,58	**0,012**
Albumin (g/dL) +	5,35 ± 0,81	5,74 ± 0,91	**0,005**
Fosfor (mg/dL) *	3,57 (2,67–5,03)	3,57 (2,74-4,68)	0,984
ALT (U/L) *	24,00 (13,00–46,00)	22,00 (11,00-47,00)	0,856
AST (U/L) *	33,00 (21,50–56,00)	27,50 (17,00-59,00)	0,581
ALP (U/L) *	88,00 (68,00–138,00)	83,50 (61,00-116,00)	0,224
GGT (U/L) *	56,00 (24,25–117,25)	40,50 (18,00-89,00)	0,109
Total bilirubin (mg/dL) *	0,92 (0,55–2,04)	0,68 (0,49-1,10)	**0,022**
Direk bilirubin (mg/dL) *	0,31 (0,16–0,72)	0,19 (0,12-0,35)	**0,005**
ESR (mm/saat) *	28,50 (8,50–54,00)	26,00 (7,00-41,00)	0,245
C-reaktif protein (mg/dL) *	121,50 (45,55–192,00)	98,41 (29,50-147,22)	**0,034**
Prokalsitonin (ng/mL) *	0,87 (0,18–5,49)	0,35 (0,11-3,13)	0,066
Ferritin (mg/dL) *	552,30 (292,30–2519,50)	419,00 (107,25-1454,50)	0,221

*Mann-Whitney U testi; medyan (Q1-Q3), Q1: 1. Çeyrek değeri, Q3: 3. Çeyrek değeri; + t testi ortalama±SS: Standart Sapma; n: hasta sayısı

Kan sayımında hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit değerleri PİİKS'te daha düşük saptandı (Hb p=0,005; lökosit p=0,023; nötrofil p=0,014; lenfosit p=0,001; trombosit p=0,001). Kan gazında pCO_2 ve HCO_3^- daha düşük saptandı (p=0,004 ve p=0,010). Kreatinin ve BUN farklılık göstermedi (p=0,557; p=0,280). Albumin ve total protein daha düşük saptandı (p=0,005 ve p=0,003). Karaciğer testlerinde total bilirubin ve direkt bilirubin daha yüksek saptandı (p=0,022 ve p=0,005). CRP daha yüksek saptandı (p=0,034).

Tablo 4.35. Hastaların Komorbiditeleriniin Karşılaştırılması (PİİKS – KKH-4 Grubunda)

	PİİKS		
	Var (n=68)	**Yok (n=94)**	**P**
Komorbiditeler, *n (%)*			
Hipertansiyon	36 (52,9)	42 (44,7)	0,299
Kalp hastalıkları	26 (38,2)	45 (47,9)	0,222
Diabetes Mellitus	24 (35,3)	30 (31,9)	0,653
Pulmoner hastalıklar	13 (19,1)	35 (37,2)	**0,013**
Kronik Böbrek Hastalıkları	12 (17,6)	18 (19,1)	0,808
Serebrovasküler/Nörolojik	11 (16,2)	21 (22,3)	0,331
Solid malignite	9 (13,2)	13 (13,8)	0,913
Hematolojik malignite	16 (23,5)	5 (5,3)	**0,001**
Bağ doku hastalıkları	11 (16,2)	9 (9,6)	0,207
Karaciğer hastalıkları	4 (5,9)	4 (4,3)	0,637
Endokrin hastalıklar	7 (10,3)	16 (17)	0,326

Ki kare testi uygulanmıştır, n (%); n: hasta sayısı

Komorbiditelerin çoğu benzer seyretti. Pulmoner hastalıklar PİİKS'te anlamlı olarak daha düşük, hematolojik maligniteler daha yüksek saptandı (p=0,013 ve p=0,001).

Tablo 4.36. Hastaların Yatış Endikasyonları ve YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Gelişen Sorunların Karşılaştırılması (PİİKS – KKH-4 Grubunda)

	PİİKS		
	Var (n=68)	**Yok (n=94)**	**p**
YBÜ Yatış Sebebi, n (%)			
Solunum Yetmezliği	37 (54,4)	60 (63,8)	0,227
Sepsis/Septik Şok	20 (29,4)	18 (19,1)	0,128
İntoksikasyon	0 (0)	0 (0)	-
Postoperatif izlem	1 (1,5)	5 (5,3)	0,402
Nörolojik	20 (29,4)	15 (16)	**0,040**
Post-arrest	4 (5,9)	8 (8,5)	0,528
Kardiyak	0 (0)	2 (2,1)	0,226
Metabolik	4 (5,9)	0 (0)	**0,017**
Gastrointestinal	4 (5,9)	4 (4,3)	0,721
Travma	0 (0)	1 (1,1)	1,000
Diğer	0 (0)	1 (1,1)	1,000
YBÜ Yatışı Sırasında Yeni Sorun Gelişimi	46 (67,6)	46 (48,9)	**0,018**
Yeni Gelişen Sorun, n (%)			
Solunum Yetmezliği (Yeni Gelişen)	5 (7,4)	10 (10,6)	0,476
Sepsis/Septik Şok (Yeni Gelişen)	21 (30,9)	25 (26,6)	0,550
İntoksikasyon (Yeni Gelişen)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Postoperatif İzlem (Yeni Gelişen)	0 (0)	2 (2,1)	0,510
Nörolojik (Yeni Gelişen)	10 (14,7)	5 (5,3)	0,042
Post-arrest (Yeni Gelişen)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Kardiyak (Yeni Gelişen)	6 (8,8)	6 (6,4)	0,558
Metabolik (Yeni Gelişen)	6 (8,8)	3 (3,2)	0,167
Gastrointestinal (Yeni Gelişen)	3 (4,4)	1 (1,1)	0,310
Diğer (Yeni Gelişen)	0 (0)	3 (3,2)	0,265

Ki kare testi uygulanmıştır, n (%); n: hasta sayısı

İlk yatış nedenleri arasında nörolojik nedenler PİİKS'te daha yüksek saptandı (p=0,040); diğer başlıklarda (solunum yetmezliği, sepsis/septik şok, postoperatif izlem, kardiyak, metabolik, gastrointestinal, travma ve diğer) anlamlı fark izlenmedi (tümü p>0,05). YBÜ yatışı sırasında yeni sorun gelişimi PİİKS'te daha yüksek saptandı (p=0,018). Yeni gelişen sorunlar içinde yalnızca nörolojik nedenler PİİKS'te daha yüksek seyretti (p=0,042).

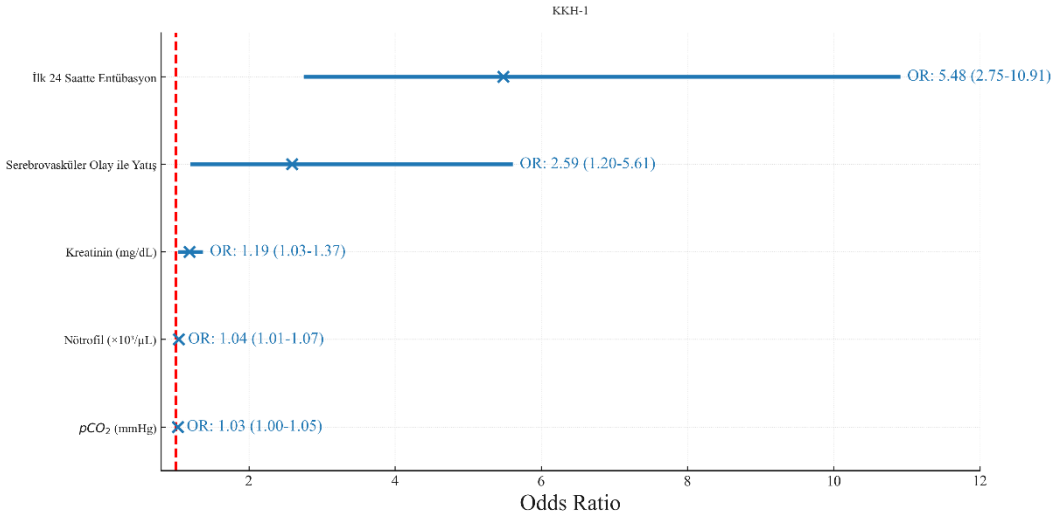
4.2. Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları

4.2.1. KKH-1 Grubu Analiz Sonuçları

Tablo 4.37. KKH-1 Çoklu Regresyon Analiz Sonuçları

	KKH-1		
Değişkenler	**OR**	**(%95 CI)**	**p**
İlk 24 saatte entübasyon	5,48	(2,75-10,91)	<0,001
Nötrofil (×10³/µL)	1,04	(1,01-1,07)	0,015
pCO_2 (mmHg)	1,03	(1,00-1,05)	0,033
Kreatinin (mg/dL)	1,19	(1,03-1,37)	0,019
Serebrovasküler olay ile yatış	2,59	(1,20-5,61)	0,016

Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre KKH-1 için bağımsız risk artışıyla ilişkili değişkenler; İlk 24 saatte entübasyon öyküsü (OR=5,48; CI 95% [2,75–10,91]; p <0,001), Nötrofil (×10³/µL) (OR=1,04; CI 95% [1,01–1,07]; p=0,015), Serebrovasküler Olay ile Yatış (OR=2,59; CI 95% [1,20–5,61]; p=0,016), Kreatinin (mg/dL) (OR=1,19; CI 95% [1,03–1,37]; p=0,019) ve pCO_2 (mmHg) (OR=1,03; CI 95% [1,00–1,05]; p=0,033) olarak tespit edildi.



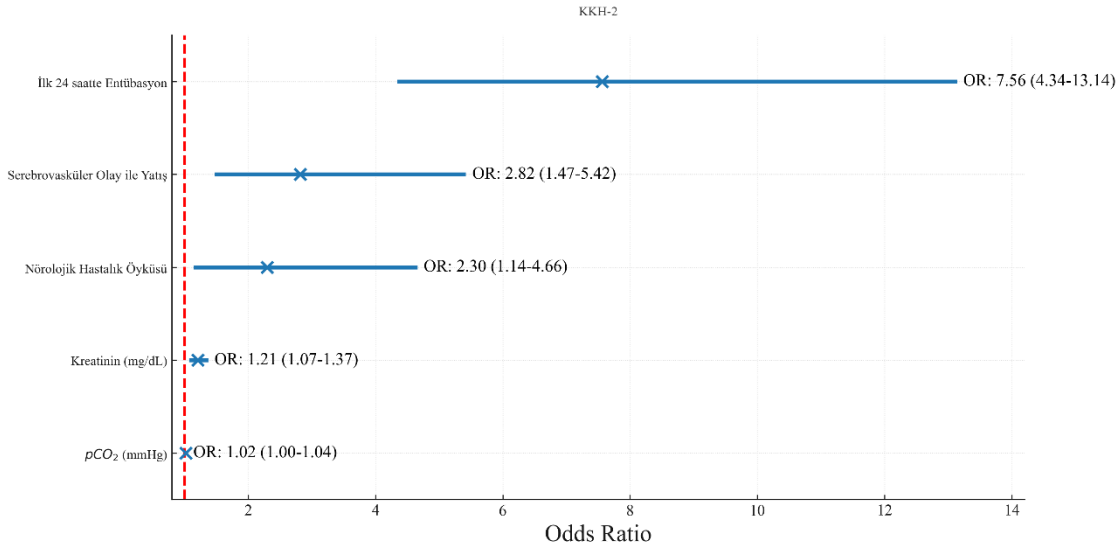
Şekil 4.5. KKH-1 Grubu Çoklu Regresyon Analiz Sonuçlarının Forest Pilot Grafiği ile İfadesi

4.2.2. KKH-2 Grubu Analiz Sonuçları

Tablo 4.38. KKH-2 Çoklu Regresyon Analiz Sonuçları

	KKH-2		
Değişkenler	**OR**	**(%95 CI)**	**p**
İlk 24 saatte entübasyon	7,56	(4,34-13,14)	<0,001
Serebrovasküler olay ile yatış	2,82	(1,47-5,42)	0,002
Nörolojik hastalık öyküsü	2,30	(1,14-4,66)	0,020
Kreatinin (mg/dL)	1,21	(1,07-1,37)	0,003
pCO_2 (mmHg)	1,02	(1,00-1,04)	0,020

Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre KKH-2 için bağımsız risk artışıyla ilişkili değişkenler; İlk 24 saatte entübasyon (OR=7,56; CI 95% [4,34–13,14]; p <0,001), Serebrovasküler olay ile yatış öyküsü (OR=2,82; CI 95% [1,47–5,42]; p=0,002), Kreatinin (mg/dL) (OR=1,21; CI 95% [1,07–1,37]; p=0,003), Nörolojik hastalık öyküsü (OR=2,30; CI 95% [1,14–4,66]; p=0,020) ve pCO_2 (mmHg) (OR=1,02; CI 95% [1,00–1,04]; p=0,020) idi.



