

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİMDALİ

**ACİL YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE YATAN
HASTALARDA AKUT BÖBREK HASARININ SIKLIĞI,
NEDENLERİ, TEDAVİ YÖNETİMİ VE MORTALİTE İLE
İLİŞKİSİNİN RİFLE SINIFLAMASI KULLANILARAK
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. AZİME BULUT

Tez Danışmanı

Prof.Dr. OKTAY DEMİRKIRAN

İSTANBUL 2014

**Bu tez Prof. Dr. Oktay DEMİRKİRAN denetiminde
hazırlanmıştır.**

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli tez danışmanım Prof. Dr. Oktay Demirkıran'a;

Mesleğimin icrasında bilgi ve becerilerimi geliştirmemde emeği geçen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fatış Altındaş olmak üzere, tüm saygıdeğer hocalarıma ve uzmanlarıma;

Katkı ve desteklerinden dolayı arkadaşım Dr. Ayşe Nur Yeğsan'a ve ihtisasım boyunca beraber çalıştığım tüm arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen sevgili aileme;

Canım eşime ve biricik Oğluma sınırsız sabırları için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Azime BULUT

İstanbul-2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
GRAFİK LİSTESİ.....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKUT BÖBREK YETERSİZLİĞİ	3
2.1.1. ABY NEDENLERİ.....	3
2.1.2. TANI.....	6
2.1.3. AKUT BÖBREK YETERSİZLİĞİNİN SONUÇLARI	8
2.1.4. AKUT BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE TEDAVİ	9
2.1.5. Yoğun Bakımda Yatan Hastalarda Akut Böbrek Hasarı	12
2.1.6. Akut Böbrek Yetersizliğinde Prognoz	14
2.2. RIFLE SINIFLAMASI	14
2.3. APACHE II SKORLAMASI.....	15
3. MATERYAL VE METOD	17
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ	36
7. ÖZET	38
8. SUMMARY	39
9. KAYNAKLAR.....	40

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Bazal kreatinin değerinin MDRD Denklemi ile tahmin edilmesi	2
Tablo 2. Renal&Prerenal&Postrenal ABY ayırımının yapılması.....	7
Tablo 3. APACHE II skorlaması	16
Tablo 4. Hastaların Demografik Özelliklerin Dağılımı	20
Tablo 5. Hastaların Geliş Tanılarının Dağılımı	21
Tablo 6. Yandaş hastalık, yaş, cinsiyet, YBÜ yatış süresi ve mortalite verilerinin giriş RIFLE evresine göre ABH olan ve olmayanlarda değerlendirilmesi	23
Tablo 7. Giriş RIFLE evresine göre ABH görülmesinin sepsis, mekanik ventilatörde kalma süresi, vasopresör/inotrop ajan ve kan ürünü gereksinimi ile karşılaştırılması ...	25
Tablo 8. RIFLE Evrelerinin Dağılımı.....	26
Tablo 9. Giriş RIFLE Evrelerine Göre APACHE II Skorlarının Değerlendirilmesi.....	27
Tablo 10. ABH olmayanlar ile RIFLE evrelerinin mortalite açısından değerlendirilmesi	28
Tablo 11. ABH (+) Olan Olgularda İlk Günkü RIFLE Evrelerine Göre Renal Replasman Tedavisi Uygulanma Oranlarının Dağılımı	29

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. RIFLE Evreleme Sistemi.....	15
Grafik 2. AYBÜ’nde Uygulanan Renal Replasman Tedavisi Başlama Algoritması	18
Grafik 3. Yatışın ilk gününde Akut Böbrek Hasarı Görülme Oranları.....	22
Grafik 4. Yatışın ilk gününde ABH Görülmesine Göre Mortalite Oranı	23
Grafik 5. Giriş RIFLE evresine göre ABH Görülme Durumuna Göre Sepsis Dağılımı	24
Grafik 6. İlk Gün RIFLE Evrelerine Göre APACHE II Skorlarının Dağılımı	27

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut böbrek yetersizliği (ABY), glomerüler filtrasyon hızının saatler, günler içinde ani azalması sonucu azotlu atıkların (üre) vücuttan atılmasının engellendiği, vücudun sıvı-elektrolit dengesinin bozulduğu böbrek fonksiyonlarındaki değişim olarak tanımlanmaktadır. Akut böbrek yetersizliğinin biyokimyasal tanımlamasındaki eksiklikten dolayı 35'ten fazla tanım geliştirilmiştir. ABY, sıklıkla akut diyaliz ihtiyacı ile yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar için kullanılan konvansiyonel bir terimdir. Ancak elde edilen kanıtlar sonrası böbrek fonksiyonundaki minimal azalmanın dahi mortalite ve morbiditede belirgin etkisi olduğu görülmüştür (1,2). Bu nedenle ABY tanımının yerini "Acute Kidney Injury" Network tarafından sunulan akut böbrek hasarı (ABH) terimi almıştır (3).