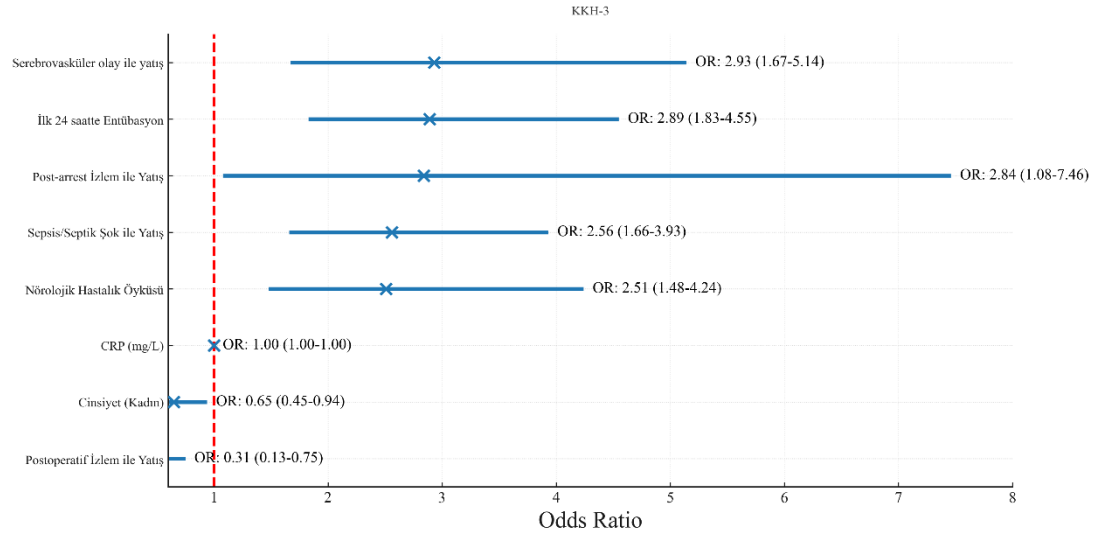
Şekil 4.6. KKH-2 Grubu Çoklu Regresyon Analiz Sonuçlarının Forest Pilot Grafiği ile İfadesi

4.2.3. KKH-3 Grubu Analiz Sonuçları

Tablo 4.39. KKH-3 Çoklu Regresyon Analiz Sonuçları

	KKH-3		
Değişkenler	**OR**	**(%95 CI)**	**p**
Serebrovasküler olay ile yatış	2,93	(1,67-5,14)	<0,001
İlk 24 saatte entübasyon	2,89	(1,83-4,55)	<0,001
Post-arrest izlem ile yatış	2,84	(1,08-7,46)	0,034
Sepsis/Septik Şok ile yatış	2,56	(1,66-3,93)	<0,001
Nörolojik hastalık öyküsü	2,51	(1,48-4,24)	<0,001
CRP (mg/L)	1,00	(1,00-1,00)	0,002
Cinsiyet (Kadın)	0,65	(0,45-0,94)	0,023
Postoperatif izlem ile yatış	0,31	(0,13-0,75)	0,009

Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre KKH3 için bağımsız risk artışıyla ilişkili değişkenler; İlk 24 saatte entübasyon (OR=2,89; CI 95% [1,83–4,55]; p <0,001), Sepsis/Septik şok ile Yatış (OR=2,56; CI 95% [1,66–3,93]; p <0,001), Nörolojik hastalık öyküsü (OR=2,93; CI 95% [1,67–5,14]; p <0,001), Serebrovasküler olay ile yatış (OR=2,51; CI 95% [1,48–4,24]; p <0,001), CRP (mg/L) (OR=1,00; CI 95% [1,00–1,00]; p=0,002) ve Post-arrest izlem ile yatış (OR=2,84; CI 95% [1,08–7,46]; p=0,034) idi. Postoperatif izlem ile yatış (OR=0,31; CI 95% [0,13–0,75]; p=0,009) ve Cinsiyet (Kadın) (OR=0,65; CI 95% [0,45–0,94]; p=0,023) riskte azalma ile ilişkiliydi.



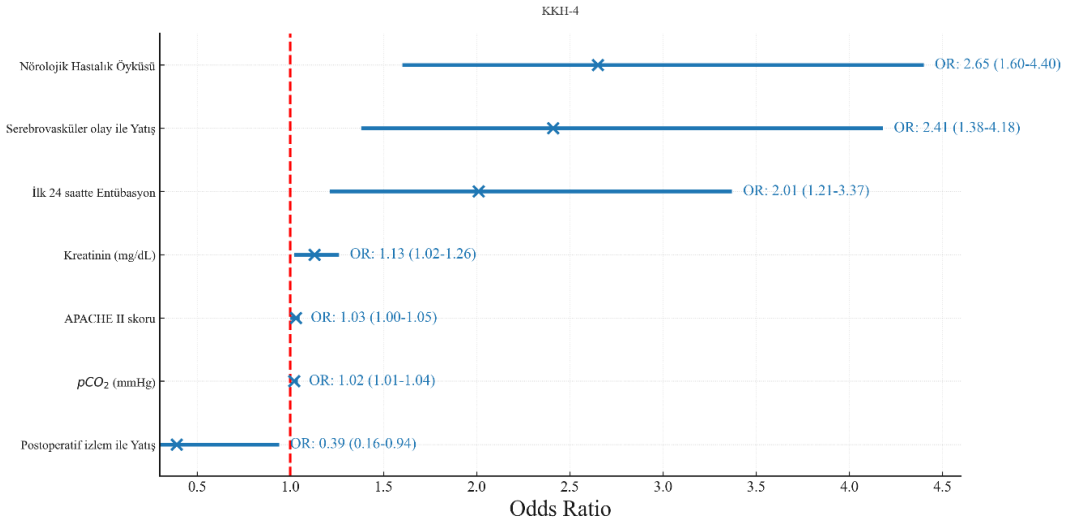
Şekil 4.7. KKH-3 Grubu Çoklu Regresyon Analiz Sonuçlarının Forest Pilot Grafiği ile İfadesi

4.2.4. KKH-4 Grubu Analiz Sonuçları

Tablo 4.40. KKH-4 Çoklu Regresyon Analiz Sonuçları

	KKH-4		
Değişkenler	**OR**	**(%95 CI)**	**p**
Nörolojik hastalık öyküsü	2,65	(1,60-4,40)	<0,001
Serebrovasküler olay ile yatış	2,41	(1,38-4,18)	0,002
İlk 24 saatte entübasyon	2,01	(1,21-3,37)	0,007
Kreatinin (mg/dL)	1,13	(1,02-1,26)	0,021
APACHE II skoru	1,03	(1,00-1,05)	0,043
pCO_2 (mmHg)	1,02	(1,01-1,04)	0,005
Postoperatif izlem ile yatış	0,39	(0,16-0,94)	0,036

Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre KKH-4 için bağımsız risk artışıyla ilişkili değişkenler; Nörolojik hastalık öyküsü (OR=2,65; CI 95% [1,60–4,40]; p <0,001), Serebrovasküler olay ile yatış (OR=2,41; CI 95% [1,38–4,18]; p=0,002), pCO_2 (mmHg) (OR=1,02; CI 95% [1,01–1,04]; p=0,005), İlk 24 saatte entübasyon (OR=2,01; CI 95% [1,21–3,37]; p=0,007), Kreatinin (mg/dL) (OR=1,13; CI 95% [1,02–1,26]; p=0,021) ve APACHE II skoru (OR=1,03; CI 95% [1,00–1,05]; p=0,043) idi. Postoperatif izlem (OR=0,39; CI 95% [0,16–0,94]; p=0,036) riskte azalma ile ilişkili bulundu.



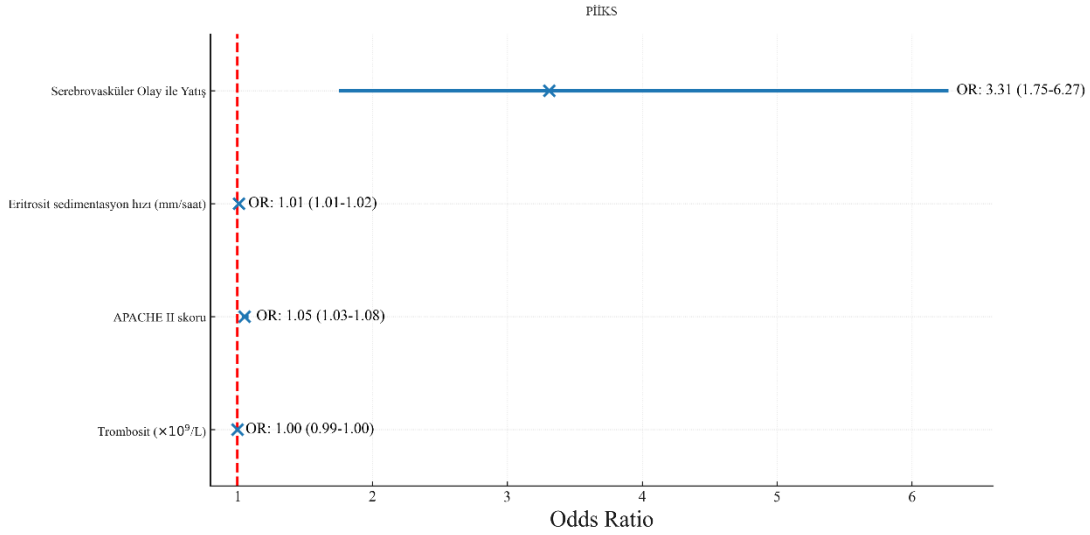
Şekil 4.8. KKH-4 Grubu Çoklu Regresyon Analiz Sonuçlarının Forest Pilot Grafiği ile İfadesi

4.2.5. PİİKS Grubu Analiz Sonuçları (Tüm Hasta Grubu)

Tablo 4.41. PİİKS Çoklu Regresyon Analiz Sonuçları

	PİİKS		
Değişkenler	**OR**	**(%95 CI)**	**p**
Serebrovasküler olay ile yatış	3,31	(1,75-6,27)	<0,001
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	1,01	(1,01-1,02)	0,002
APACHE II skoru	1,05	(1,03-1,08)	<0,001
Trombosit (×10⁹/L)	1,00	(0,99-1,00)	0,022

Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre PİİKS için bağımsız risk artışıyla ilişkili değişkenler; APACHE II skoru (OR=1,05; CI 95% [1,03–1,08]; p <0,001), Serebrovasküler olay ile yatış (OR=3,31; CI 95% [1,75–6,27]; p <0,001) ve Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat) (OR=1,01; CI 95% [1,01–1,02]; p=0,002); Trombositopeni (×10⁹/L) (OR=1,00; CI 95% [0,99–1,00]; p=0,022) idi.



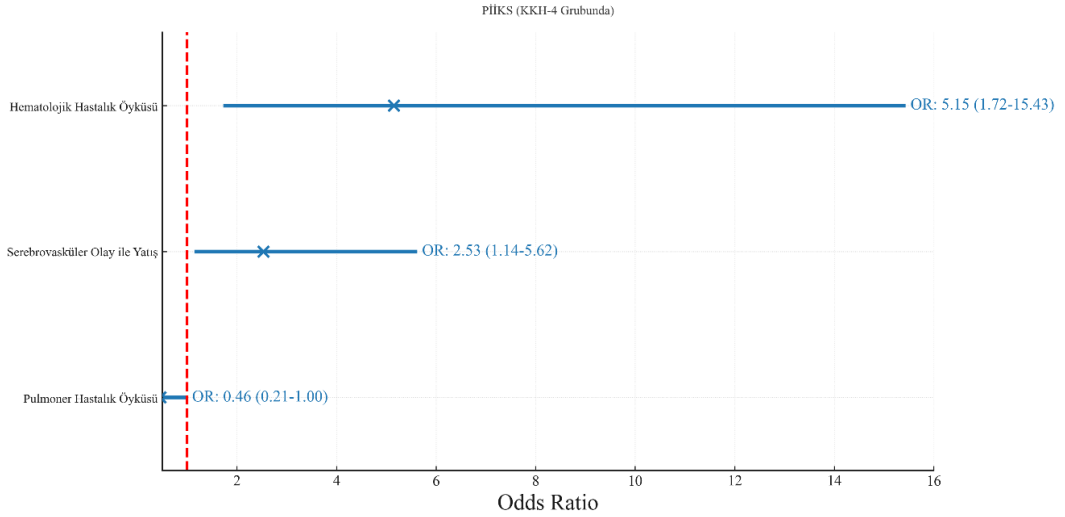
Şekil 4.9. PİİKS Grubu Çoklu Regresyon Analiz Sonuçlarının Forest Pilot Grafiği ile İfadesi

4.2.6. PİİKS Grubu Analiz Sonuçları (KKH-4 Grubunda)

Tablo 4.42. PİİKS Çoklu Regresyon Analiz Sonuçları (KKH-4 Grubunda)

PİİKS (KKH-4 Grubunda)			
Değişkenler	**OR**	**(%95 CI)**	**p**
Nörolojik hastalık öyküsü	5,15	[1,72–15,43]	0,003
Hematolojik hastalık öyküsü	2,53	[1,14–5,62]	0,023
Pulmoner hastalık öyküsü	0,46	[0,21–1,00]	0,049

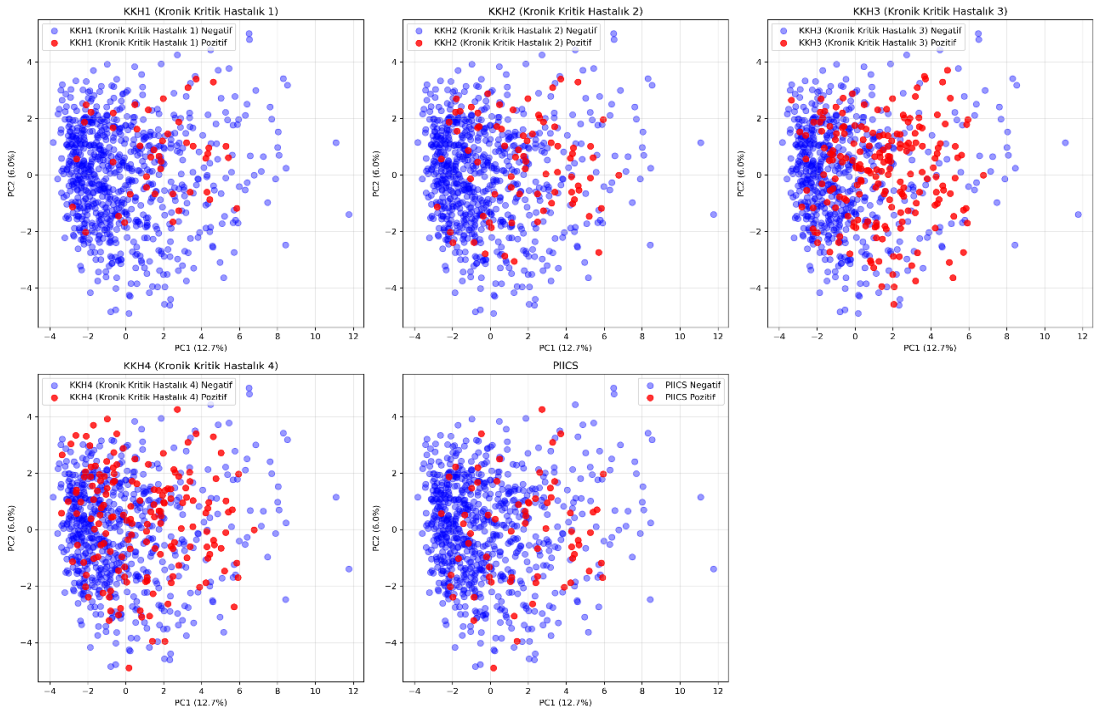
Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre PIICS için bağımsız risk artışıyla ilişkili değişkenler; Hematolojik hastalık öyküsü (OR=5,15; CI 95% [1,72-15,43]; p=0,003) ve Serebrovasküler Olay ile Yatış (OR=2,53; CI 95% [1,14-5,62]; p=0,023) idi. Buna karşılık Pulmoner hastalık öyküsü (OR=0,46; CI 95% [0,21-1,00]; p=0,049) riskte azalma ile ilişkili bulundu.



Şekil 4.10. PİİKS Grubu Çoklu Regresyon Analiz Sonuçlarının Forest Pilot Grafiği ile İfadesi (KKH-4 Grubunda)

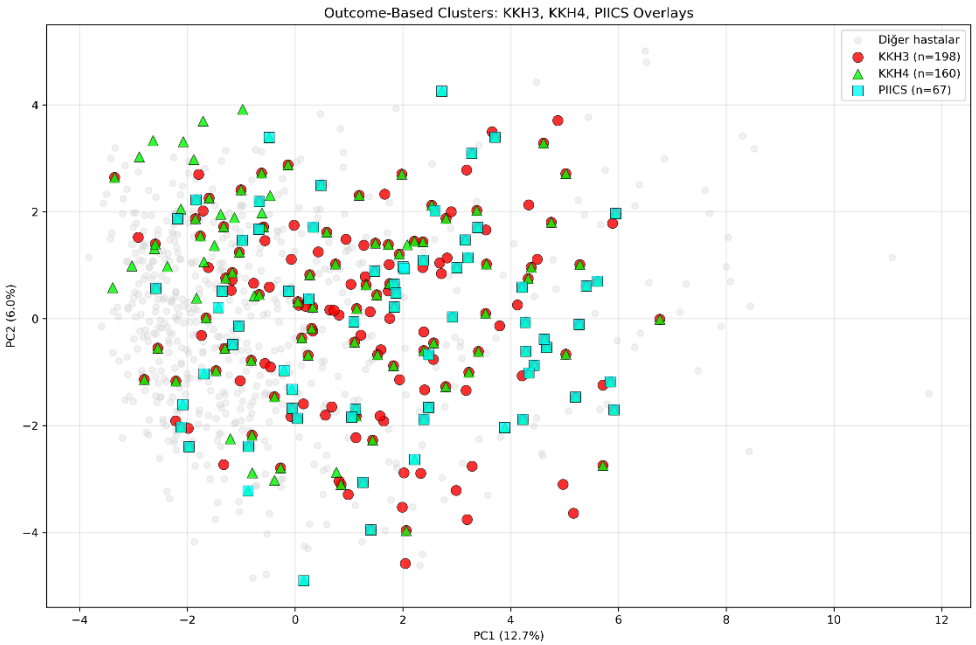
4.3. Temel Bileşenler Analizi (PCA)

Standartlaştırılmış klinik/laboratuvar değişkenlerine Temel Bileşenler Analizi uygulanmış, hastalar PC1–PC2 düzlemine projekte edildi (PC1 %12,7; PC2 %6,0). İki bileşen toplam varyansın %18,7'sini açıklamaktadır.



Şekil 4.11. Temel Bileşenler Analizi-1

Bu projeksiyon KKH-1, KKH-2, KKH-3, KKH-4 ve PIICS durumuna göre renklendirilmiştir (kırmızı=pozitif, mavi=negatif).

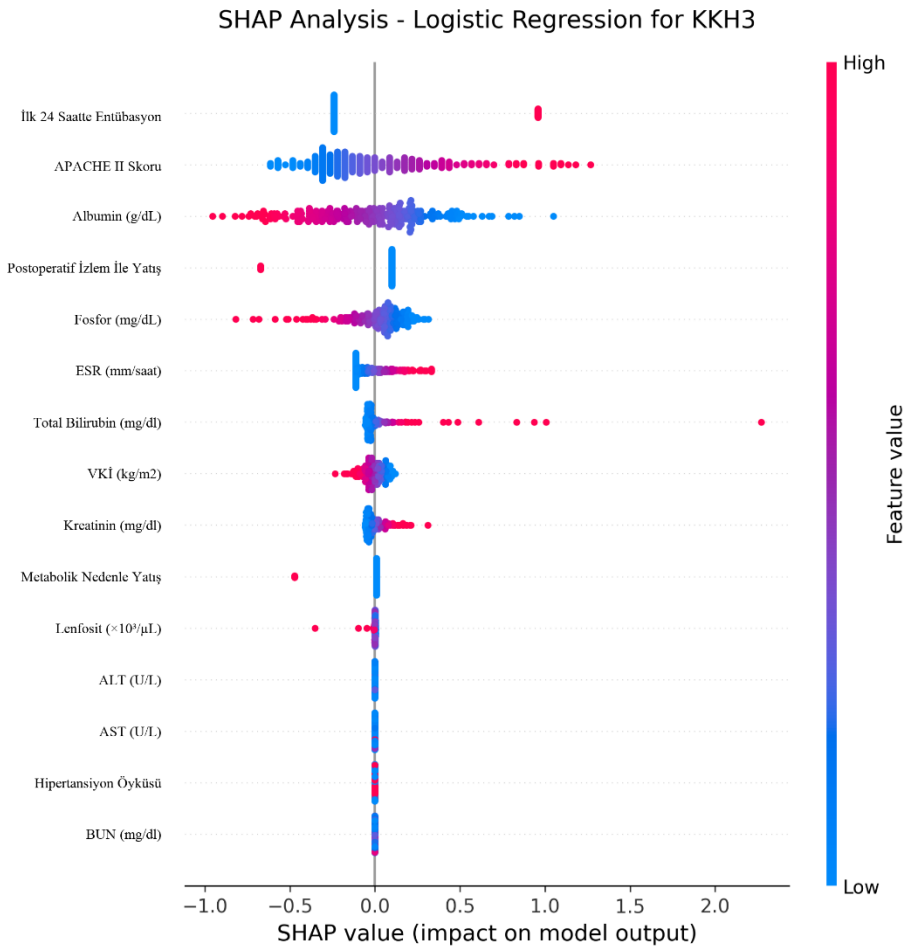


Şekil 4.12. Temel Bileşenler Analizi-2

Aynı projeksiyonda KKH3 (n=198), KKH4 (n=160) ve PIICS (n=67) olguları işaretlendi. Üç grubun da noktaları genel hasta bulutu ile geniş ölçüde örtüştü; belirgin, keskin kümelenme/ayrışma izlenmedi.

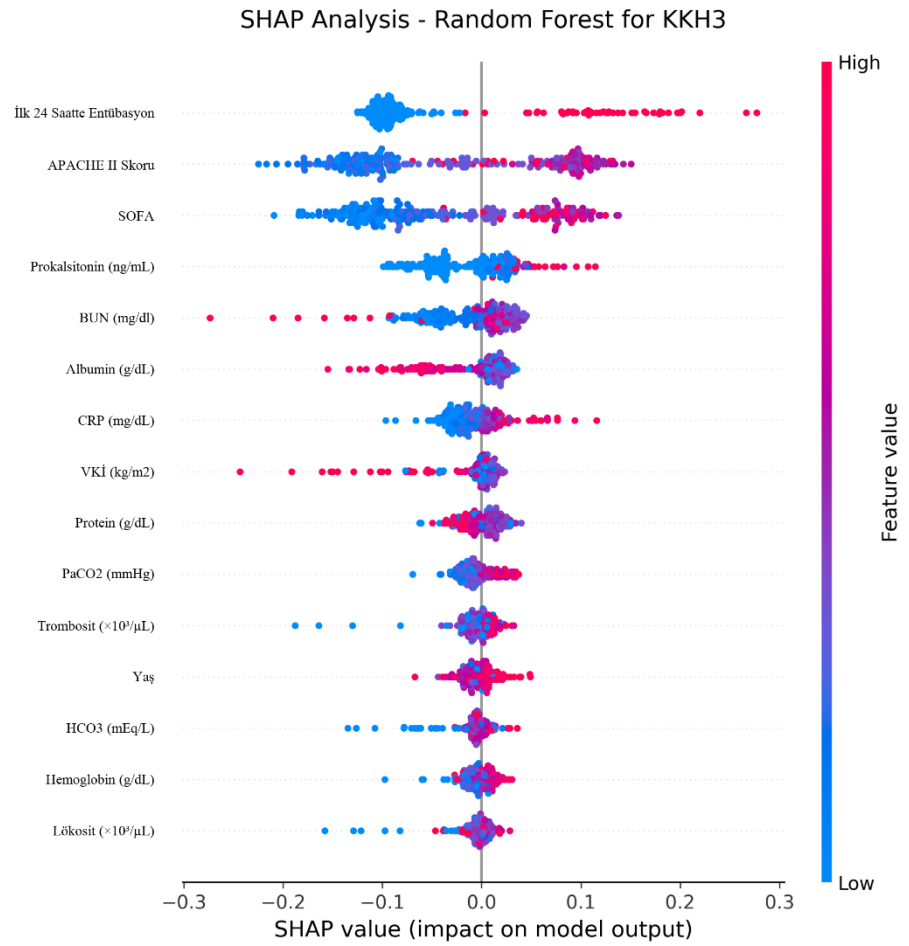
4.4. Makine Öğrenmesi

4.4.1. KKH3 Grubu Analizleri



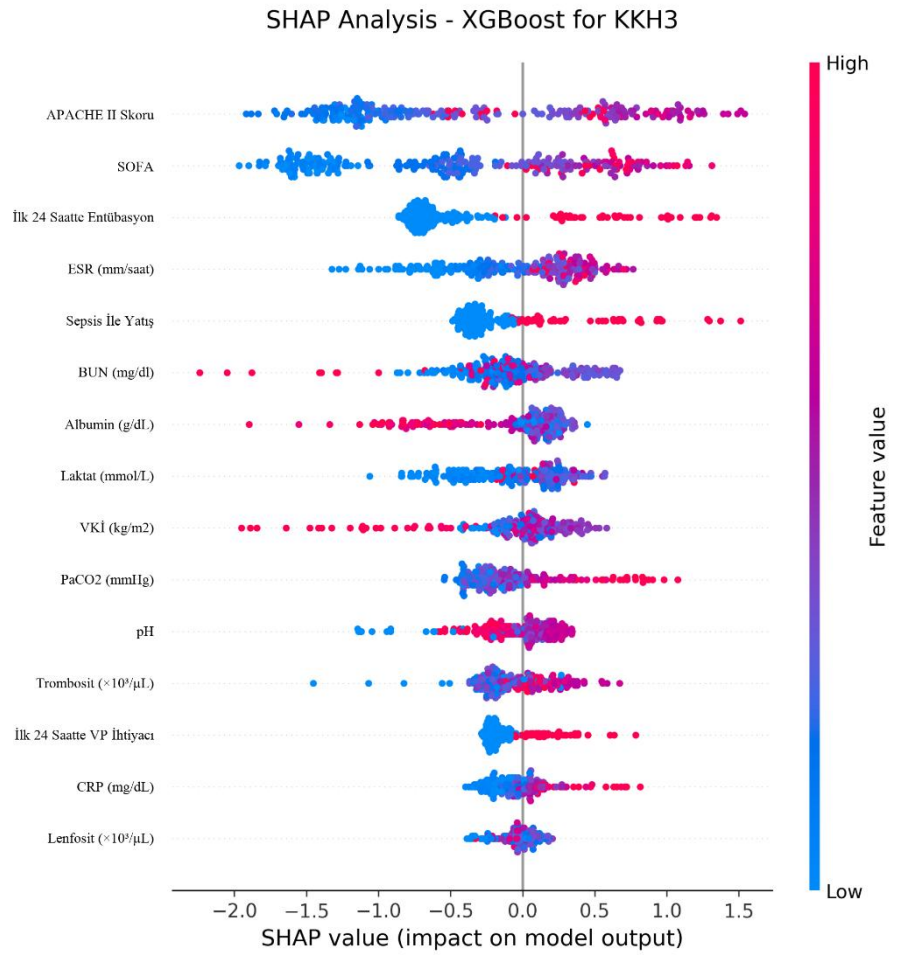
Şekil 4.13. KKH-3 Grubu Analizleri – Lojistik Regresyon

Grafikte en güçlü ve sık sinyal ilk 24 saatte entübasyon ve APACHE II skorundan izlendi. Albumin düşüklüğü de yaygın ve yönü tutarlı bir risk sinyali üretti. Fosfor ve ESR yüksekliği ile total bilirubin ve kreatinin artışı orta-güçte ve sık tekrarlanan pozitif sinyaller verdi. VKİ'nin etkisi sınırlı iken, lenfosit düşüklüğü ve ALT/AST artışları daha dar yayılım ve daha seyrek yığılma ile zayıf/heterojen sinyal oluşturdu.