ABH, yoğun bakımda takip edilen hastalar açısından gelişen tüm destek sistemlerine ve tedavi yöntemlerine rağmen hala önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Akut böbrek hasarının epidemiyolojisine ait veriler kaynaklarda geniş bir dağılım içerisinde bildirilmektedir. Sıklık oranları %1-31 arasında değişirken, mortalite oranlarının %28-82 arasındadır (4,5). Bu geniş dağılımın nedeni ABH tanısını koymadaki ölçütlerin farklılığından kaynaklanmaktadır.

ABH için ortak dil oluşturulması amacıyla ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) grubu tarafından RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease) sınıflaması geliştirilmiştir (6). Bu sınıflama ile ABH konusunda ortak dilin konuşulması, çalışmaların ve araştırmaların kıyaslanabilmesi ve çok uluslu, çok merkezli çalışmaların oluşturulması hedeflenmiştir (7). Bu sınıflamada dikkat edilecek konu, ölçüt olarak idrar çıkışı, kreatinin düzeyi ve glomerüler filtrasyon hızının ayrı ayrı kullanılabilecek olmasıdır. Bu değerlerden en kötüsü dikkate alınmalıdır.

RIFLE sınıflaması ile ilgili yapılmış çalışmalarda; sınıflamanın böbrek fonksiyonlarındaki değişiklik ve kaybın RIFLE evresi ile korele olduğu gösterilmiştir (8). Ayrıca RIFLE sınıflamasının sağkalım öngörü özelliğinin yüksek olduğu, renal fonksiyonlarının düzelmesi, sürekli renal replasman tedavisi gereksinimi, hastanede kalış süresi, mortalite ve morbiditenin belirlenmesinde yol gösterici olduğu ileri sürülmüştür (8).

RIFLE sınıflamasına göre evreleme yapabilmek ve hasarın derecesini takip edebilmek için üriner kateter takılması zorunluluğu veya bazal kreatinin değerinin bilinmesi ve ölçümünün düzenli yapılması gereklidir. İdrar çıkışı temel alınarak RIFLE sınıflaması yapılırken, hastanın sıvı dengesi, diüretik kullanılıp kullanılmadığı değerlendirmede hatalar ve kısıtlamalar oluştururken; evreleme yapılırken bazal kreatinin değeri temel alınması, bazal kreatinin değerinin bilinmemesi durumunda sorun oluşturmaktadır. ADQI, başlangıç kreatininini bilinmeyen hastalarda kronik böbrek yetersizliği yok ise Tablo 1’de görülen MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) denklemi kullanılarak tahmin edilen kreatinin değerinin temel alınmasını önermektedir (6).

Tablo 1. Bazal kreatinin değerinin MDRD Denklemi ile tahmin edilmesi

Yaş (yıl)	Erkek (mg/dl [μ mol/l])	Kadın (mg/dl [μ mol/l])
20–24	1.3 (115)	1.0 (88)
25–29	1.2 (106)	1.0 (88)
30–39	1.2 (106)	0.9 (80)
40–54	1.1 (97)	0.9 (80)
55–65	1.1 (97)	0.8 (71)
>65	1.0 (88)	0.8 (71)

Tahmini glomeruler filtrasyon hızı = $75 \text{ (ml/min per } 1.73 \text{ m}^2) = 186 \times (\text{serum kreatinin } [S_{Cr}]) - 1.154 \times (\text{yaş}) - 0.203 \times (0.742 \text{ kadın}) = \exp (5.228 - 1.154 \times \ln [S_{Cr}]) - 0.203 \times \ln (\text{yaş}) - (0.299 \text{ kadın})$

RIFLE sınıflaması, akut böbrek hasarının epidemiyolojisine, mortalite ve morbiditeye etkisi ile renal replasman tedavisinin başlanma zamanına yönelik birçok çalışmada kullanılmıştır (7,8). Biz bu çalışmada, Acil Yoğun Bakım Ünitesi’nde yatan hastalarda akut böbrek hasarının sıklığı, etiyolojisi, mortalite ve morbiditeye etkisini, sürekli renal replasman tedavisine başlanma zamanının sağkalım ile ilişkisi olup olmadığını RIFLE sınıflaması kullanarak incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT BÖBREK YETERSİZLİĞİ

Böbrekler retroperitoneal bölgede bulunan her biri yaklaşık 120-150 gram ağırlığında olan organlardır. Her iki böbrekte yaklaşık 2.000.000 nefron vardır ve bir nefron glomerül ve tübülü olmak üzere iki kısımdan oluşur. Nefronda, glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorpsiyon (geri emilim) ve tübüler sekresyon (salgılama) sonucu idrar oluşur. Böbreğin temel fonksiyonlarını sayarsak (9);

1.Vücut sıvı ve elektrolit dengesinin korunması: Su, sodyum, potasyum, bikarbonat, kalsiyum, fosfor, magnezyum ve hidrojen.