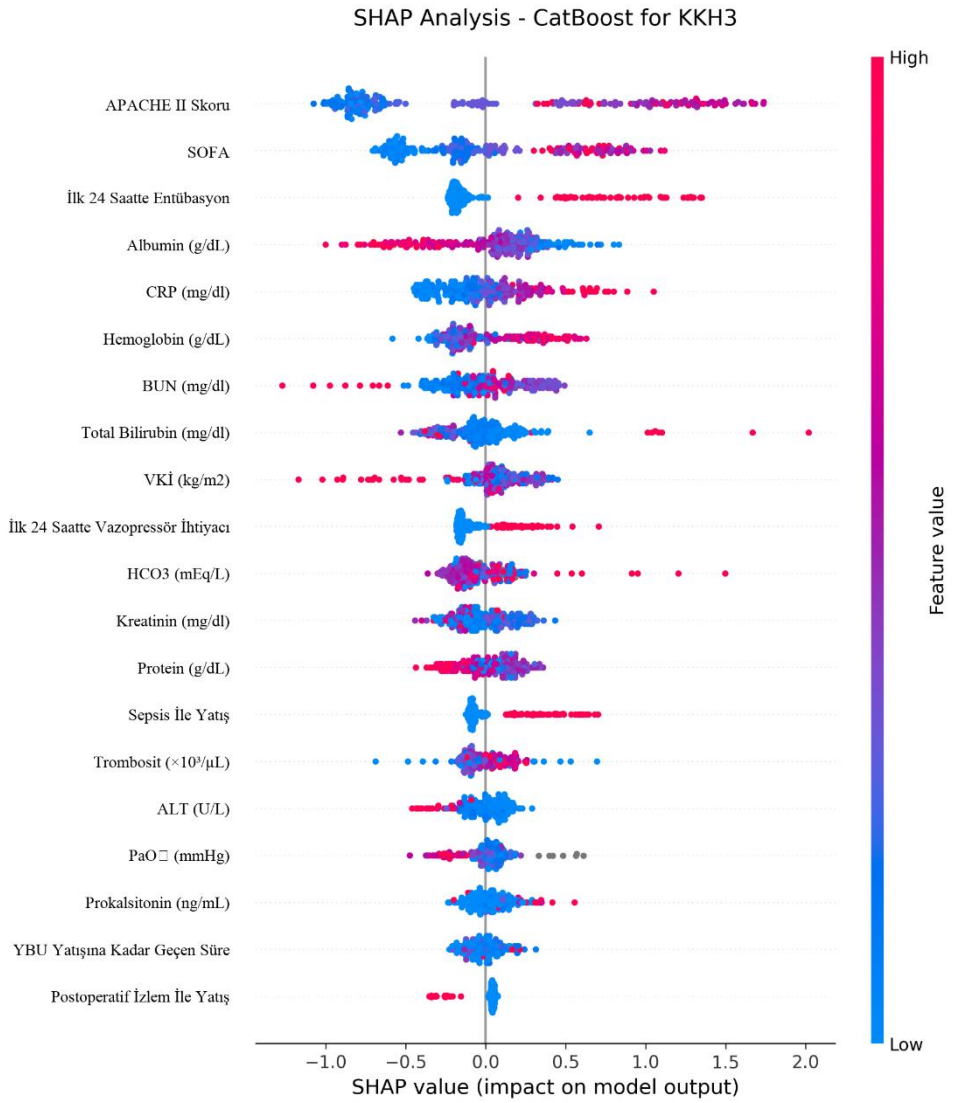
Şekil 4.14. KKH-3 Grubu Analizleri – Random Forest

İlk 24 saatte entübasyon, APACHE II ve SOFA sağa doğru belirgin yayılım ve yoğun yığılma ile en kuvvetli sinyali verdi. Prokalsitonin ve CRP yüksekliği ile BUN artışı orta-güçte ve sık tekrarlanan risk sinyalleriydi; Albumin/total protein düşüklüğü de yönü tutarlı şekilde riski artırdı. $PaCO_2$, Ph, HCO_3, trombosit/hemoglobin düşüklüğü ve yaş için sinyal mevcut olmakla birlikte daha dar ve heterojen dağılım gösterdi.



Şekil 4.15. KKH-3 Grubu Analizleri – XGBoost

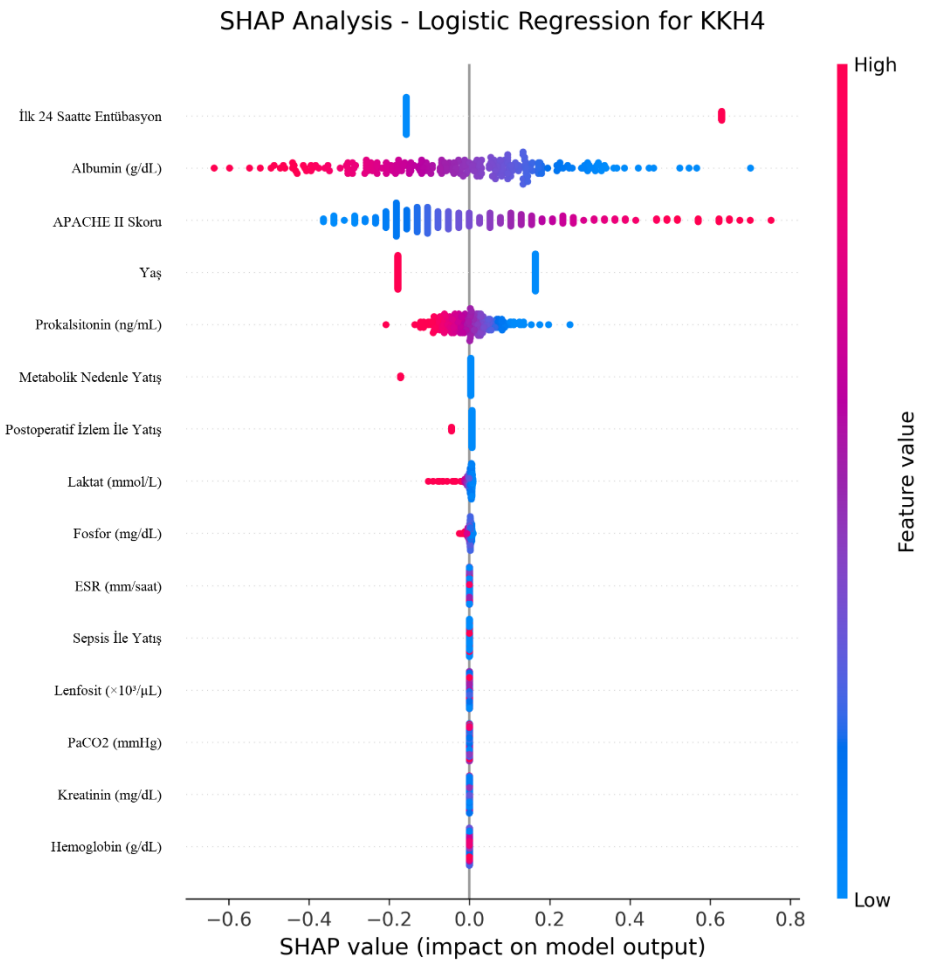
En güçlü ve sık sinyaller, APACHE II, SOFA ve ilk 24 saatte entübasyon değişkenlerinde izlendi. ESR/CRP yüksekliği, BUN/kreatinin artışı ve laktat yüksekliği orta-güçte ve tekrarlı risk sinyalleri üretti. Albumin düşüklüğü yaygın biçimde sağa kaydı. pH düşüklüğü, trombosit/lenfosit düşüklüğü, $PaCO_2$ ve VKI gibi değişkenlerse daha dar yayılım ve görece seyrek yığılmayla zayıf/heterojen etki gösterdi.



Şekil 4.16. KKH-3 Grubu Analizleri – CatBoost

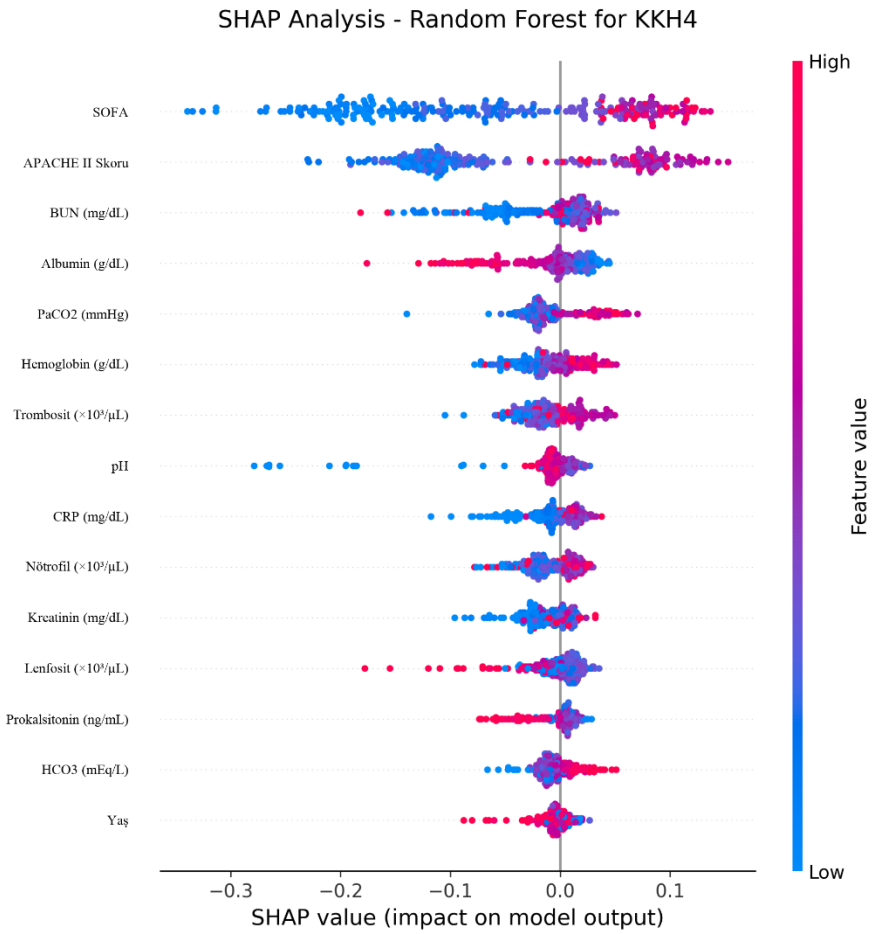
APACHE II ve SOFA değişkenleri, geniş yayılım ve yüksek nokta yoğunluğu ile güçlü ve tekrarlı sinyal göstererek KKH-3 riskini artırdığı görüldü. İlk 24 saatte entübasyon kuvvetli sinyal gösterdi. CRP ve BUN yüksekliği ile kreatinin artışı ve HCO_3 düşüklüğü orta-güçte, düzenli pozitif sinyaller üretti. Albumin/protein düşüklüğü sık görülen ve yönü tutarlı bir risk sinyaliydi. Trombosit ve hemoglobin düşüklüğü ile PaO_2 değişiklikleri ise daha sınırlı ve genişliği dar sinyaller verdi.

4.4.2. KKH-4 Grubu Analizleri



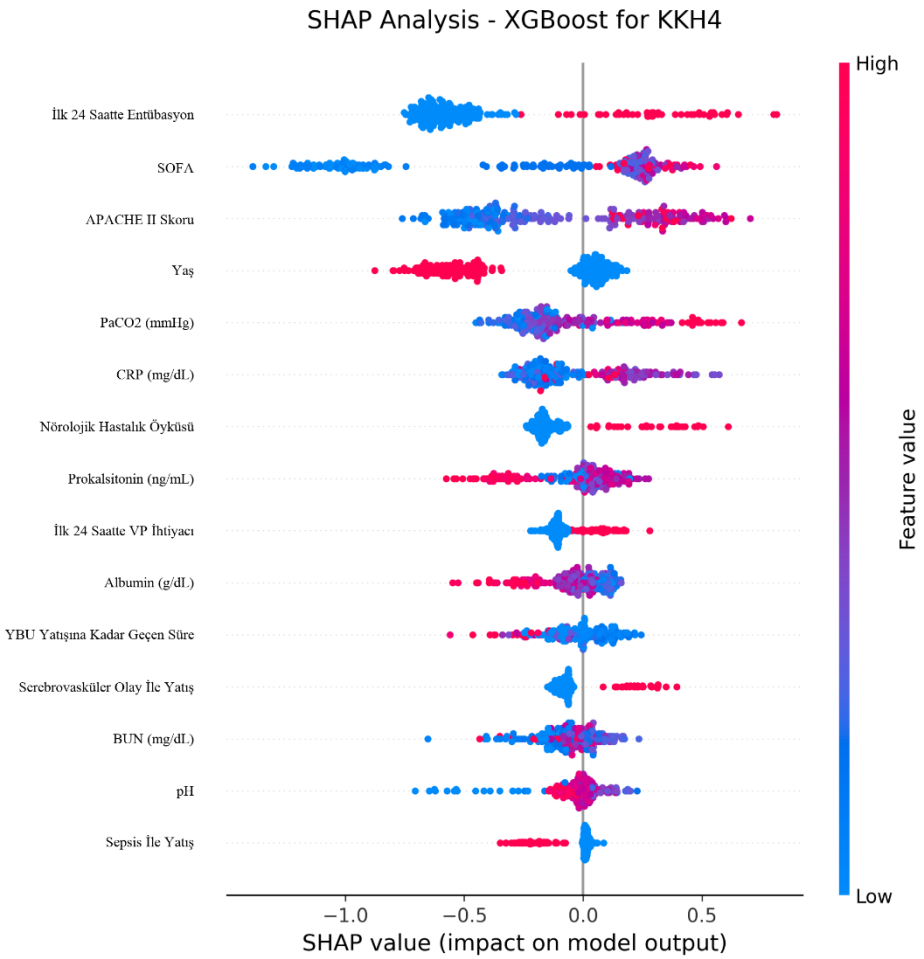
Şekil 4.17. KKH-4 Grubu Analizleri – Lojistik Regresyon

İlk 24 saatte entübasyon ve APACHE II sağa geniş yayılım ve düzenli yığılma ile KKH-4 grubu için en kuvvetli değişkenler olarak görüldü. Albumin düşüklüğü yaygın ve yönü tutarlı risk sinyali oluşturdu. Yaş, prokalsitonin ve laktat yüksekliği ile fosfor/ESR artışı orta düzeyde, tekrarlı pozitif sinyaller verdi; $PaCO_2$/kreatinin artışı ve lenfosit düşüklüğü de riski artırma yönünde fakat daha dar/heterojen etki gösterdi. Sepsis ve serebrovasküler olay ile yatışın sinyali pozitif olmakla birlikte daha sınırlıydı; postoperatif/metabolik neden değişkenlerinin etkisi zayıf ve değişkendi.



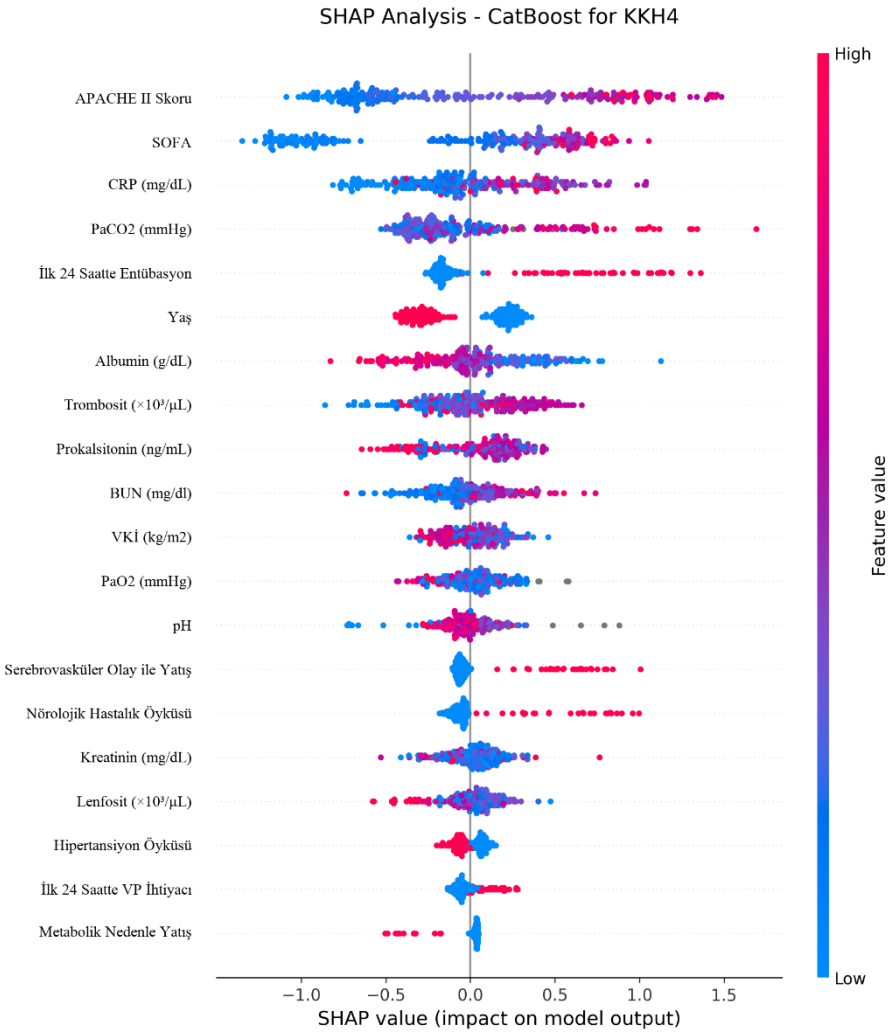
Şekil 4.18. KKH-4 Grubu Analizleri- Random Forest

SOFA ve APACHE II yüksek nokta sıklığıyla baskın risk sinyali verdi. BUN (ve kısmen kreatinin) artışı, albumin düşüklüğü, $PaCO_2$ ve CRP orta-güçte ve sık tekrarlanan sinyaller üretirken; pH/HCO_3 düşüklüğü ile lenfosit/hemoglobin/trombosit düşüklüğü yaygın ama görece daha dar/heterojen bir dağılım sergiledi. Prokalsitonin ve yaş için sinyal vardı ancak göreli büyüklük ve sıklık daha sınırlıydı.



Şekil 4.19. KKH-4 Grubu Analizleri – XGBoost

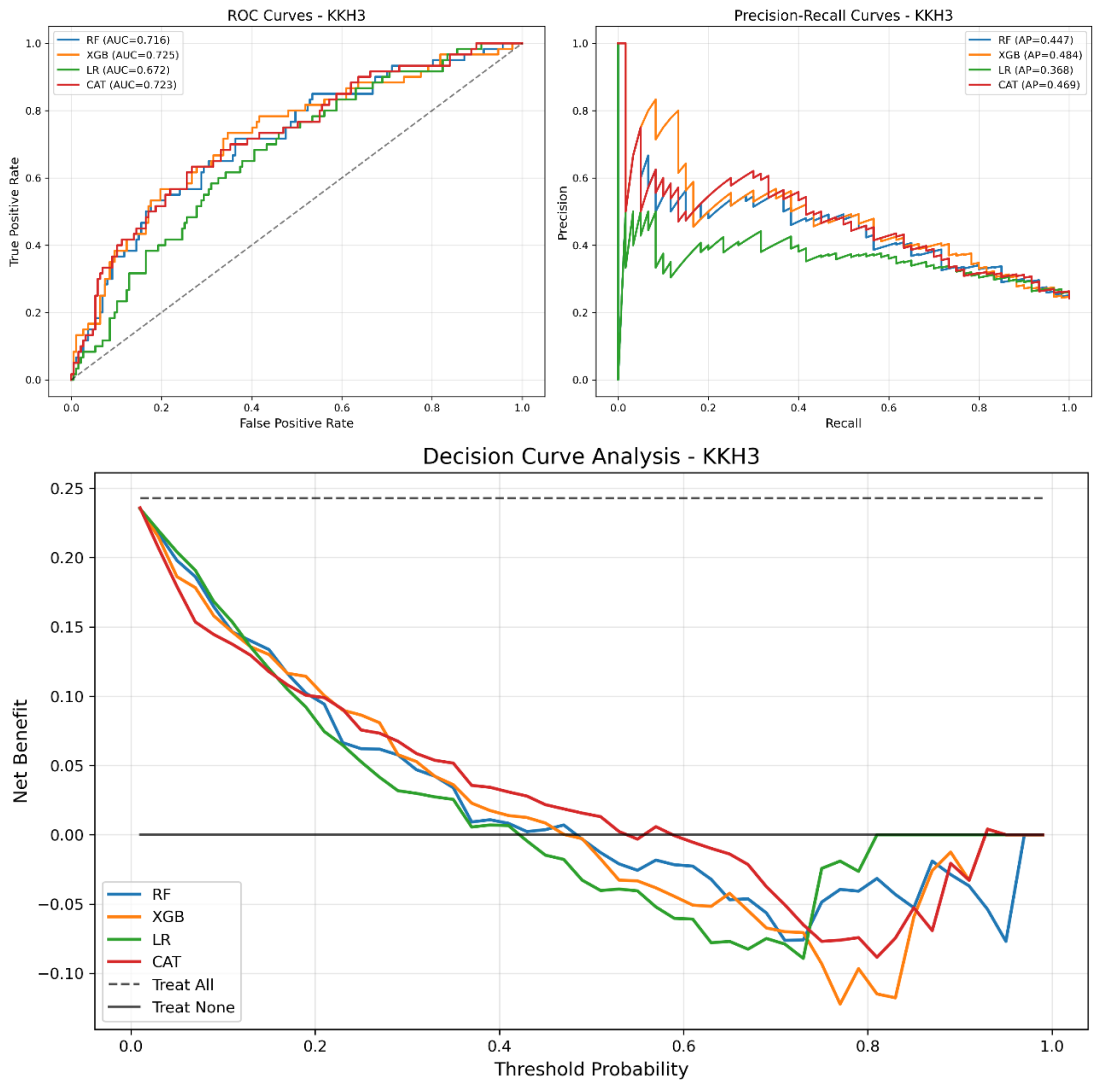
En güçlü ve sık sinyaller ilk 24 saatte entübasyon, SOFA ve APACHE II skorlarından geldi; bu değişkenler sağa geniş yayılım ve yoğun yığılma ile KKH-4 olasılığını yükseltti. Yaş, $PaCO_2$ ve CRP/prokalsitonin yüksekliği ile vazopressör ihtiyacı orta-güçte ve tekrarlı pozitif sinyal üretti. Albumin düşüklüğü sık ve yönü tutarlı bir risk göstergesiydi; BUN yüksekliği, pH düşüklüğü, Serebrovasküler olay/sepsis ile yatış, nörolojik öykü ve YBÜ'ye yatışa kadar geçen sürenin sinyalleri mevcut ancak daha sınırlı ve heterojendi.



Şekil 4.20. KKH-4 Grubu Analizleri – CatBoost

APACHE II ve SOFA en güçlü ve en sık sinyalleri verdi. CRP ve $PaCO_2$ yüksekliği ile ilk 24 saatte entübasyon, yaş ve prokalsitonin orta-güçte ve tekrarlı risk sinyalleri üretti. BUN/kreatinin artışı ve albumin düşüklüğü yönü tutarlı biçimde sağa kaydı; trombosit/lenfosit düşüklüğü ve pH düşüklüğü yaygın ama daha dar/heterojen sinyallerdi. PaO_2 düşüklüğü, vazopressör ihtiyacı, nörolojik hastalık öyküsü/SVO ve metabolik nedenin etkileri pozitif fakat daha sınırlı büyüklük ve sıklıkta seyretti.

4.5. Model Performans Değerlendirmeleri

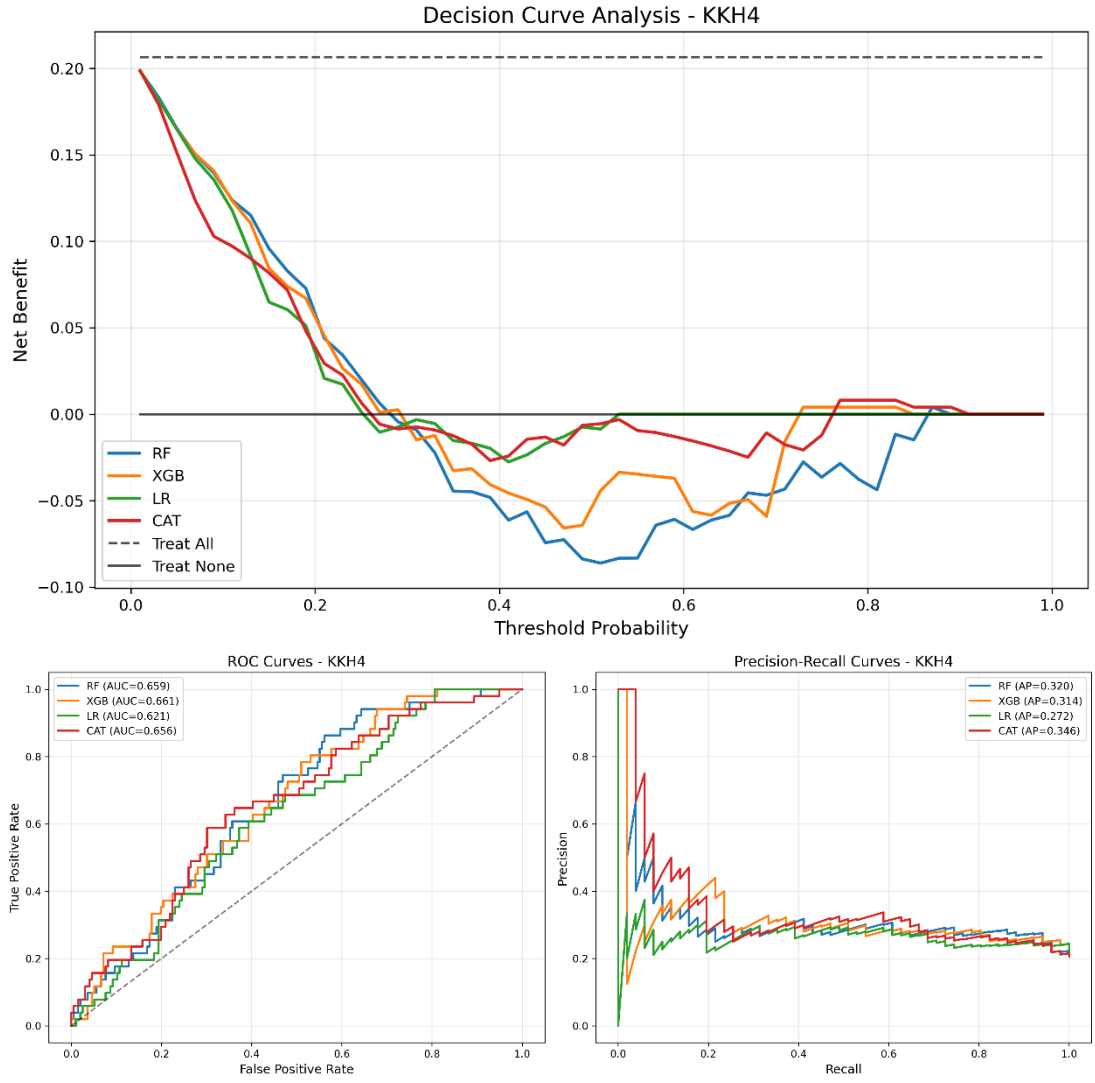


Şekil 4.21. Model Performans Değerlendirmeleri- KKH3

KKH-3 veri seti için yapılan sınıflandırma karşılaştırmasında CatBoost en iyi performansı sergiledi (AUC = 0.728; AP = 0.498), bunu XGBoost (AUC = 0.725; AP = 0.484) ve Random Forest (AUC = 0.716; AP = 0.477) izledi; lojistik regresyon ise daha düşük performans gösterdi (AUC = 0.671; AP = 0.368).

CatBoost ve XGBoost modelleri, olay ayırt edebilme ve pozitif sınıf tespitinde üstünlük gösterdiği için klinik risk sınıflandırmasında tercih edilebilir. Precision-Recall sonuçları, özellikle düşük prevalanslı olayların tespitinde CatBoost'in daha güvenilir pozitif tahminler ürettiğini desteklemektedir.

Decision Curve Analysis ile KKH3 kohortunda geliştirilen modellerin klinik faydası değerlendirildi. CatBoost ve Random Forest düşük ve orta eşik olasılıklarında en yüksek net faydayı sağlarken XGBoost benzer fakat hafifçe daha düşük bir profil, lojistik regresyon ise genel olarak daha düşük bir net fayda gösterdiği görüldü. Bu bulgular, düşük eşikli karar senaryolarında CatBoost veya Random Forest'in erken tespit ve müdahale açısından daha avantajlı olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.22. Model Performans Değerlendirmeleri- KKH4

KKH-4 kohortunda karşılaştırmalı sınıflandırma analizlerinde XGBoost ve Random Forest en yüksek AUC değerlerini sırasıyla 0.661 ve 0.659 ile elde edildi; CatBoost AUC = 0.656, lojistik regresyon AUC = 0.621 olarak bulundu. Precision-

Recall analizlerinde CatBoost en yüksek ortalama duyarlılık-değer (AP = 0.346) sundu.

Ağaç tabanlı modeller lojistik regresyona göre genel olarak daha iyi performans gösterdi.

Decision Curve Analysis KKH4 kohortunda CatBoost, Random Forest ve XGBoost'un lojistik regresyona göre daha yüksek net fayda sağladığını gösterdi; CatBoost özellikle düşük ve orta eşik aralıklarında klinik fayda açısından öne çıktı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesine yatışı yapılan hastalarda literatürde sıklıkla kullanılan 4 farklı KKH tanımlamasına göre kronik kritik hastalık (KKH) ve PİİKS prevalanslar sırasıyla şöyle saptandı: KKH-1 %5,47 (n=45), KKH-2 %9,36 (n=77), KKH-3 %24,18 (n=199), KKH-4 %19,68 (n=162) ve PİİKS %8,26 (n=68). Çalışmamız, literatürde dört farklı tanımın prevalansını prospektif olarak değerlendiren ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Aynı zamanda PİİKS prevalansını dahili bir yoğun bakımda prospektif olarak değerlendiren ilk çalışmadır. Çok değişkenli analizlerde ve makine öğrenmesi analizlerinde KKH-3, KKH-4 ve PİİKS için öne çıkan parametreler APACHE II skoru, SOFA, ilk 24 saatte entübasyon, nörolojik hastalık varlığı, hipoalbuminemi, CRP, prokalsitonin, BUN, kreatinin, pCO2, laktat yüksekliği olarak izlendi. KKH ile ilgili çalışmalara bakıldığında makine öğrenmesi kullanılan ilk çalışmadır.

Çalışmamızda KKH prevalansları sırasıyla KKH-1 %5,47, KKH-2 %9,36, KKH-3 %24,18, KKH-4 %19,68 olarak izlendi. Ohbe ve arkadaşlarının (18) meta-analiz çalışmasında; 41 çalışmada persistan kronik hastalık/kronik kritik hastalık prevalansı %17 bulunmuştur. Alt grup prevalansları; tüm YBÜ hastaları için %11, sepsis hastalarında %28, travma hastalarında %24 ve COVID-19 hastalarında %35 olarak izlenmiştir. Alt grup analizlerinde, "kronik kritik hastalık" tanımlarını kullanan 23 çalışmada prevalans %17; "tüm YBÜ hastaları" olduğunda bu oranlar %10 olarak izlenmiştir. Loss ve arkadaşlarının yayınladıkları bir derlemede KKH prevalansının %5-20 arasında değişebileceğini, bu geniş aralığın KKH tanımlarının çeşitliliği ile ilgili olduğunu belirtmiştir (24). Çalışmamızda 4 farklı tanımın prevalanslarının bu çalışmada bildirilen aralıkta olduğu görüldü.

KKH-1 tanımında günde en az 6 saat, 21 günden uzun MV süresi olan hastalar kabul edilmişti (19). Aynı tanımı kullanan bir çalışmada KKH prevalansı %10 olarak bildirilmiştir (21). Yine Aguiar ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif bir çalışmada KKH prevalansı %14,8 olarak izlenmiştir (69).

Uzamış ventilasyon prognozunu değerlendiren bir diğer çalışmada da KKH, 21 günden uzun mekanik ventilasyon olarak değerlendirilmiş ve prevalans %11,2 olarak değerlendirilmiştir (70).

KKH-2 tanımı en az 14-21 gün olmak üzere mekanik ventilasyon öyküsü veya trakeostomi öyküsü olması olarak tanımlanmıştı (24). Bu tanımı kullanarak yapılan bir çalışmada (71) ABD'de retrospektif olarak yoğun bakım yatışları değerlendirilmiş, KKH prevalansı %2,5 olarak bildirilmiştir. Yine İspanya'da bir travma merkezinde yapılan prospektif bir çalışmada travma hastalarında KKH prevalansı %10,8 olarak görülmüştür (72). Bu oran bizim sonucumuz ile uyumluydu. Bu tanımı kullanarak dahili yoğun bakımda prevalans ve risk faktörleri değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

KKH-3 tanımı en az 8 gün yatış ve MV (tek bir periyotta en az 96 saat), trakeotomi, inme, kafa travması, sepsis ve ciddi kaza olaylarından birini sağlıyor olması olarak tanımlanmıştı (22). Kahn ve arkadaşları (22) tarafından retrospektif olarak ABD'deki yoğun bakım yatışlarını değerlendirilen çalışmada KKH prevalansı %7,6 olarak değerlendirilmiş ve en sık uygunluk koşulları uzamış mekanik ventilasyon (%72,0) ve sepsis (%63,7) olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise en sık uygunluk koşulları sepsis (%80,4) ve uzamış mekanik ventilasyon (%33,1) olarak değerlendirilmiştir. Türkiye'de geriatrik hasta grubunda yapılan bir çalışmada (73) KKH prevalansı %10,7 olarak görülmüştür. Ohbe ve arkadaşları tarafından Japonya'da yapılan retrospektif bir çalışmada KKH prevalansı %9,0 izlenmiş ve tanıma uygunluk koşullarında ise uzamış mekanik ventilasyon %73,9, sepsis %50,6, trakeotomi %23,8, inme %22,8 olarak bildirilmiştir.

KKH-4, YBÜ'de kalış süresi uzamış (≥14 gün) ve yoğun bakım ünitesinin 14. gününde kardiyovasküler SOFA skoru ≥1 skoru ve/veya diğer parametrelerde ≥2 skoru alan hastalar olarak tanımlanıştı (25). Tanımı ortaya atan çalışma grubunun 145 septik cerrahi YBÜ hasta grubundaki çalışmasında (26) hastaların %49'unda KKH geliştiğini göstermiştir. Sepsis grubunda yapılan bir çalışmada (29) KKH prevalansı %40 olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada septik cerrahi YBU hastaları prospektif olarak değerlendirilmiş, KKH prevalansı %33 olarak izlenmiştir (74). Travma ve cerrahi

yoğun bakımlardaki sepsis tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada KKH prevalansı %38 olarak izlenmiştir (68).

Halaçlı ve arkadaşları tarafından COVİD-19 hastalarında KKH-4 tanımı kullanılarak yapılan çalışmada KKH prevalansı %33 olarak görüşmüştür. Bu bulgular çalışmamızla benzerdir (28). Aynı tanımın kullanıldığı Çin'den cerrahi yoğun bakımlarda değerlendirilen çok merkezli bir kesitsel çalışmada KKH prevalansının %30,7 olduğu bildirilmiştir (75).

Çalışmamızda PİİKS prevelansı tüm hasta grubunda %8,26, KKH-4 grubunda ise %41,98 olarak görüldü. Çin'de yapılan prospektif bir çalışmada en az 14 gün yatan hastalar PİİKS, KKH, PİİKS+KKH ve diğerleri olarak 4 farklı gruba ayrılarak değerlendirilmiş, prevalansları sırasıyla %10,1; %42,3; %29,7; %17,9 olarak izlenmiştir (76). Cerrahi sepsis hastalarında retrospektif olarak yapılan bir çalışmada PİİKS prevalansı %27,8 olarak izlenmiştir (77).

Japonya'da yapılan retrospektif bir çalışmada (78) PİİKS prevalansı %33,91 olarak bulunmuştur. Renal yoğum bakımda SLE tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada PİİKS prevalansı %63,5 olarak izlenmiştir (79).

Hollanda'da çoklu travma hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada 14 günden uzun süre yatan hastalar KKH olarak kabul edilmiş ve bu gruptaki PİİKS prevalansına bakılmıştır. PİİKS prevalansı %28,20 olarak izlenmiştir (34).

KKH ve PİİKS arasındaki ilişki hakkında birkaç görüş bulunmaktadır. Bunlar "PİİKS, KKH'nin potansiyel bir patolojik mekanizmasıdır (5)"; "PİİKS, KKH'nin uzun vadeli organ işlev bozukluğunun bir yansımasıdır (80)" veya "PİİKS, KKH'nin bir alt kümesidir (36). Çalışmamızda PİİKS tanımını sağlayan hastaların tamamı KKH-4 tanımını da sağlamaktadır. Bu durum PİİKS'in KKH'nin bir alt kümesi olduğunu düşündürmektedir.

Yüksek yaş ve KKH ilişkisi ile ilgili literatürde farklı sonuçlar yer almaktadır. Uzamış mekanik ventilasyon çalışmasında yüksek yaş KKH ile uyumlu bulunmuştur (70). Geriatrik hasta grubunda yapılan bir çalışmada ise 65 yaş ve üzeri hastalarda KKH sıklığının ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (73). Sepsis tanılı

hastalarda yapılan çalışmalarda (26, 81) yüksek yaş KKH ile anlamlı olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda KKH ile yüksek yaş arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Yine aynı çalışmalarda erkek cinsiyet KKH ile ilişkili görülmüş, çalışmamızda da KKH-2 ve KKH-3 ile erkek cinsiyet anlamlı izlenmiştir. Aynı çalışma grubunun bir başka çalışmasında ise anlamlı bir ilişki görülmemiştir (29).

Büyük bir kohort çalışmasında KKH grubunda hastane mortalitesi %30,9 olarak olarak değerlendirilirken bizim çalışmamızda %64,3 (aynı tanımı değerlendirdiğimiz KKH-3) olarak görülmüştür. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise hastane mortalitesi %60,7 olarak izlenmiş olup çalışmamızla benzer izlendi (73). KKH-2 tanımını kullanan bir çalışmada ise hastane mortalitesi %19,5 olarak değerlendirilmiş olup KKH ile anlamlı bulunmuştur. Sepsis hasta grubunda yapılan bir çalışmada hastane mortalite oranı %15 olarak izlenmiş olup KKH ile anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda hastane ve yoğun bakım mortalitesi tüm KKH tanımı ve PİİKS'te anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. PİİKS grubunun, KKH-4 grubu içindeki analizlerine bakıldığında orada da hastane ve yoğun bakım mortalitesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bu durum PİİKS seyrinin daha agresif seyrettiğini göstermektedir.

APACHE II skoru ve SOFA'nın birçok çalışmada KKH ile ilişkisi incelenmiştir. APACHE II skor yüksekliği farklı KKH tanımlarını değerlendiren farklı hasta gruplarında yapılan birçok çalışmada KKH ile anlamlı izlenmiştir (26, 28, 29, 72). Yatış SOFA değeri yüksekliği, yine birçok çalışmada KKH ile anlamlı olarak bildirilmiştir. Stortz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çok değişkenli analiz sonucunda SOFA >6 olması KKH ile ilişkili gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda APACHE II skoru ve SOFA yüksekliği dört KKH tanımı ve PİİKS'te anlamlı olarak yüksek bulunmuş, çok değişkenliği analiz ve makine öğrenmesi analizlerinde KKH'yi öngörmede en önemli belirteçlerden olduğu gösterilmiştir.

Uzamış mekanik ventilasyonu tanı kriteri olarak alan çalışmalar dışında KKH-3 ve KKH-4 tanı kriterlerini kullanan çalışmalarda da mekanik ventilasyon öyküsü ve süresi KKH ile anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Sepsis grubunda yapılan iki çalışmada mekanik ventilasyon öyküsü ve mekanik ventilasyon süresinin uzunluğu anlamlı olarak bulunmuştur (26, 81). COVİD-19 grubunda ise invaziv mekanik

ventilasyon öyküsü, invaziv mekanik ventilasyon süresi ve trakeostomi öyküsü KKH hastalarında anlamlı bulunmuştur (28). Çalışmamızda 4 KKH tanımı da mekanik ventilasyon öyküsü, mekanik ventilasyon süresi, invaziv mekanik ventilasyon öyküsü, invaziv mekanik ventilasyon süresi, trakeostomi öyküsü ile anlamlı bulunmuş olup literatürdeki çalışmalarla benzerdir. İlk 24 saatte entübasyon öyküsü makine öğrenmesi analizlerinde KKH-3, KKH-4 ile anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Bu durum mekanik ventilasyonun KKH tanımlamasında önemli bir yeri olduğunu göstermektedir.

Sepsis grubunda yapılan çalışmada ABH olması KKH ile anlamlı bulunmuştur (26). Yine başka bir çalışmada ABH varlığı KKH ile anlamlı izlenmiştir (28).

Bir başka çalışmada hasta kabulündeki değişkenlerle kurulan çok değişkenli analizde KBY (hemodiyaliz) öyküsü KKH ile anlamlı görülmüştür (63). Renal replasman tedavisi öyküsü, KKH ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir (28, 72). Çalışmamızda KKH-2, KKH-3, KKH-4; ABH ile anlamlı olarak bulunmuştur. Renal replasman tedavisi öyküsü de, KKH tanımları ile anlamlı bulunmuştur.

Bir diğer çalışma da yatışında sepsis tanısı olanlarla olmayan hasta gruplarını karşılaştırmıştır. Sepsis grubunda KKH gelişme oranı %32,4 iken sepsis olmayan grupta ise %6,9 olarak bildirilmiştir (82). Yine bir diğer çalışmada sepsis öyküsü KKH ile anlamlı ilişkilendirilmiştir (73). Sepsis öyküsü çalışmamızda KKH tanımlarının hepsiyle anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Serebrovasküler olay ile yatış öyküsü, KKH-1 tanımını kullanarak yapılan bir çalışmadaki çok değişkenli analizde KKH ile anlamlı olarak izlenmiştir (70). Bir başka çalışmada iskemik inme ile yatış, KKH ile ilişkili görülmüştür (73). İspanya'da yapılan bir çalışmada ise yatış Glaskow Koma Skorundaki düşüklük, KKH ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda KKH-3 ve KKH-4 lojistik regresyon ve makine öğrenmesi analizlerinde serebrovasküler olay ile yatış ve nörolojik hastalık öyküsü olması KKH tanımları için kuvvetli değişkenler olarak görülmüştür. Bu durum santral sinir sistemi değerlendirmesinin KKH tahmininde önemli olduğunu göstermektedir.

Hastaların yatış tetkiklerini değerlendiren bir çalışmada KKH hastalarının yatışında lenfosit ve trombosit düşüklüğü, prokalsitonin yüksekliği izlendiği bildirilmiştir (28). Çin'de yapılan bir çalışmada yatış tetkiklerinde prokalsitonin yüksekliğinin KKH ile anlamlı bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (83). Bu bulgular çalışmamızla benzerdir.

PİİKS risk faktörlerini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. PİİKS prevalansının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada yapılan çok değişkenli analizde yüksek yaş PİİKS ile ilişkili izlenmiştir (78).

Cerrahi sepsis hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada, PİİKS'in değerlendirildiği çok değişkenli analizde ise SOFA skoru ile anlamlı bulunmuştur (77). Bizim çalışmamızda PİİKS grubunun, KKH-4 grubu içindeki analizlerine bakıldığında daha yüksek APACHE II skoru ve SOFA ile ilişkili olması, PİİKS'in KKH'den daha şiddetli organ işlev bozukluğu ile seyrettiğini göstermektedir.

Hollanda'da çoklu travma hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada mekanik ventilasyon süresinin uzaması PİİKS ile ilişkili görülmüştür (34). Bizim çalışmamızda da mekanik ventilasyon öyküsü ve mekanik ventilasyon süresi uzunluğu PİİKS ile anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Hollanda'da yapılan aynı çalışmada PİİKS ile renal replasman tedavisi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (34).

Japonya'da yapılan bir çalışmada yapılan çok değişkenli analizde sepsis öyküsü PİİKS ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir (78). Yine bir başka çalışmada sepsis varlığı PİİKS ile anlamlı olarak değerlendirilmiştir (34). Çalışmamızda PİİKS grubunun hem tüm hastalar içindeki hem de KKH-4 grubu içindeki analizlerine bakıldığında sepsis öyküsü ile anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu durum sepsis ile PİİKS arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Yatış tetkikleri ile PİİKS arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok az sayıda çalışma mevcuttur. Japonya'da yapılan PİİKS çalışmasında çok değişkenli analizde CRP yüksekliği ve hemoglobin düşüklüğü anlamlı olarak bildirilmiştir (78). Literatürde katabolizma belirteci olarak albümin ve kilo kaybı kullanılan çalışmalar

mevcut olmakla beraber kreatinin yükseklik indeksi kullanan çalışma bulunmamaktadır (34, 78).

Literatürde KKH tanımını dahili bir hasta grubunda inceleyen prospektif bir çalışma bilindiği kadarıyla bulunmamaktadır. En sık değerlendirilen KKH-4 tanımıyla ilgili çok sayıda çalışma bulunsa da bu çalışmaların çoğu bu tanımı ilk kez kullanan Florida Üniversitesi Sepsis ve Kritik Hastalık Araştırma Merkezi tarafından gerçekleştirilmiştir ve çalışmalar sepsis hasta grubunda yapılmıştır (81, 82, 84-90). Bu çalışmalar sepsis grubunda KKH risk faktörü olarak endojen hormon, immünolojik biyomarkerlar ve uzun dönem sonuçları ile ilgili olarak bildirilmiştir.

Literatürde "kronik kritik hastalık" konusunu ele alan çalışmalar içinde makine öğrenmesi kullanan başka bir çalışma bilindiği kadarıyla bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastaların yatış verileri kullanılarak KKH ile ilişkili değişkenler makine öğrenmesi analizleri kullanırlarak değerlendirilmiş olup bu konuda makine öğrenmesi kullanan ilk çalışmadır.

PİİKS prevalansını, risk faktörlerini ve patofizyolojisini aydınlatmaya yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır. Son dönemde PİİKS patofizyolojisine yönelik klinik araştırmalar bulunmaktadır. Halaçlı ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sepsis hücresel ve moleküler biyobelirteçlerinin PİİKS gelişimine etkisi değerlendirilmiştir (91).

Uzamış mekanik ventilasyon ilişkili KKH tanımlarını değerlendiren az sayıda çalışma olsa da KKH ile ilişkili değişkenler arasında böbrek yetmezliği, nörolojik hastalık öyküsü olması, APACHE II ve SOFA skorlarının yüksekliği olması KKH kavramın multisistemik bir kavram olduğunu göstermektedir. Hem çok değişkenli regresyon analizimizde hem de makine öğrenmesi analizleri sonucunda ilk 24 saatte entübasyon, APACHE II Skoru, SOFA, serebrovasküler hastalık ile yatış öyküsü, hipoalbuminemi olması KKH kavramını değerlendirirken birden çok sistemin birlikte değerlendirilmesinin uygun olacağını göstermektedir. Tanımın değerlendirilmesinde multisistemik bir değerlendirme ölçütü olması, yaygın kullanılan bir skorlama olması, değerlendirmenin objektif olması sebebiyle çalışmamızda KKH-4 grubunda değerlendirdiğimiz tanımın kullanımının tercih edilmesi tarafımızca önerilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalara bakıldığında da son yaklaşımın bu yönde olduğu görülmektedir (13).

5.1. Çalışma Kısıtlılıkları

1. Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olması sebebiyle elde edilen sonuçlar merkezimizle sınırlıdır. Elde edilen sonuçların genele yayılabilmesi için çok merkezli çalışmalar gerekmektedir.
2. KKH-1, KKH-2, PİİKS tanımlarını sağlayan hasta sayıları az olması sebebiyle bu gruplarda makine öğrenmesi analizleri yapılamamıştır. Yeterli hasta sayısı elde edebilmek için daha büyük hasta gruplarına ihtiyaç duyulmaktadır.
3. PİİKS tanı kriterlerinden “kreatinin yükseklik indeksi” için gereken 24 saatlik idrarda kreatinin tetkiki idrar toplamada yaşanan sorunlar, transport sorunları, renal replasman tedavisi alan hastalar olması sebebiyle tüm hastalarda tamamlanamamıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda literatürde sık kullanılan KKH tanımları aynı hasta grubunda prospektif olarak değerlendirilmiş ve prevalansları hesaplanmıştır. “Kronik kritik hastalık” kavramının yoğun bakımlarda sıklıkla karşılaşılan bir kavramdır. Bu hasta grubunun erken tanınması, alınabilecek tedbirlerle bu hasta grubunun kronikleşmeden ve kritik hale gelmeden erken taburculuğunu sağlayabilir.
2. Literatürde farklı tanımların kullanılması, karmaşıklığa yol açmaktadır. Kronik Kritik Hastalık kavramını tanımlamak amacıyla fikir birliğine varılmalıdır.
3. Çalışmamızın sonuçları KKH kavramını değerlendirirken birden çok sistemin birlikte değerlendirilmesinin uygun olacağını göstermektedir. Tanımın değerlendirilmesinde multisistemik bir değerlendirme ölçütü olması, yaygın kullanılan bir skorlama olması, değerlendirmenin objektif olması sebebiyle çalışmamızda KKH-4 grubunda değerlendirdiğimiz tanımın kullanımının tercih edilmesi tarafımızca önerilmektedir.
4. Hem çalışmamızda saptanan hem de diğer olası risk faktörlerinin daha iyi ortaya konabilmesi için çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
5. Bu çalışma bilindiği kadarıyla dahili bir yoğun bakımda PİİKS prevalansını ve risk faktörlerini değerlendiren prospektif ilk çalışmadır. Çalışmanın sonuçları göstermektedir ki PİİKS, KKH hasta grubundan daha uzun süre hastane yatışı gerektiren, daha ölümcül seyreden bir sendromdur. Bu hasta grubunun patofizyolojisinin aydınlatılması için yeni çalışmalar gerekmektedir.
6. Çalışmamızda hastaların yatış verileri kullanılarak KKH ile ilişkili değişkenler makine öğrenmesi analizleri kullanırlarak değerlendirilmiş olup bu konuda makine öğrenmesi kullanan ilk çalışmadır.

7. KAYNAKLAR

1. Marshall JC, Bosco L, Adhikari NK, Connolly B, Diaz JV, Dorman T, et al. What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. J Crit Care. 2017;37:270-6.

2. Wu Q, Hu D, Ren J. Chronic critical illness should be considered in long-term mortality study among critical illness patients. Crit Care Med. 2015;43(2):e57.

3. Prescott HC. Preventing Chronic Critical Illness and Rehospitalization: A Focus on Sepsis. Crit Care Clin. 2018;34(4):501-13.

4. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(4):446-54.

5. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. J Trauma Acute Care Surg. 2012;72(6):1491-501.

6. Nemes CN. The medical and surgical treatment of the pilgrims of the Jacobean Roads in medieval times: Part 1. The caminos and the role of St. Anthony's order in curing ergotism. International Congress Series. 2002;1242:31-42.

7. Hillman K, Chen J, Aneman A. Continuum of hospital care: the role of intensive care. Curr Opin Crit Care. 2010;16(5):505-9.

8. Hilberman M. The evolution of intensive care units. Crit Care Med. 1975;3(4):159-65.

9. Ristagno G, Weil M. History of Critical Care Medicine: The Past, the Present and the Future. 2009. p. 3-17.

10. Vincent JL. Critical care--where have we been and where are we going? Crit Care. 2013;17 Suppl 1(Suppl 1):S2.

11. El-Gilany A-H, Abou-ElWafa H. Acute diseases: An epidemiologic perspective. Journal of Acute Disease. 2023;12:1-9.

12. McCullough LB. A transcultural, preventive ethics approach to critical-care medicine: restoring the critical care physician's power and authority. J Med Philos. 1998;23(6):628-42.

13. Halaçlı B, Topeli A. Implementation of post-intensive care outpatient clinic (I-POINT) for critically ill COVID-19 survivors. Turk J Med Sci. 2021;51(Si-1):3350-8.

14. Nierman DM. A structure of care for the chronically critically ill. Crit Care Clin. 2002;18(3):477-91, v.

15. Desarmenien M, Blanchard-Courtois AL, Ricou B. The chronic critical illness: a new disease in intensive care. Swiss Med Wkly. 2016;146:w14336.

16. Girard K, Raffin TA. The chronically critically ill: to save or let die? Respir Care. 1985;30(5):339-47.

17. Harvey MA. The truth about consequences--post-intensive care syndrome in intensive care unit survivors and their families. Crit Care Med. 2012;40(8):2506-7.

18. Ohbe H, Satoh K, Totoki T, Tanikawa A, Shirasaki K, Kuribayashi Y, et al. Definitions, epidemiology, and outcomes of persistent/chronic critical illness: a scoping review for translation to clinical practice. Crit Care. 2024;28(1):435.

19. Carson SS. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. Respir Care. 2012;57(6):848-56; discussion 56-8.

20. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, Scheinhorn D, Christopher K, Muldoon S. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. Chest. 2005;128(6):3937-54.

21. Marchioni A, Fantini R, Antenora F, Clini E, Fabbri L. Chronic critical illness: the price of survival. Eur J Clin Invest. 2015;45(12):1341-9.

22. Kahn JM, Le T, Angus DC, Cox CE, Hough CL, White DB, et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States*. Crit Care Med. 2015;43(2):282-7.

23. Ohbe H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Epidemiology of Chronic Critical Illness in Japan: A Nationwide Inpatient Database Study. Crit Care Med. 2021;49(1):70-8.

24. Loss SH, Nunes DSL, Franzosi OS, Salazar GS, Teixeira C, Vieira SRR. Chronic critical illness: are we saving patients or creating victims? Rev Bras Ter Intensiva. 2017;29(1):87-95.

25. Loftus TJ, Mira JC, Ozrazgat-Baslanti T, Ghita GL, Wang Z, Stortz JA, et al. Sepsis and Critical Illness Research Center investigators: protocols and standard operating procedures for a prospective cohort study of sepsis in critically ill surgical patients. BMJ Open. 2017;7(7):e015136.

26. Stortz JA, Mira JC, Raymond SL, Loftus TJ, Ozrazgat-Baslanti T, Wang Z, et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients. J Trauma Acute Care Surg. 2018;84(2):342-9.

27. Gardner AK, Ghita GL, Wang Z, Ozrazgat-Baslanti T, Raymond SL, Mankowski RT, et al. The Development of Chronic Critical Illness Determines Physical Function, Quality of Life, and Long-Term Survival Among Early Survivors of Sepsis in Surgical ICUs. Crit Care Med. 2019;47(4):566-73.

28. Halacli B, Yildirim M, Kaya EK, Ulusoydan E, Ersoy EO, Topeli A. Chronic critical illness in critically ill COVID-19 patients. Chronic Illn. 2024;20(1):86-95.

29. Stortz JA, Murphy TJ, Raymond SL, Mira JC, Ungaro R, Dirain ML, et al. Evidence for Persistent Immune Suppression in Patients Who Develop Chronic Critical Illness After Sepsis. Shock. 2018;49(3):249-58.

30. Halacli B, Guven G, Kaya EK, Yildirim M, Kilic S, Ayyildiz Cinar S, et al. Post-intensive care syndrome in critically-ill COVID-19 survivors followed for one-year. Chronic Illn. 2025;21(3):410-25.

31. Mikkelsen ME, Still M, Anderson BJ, Bienvenu OJ, Brodsky MB, Brummel N, et al. Society of Critical Care Medicine's International Consensus Conference on Prediction and Identification of Long-Term Impairments After Critical Illness. Crit Care Med. 2020;48(11):1670-9.

32. Rousseau AF, Prescott HC, Brett SJ, Weiss B, Azoulay E, Creteur J, et al. Long-term outcomes after critical illness: recent insights. Crit Care. 2021;25(1):108.

33. Mira JC, Cuschieri J, Ozrazgat-Baslanti T, Wang Z, Ghita GL, Loftus TJ, et al. The Epidemiology of Chronic Critical Illness After Severe Traumatic Injury at Two Level-One Trauma Centers. Crit Care Med. 2017;45(12):1989-96.

34. Hesselink L, Hoepelman RJ, Spijkerman R, de Groot MCH, van Wessem KJP, Koenderman L, et al. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome (PICS) after Polytrauma: A Rare Syndrome with Major Consequences. J Clin Med. 2020;9(1).

35. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. Crit Care Clin. 2017;33(2):245-58.

36. Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, Efron PA, Brakenridge SC, Mohr AM, et al. Sepsis Pathophysiology, Chronic Critical Illness, and Persistent Inflammation-Immunosuppression and Catabolism Syndrome. Crit Care Med. 2017;45(2):253-62.

37. Hollander JM, Mechanick JI. Nutrition support and the chronic critical illness syndrome. Nutr Clin Pract. 2006;21(6):587-604.

38. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. The somatotrophic axis in critical illness: effects of growth hormone secretagogues. Growth Horm IGF Res. 1998;8 Suppl B:153-5.

39. Van den Berghe G, de Zegher F, Veldhuis JD, Wouters P, Gouwy S, Stockman W, et al. Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone-secretagogues. Clin Endocrinol (Oxf). 1997;47(5):599-612.

40. Kalb TH, Lorin S. Infection in the chronically critically ill: unique risk profile in a newly defined population. Crit Care Clin. 2002;18(3):529-52.

41. Scheinhorn DJ, Hassenpflug MS, Votto JJ, Chao DC, Epstein SK, Doig GS, et al. Post-ICU mechanical ventilation at 23 long-term care hospitals: a multicenter outcomes study. Chest. 2007;131(1):85-93.

42. Nelson JE, Tandon N, Mercado AF, Camhi SL, Ely EW, Morrison RS. Brain dysfunction: another burden for the chronically critically ill. Arch Intern Med. 2006;166(18):1993-9.

43. Carasa M, Polycarpe M. Caring for the chronically critically ill patient: establishing a wound- healing program in a respiratory care unit. Am J Surg. 2004;188(1A Suppl):18-21.

44. Rosenthal MD, Moore FA. Persistent inflammatory, immunosuppressed, catabolic syndrome (PICS): A new phenotype of multiple organ failure. J Adv Nutr Hum Metab. 2015;1(1).

45. Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). Jama. 1992;268(24):3452-5.

46. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. Shock. 2001;16(2):83-96.

47. Nyström PO. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. J Antimicrob Chemother. 1998;41 Suppl A:1-7.

48. Darden DB, Kelly LS, Fenner BP, Moldawer LL, Mohr AM, Efron PA. Dysregulated Immunity and Immunotherapy after Sepsis. J Clin Med. 2021;10(8).

49. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. J Trauma. 1996;40(4):501-10; discussion 10-2.

50. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med. 1996;24(7):1125-8.

51. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. Clin Chest Med. 2008;29(4):617-25, viii.

52. Botha AJ, Moore FA, Moore EE, Fontes B, Banerjee A, Peterson VM. Postinjury neutrophil priming and activation states: therapeutic challenges. Shock. 1995;3(3):157-66.

53. Botha AJ, Moore FA, Moore EE, Sauaia A, Banerjee A, Peterson VM. Early neutrophil sequestration after injury: a pathogenic mechanism for multiple organ failure. J Trauma. 1995;39(3):411-7.

54. Mannick JA, Rodrick ML, Lederer JA. The immunologic response to injury. J Am Coll Surg. 2001;193(3):237-44.

55. Mannick JA. 15th Annual Semmelweis Lecture Surgical Infection Society-Europe. Injury-induced immune dysfunction: is the lymphocyte irrelevant? Surg Infect (Larchmt). 2002;3(4):297-302.

56. Moore FA, Moore EE. The evolving rationale for early enteral nutrition based on paradigms of multiple organ failure: a personal journey. Nutr Clin Pract. 2009;24(3):297-304.

57. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, Skirecki T, Winkler MS, Lachmann G, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. Lancet Infect Dis. 2019;19(12):e422-e36.

58. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012;120(4):c179-84.

59. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024;105(4s):S117-s314.

60. Ortac Ersoy E, Topeli A. Oxygen Therapy Systems in Respiratory Failure. Turkish Journal of Medical and Surgical Intensive Care. 2017;7(3):99-105.

61. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama. 2016;315(8):801-10.

62. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO2/FIO2 ratio and the PaO2/FIO2 ratio in patients with acute lung injury or ARDS. Chest. 2007;132(2):410-7.

63. Escanilla NS, Hellerstein L, Kleiman R, Kuang Z, Shull JD, Page D. Recursive Feature Elimination by Sensitivity Testing. Proc Int Conf Mach Learn Appl. 2018;2018:40-7.

64. Hu J, Szymczak S. A review on longitudinal data analysis with random forest. Brief Bioinform. 2023;24(2).

65. He Z, Lin D, Lau T, Wu M. Gradient Boosting Machine: A Survey2019.

66. Neyra JA, Ortiz-Soriano V, Liu LJ, Smith TD, Li X, Xie D, et al. Prediction of Mortality and Major Adverse Kidney Events in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. Am J Kidney Dis. 2023;81(1):36-47.

67. Safaei N, Safaei B, Seyedekrami S, Talafidaryani M, Masoud A, Wang S, et al. E-CatBoost: An efficient machine learning framework for predicting ICU mortality using the eICU Collaborative Research Database. PLoS One. 2022;17(5):e0262895.

68. SuWen L, YuYang H, Fengzhen W. Random forest analysis of ICU nurses' knowledge, attitudes and practices in oral care for ventilator-associated pneumonia prevention. Nurs Crit Care. 2025;30(2):e13289.

69. Aguiar FP, Westphal GA, Dadam MM, Mota ECC, Pfutzenreuter F, França PHC. Characteristics and predictors of chronic critical illness in the intensive care unit. Rev Bras Ter Intensiva. 2019;31(4):511-20.

70. Boniatti MM, Giustina AD, Marin LG, França J, Dos Santos MC, Vidart J, et al. Mortality in chronically critically ill patients: Expanding the use of the ProVent score. J Crit Care. 2015;30(5):1039-42.

71. Kahn JM, Werner RM, David G, Ten Have TR, Benson NM, Asch DA. Effectiveness of long-term acute care hospitalization in elderly patients with chronic critical illness. Med Care. 2013;51(1):4-10.

72. Sánchez-Arguiano MJ, Miñambres E, Cuenca-Fito E, Suberviola B, Burón-Mediavilla FJ, Ballesteros MA. Chronic critical illness after trauma injury: outcomes and experience in a trauma center. Acta Chir Belg. 2023;123(6):618-24.

73. Demirkiran H, Uzunoglu E, Erdivanli B, Karadamar U, Koç S, Tomak Y, et al. Prevalence and clinical features of chronic critical illness in the elderly population in Turkey. 2020.

74. Brakenridge SC, Efron PA, Cox MC, Stortz JA, Hawkins RB, Ghita G, et al. Current Epidemiology of Surgical Sepsis: Discordance Between Inpatient Mortality and 1-year Outcomes. Ann Surg. 2019;270(3):502-10.

75. Li SS, Wu J, Yu XY, Luo SM, Wang JZ, Luo L, et al. [A multicenter cross-sectional study on chronic critical illness and surgery-related chronic critical illness in China]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2019;22(11):1027-33.

76. Zhou Q, Qian H, Yang A, Lu J, Liu J. CLINICAL AND PROGNOSTIC FEATURES OF CHRONIC CRITICAL ILLNESS/PERSISTENT INFLAMMATION IMMUNOSUPPRESSION AND CATABOLISM PATIENTS: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL CLINICAL STUDY. Shock. 2023;59(1):5-11.

77. Zhong M, Pan T, Sun NN, Tan RM, Xu W, Qiu YZ, et al. Early Prediction for Persistent Inflammation-Immunosuppression Catabolism Syndrome in Surgical Sepsis Patients. Int J Gen Med. 2021;14:5441-8.

78. Suzuki G, Ichibayashi R, Masuyama Y, Yamamoto S, Serizawa H, Nakamichi Y, et al. Association of red blood cell and platelet transfusions with persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome in critically ill patients. Sci Rep. 2022;12(1):629.

79. Li Z, Hu W, Wang Y, Xu S, Zhou Y, Li S. Persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. Int Urol Nephrol. 2023;55(7):1757-65.

80. Rosenthal MD, Kamel AY, Rosenthal CM, Brakenridge S, Croft CA, Moore FA. Chronic Critical Illness: Application of What We Know. Nutr Clin Pract. 2018;33(1):39-45.

81. Brakenridge SC, Moore FA, Mercier NR, Cox M, Wu Q, Moldawer LL, et al. Persistently Elevated Glucagon-Like Peptide-1 Levels among Critically Ill Surgical Patients after Sepsis and Development of Chronic Critical Illness and Dismal Long-Term Outcomes. J Am Coll Surg. 2019;229(1):58-67.e1.

82. Balch JA, Chen UI, Liesenfeld O, Starostik P, Loftus TJ, Efron PA, et al. Defining critical illness using immunological endotypes in patients with and without sepsis: a cohort study. Crit Care. 2023;27(1):292.

83. Zeng C, Li X, Lu Z, Mu G, Deng Y. PREDICTIVE VALUE OF SOLUBLE PROGRAMMED CELL DEATH LIGAND-1 IN THE PROGRESSION OF SEPTIC PATIENTS TO CHRONIC CRITICAL ILLNESS IN THE INTENSIVE CARE UNIT: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL CLINICAL STUDY. Shock. 2023;60(2):163-71.

84. Carmichael ED, Apple CG, Kannan KB, Gardener A, Anton S, Efron PA, et al. Chronic Critical Illness in Patients With Sepsis is Associated With Persistent Anemia, Inflammation, and Impaired Functional Outcomes. Am Surg. 2023;89(6):2563-71.

85. Mankowski RT, Anton SD, Ghita GL, Brumback B, Darden DB, Bihorac A, et al. Older Adults Demonstrate Biomarker Evidence of the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome (PICS) After Sepsis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2022;77(1):188-96.

86. Madushani R, Patel V, Loftus T, Ren Y, Li HJ, Velez L, et al. Early Biomarker Signatures in Surgical Sepsis. J Surg Res. 2022;277:372-83.

87. Darden DB, Ghita GL, Wang Z, Stortz JA, Lopez MC, Cox MC, et al. Chronic Critical Illness Elicits a Unique Circulating Leukocyte Transcriptome in Sepsis Survivors. J Clin Med. 2021;10(15).

88. Hawkins RB, Stortz JA, Holden DC, Wang Z, Raymond SL, Cox MC, et al. Persistently increased cell-free DNA concentrations only modestly contribute to outcome and host response in sepsis survivors with chronic critical illness. Surgery. 2020;167(3):646-52.

89. Cox MC, Brakenridge SC, Stortz JA, Hawkins RB, Darden DB, Ghita GL, et al. Abdominal sepsis patients have a high incidence of chronic critical illness with dismal long-term outcomes. Am J Surg. 2020;220(6):1467-74.

90. Custodero C, Wu Q, Ghita GL, Anton SD, Brakenridge SC, Brumback BA, et al. Prognostic value of NT-proBNP levels in the acute phase of sepsis on lower long-term physical function and muscle strength in sepsis survivors. Crit Care. 2019;23(1):230.

91. Halaçlı B. Sepsis hastalarının immünolojik parametrelerinin ve persistan inflamasyon immün süpresyon ve katabolizma sendromu açısından risk faktörlerinin araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2024.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı

Tarih: 11/09/2023 11:45
Sayı: E-16969557-050.01.04-
00003058128

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

KURUL KARARI

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
05.09.2023	2023/01	2023/01-44
Araştırma Numarası : GO 23/643	**Değerlendirme Tarihi :** 25.07.2023	

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Öğr. Üyesi Burçin HALAÇLI'nın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Arzu Topeli İSKİT ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Dr. Mehmet Ali ŞAHİN'in uzmanlık tezi olan, GO 23/643 kayıt numaralı ***"Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Hastalarda Kronik Kritik Hastalık ve Persistan İnflamasyon İmmünsüpresyon ve Katabolizma Sendromu Prevalansının Araştırılması"*** başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 06 Eylül 2023 - 06 Eylül 2025 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur.**

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket PAKSOY ERBAYDAR Kurul Başkanı	Prof. Dr. Güzide Burça AYDIN Kurul Üyesi	Prof. Dr. Mehmet Özgür UYANIK Kurul Üyesi	Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER Kurul Üyesi
İZİNLİ Prof. Dr. Sibel PEHLİVAN Kurul Üyesi	Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU Kurul Üyesi	**İZİNLİ** Prof. Dr. Tolga YILDIRIM Kurul Üyesi	Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ Kurul Üyesi
Doç. Dr. Betül ÇELEBİ SALTIK Kurul Üyesi	Doç. Dr. Merve BATUK Kurul Üyesi	Doç. Dr. Gülten IŞIK KOÇ Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR Kurul Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Burcu Ersöz ALAN Kurul Üyesi	Av. Buket ÇINAR Kurul Üyesi		

Evrakın elektronik imzalı suretine https://www.turkiye.gov.tr/hu-ebys adresinden e4b54db5-083a-4eb2-8ed7-7fd1ad34c
Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.