2.Metabolik artık ürünlerin atılımı: Üre, ürik asit, kreatinin

3.İlaçlar, toksinler ve metabolitlerinin detoksifikasyonu ve atılımı

4.Ekstrasellüler sıvı hacmi ve kan basıncının hormonal düzenlenmesi

5.Hormon üretimi ve metabolizmasına katkı: Eritropoietin, D vitamini

6.Peptit hormonların yıkımı: İnsülin, glukagon, parathormon, kalsitonin, büyüme hormonu

7.Küçük molekül ağırlıklı proteinlerin yıkımı: Hafif zincirler, beta2-mikroglobülin.

8.Metabolik etki: Glukoneogenez, lipid metabolizması.

Akut böbrek yetersizliği klasik olarak; fiziksel travma, enfeksiyon, enflamasyon, hipotansiyon, toksisite nedenli ortaya çıkan ve üremi, oligüri veya anüri, hiperkalemi ve ödem ile bulgu veren böbreğin sıvı ve elektrolit homeostazını idame etme yeteneğindeki ani bozulma ile karakterize bir klinik sendromdur. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda % 16-67 dir ve ABH'nın komplikasyonları, kronik böbrek yetersizliği oluşumuna neden olması ve neden olduğu diğer uzak organ hasarları sonucu hastane mortalitesi belirgin artmaktadır (2).

2.1.1. ABY NEDENLERİ

Akut böbrek yetersizliğinde fizyopatolojinin daha kolay anlaşılabilmesi amacıyla ABY 1.Prerenal 2.Renal 3.Postrenal ABY olarak sınıflandırılır.

2.1.1.1. Prerenal ABY

Pre-renal azotemi ABY'nin en sık nedenidir (10). Böbreğin herhangi bir nedenle hipoperfüzyonu sonucu glomerüler filtrasyon hızı azalır ve elektrolit dengesizliği ile beraber metabolik asidoz oluşur. ABY gelişen olguların yaklaşık olarak %60-70'inde prerenal azotemi görülür. Prerenal ABY ye sebep olan sorun böbrek kan akımında renal parenkim hasarı oluşturmayaacak düzeydeki bozulmadır. Böbrek perfüzyonunun düzeltilmesi ile renal fonksiyonlar geri kazanılır. Prerenal ABY'de böbrek su reabsorbsiyonunu artırıp normovolemiyi sağlayabilmek için fazla miktarda sodyum tutar. Bu dengeleyici mekanizma (renal otheregölasyon) ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör antagonistleri ve non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların kullanımıyla bozulabilir. Dolayısıyla bu ajanların yaşlılar gibi yüksek risk grubundaki hastalarda kullanılırsa hafif hipoperfüzyonda dahi pre-renal ABY tetiklenebilir.

İntrinsik renal ABY ile ayırımında önemli bir tanı indeksi olan fraksiyonel sodyum ekskresyonu kullanılır. Prerenal ABY de fraksiyonel sodyum ekskresyonu % 1 in altındadır. Ancak kontrast nefropatisi ve pigment nefropatisinin neden olduğu intrinsik renal ABY'de de fraksiyonel sodyum ekskresyonu %1'in altındadır. Öte yandan diüretik kullanımına bağlı gelişen prerenal azotemide ve böbreğin sodyum reabsorbsiyonunun bozulduğu kronik böbrek hastalığı zemininde gelişen prerenal ABY'de fraksiyonel sodyum ekskresyonunun %1'in üzerinde olabileceği de bilinmelidir. Hipoperfüzyonun süresi ve şiddeti arttıkça mevcut iskemi akut tubuler nekroza neden olacağından renal kan akımı mümkün olduğunca erken düzeltilmelidir.

Etiyoloji:

1. Hipovolemik

- Gastrointestinal kayıplar(kusma, diyare, cerrahi drenaj)
- Renal kayıplar (Osmotik ajanlar, diüretikler, renal tuz kaybı)
- Deriden kayıplar (aşırı terleme, yanık)
- Kanama

2. Efektif dolaşan volümün azalması

- Konjestif kalp yetersizliği
- Hipoalbuminemi
- Hepatik siroz
- Sepsis ve vasodilatör tedavi
- Arteriyel ve venöz trombus

3. Otoregülatuar yanıt yetersizliği

- Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı
- Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

2.1.1.2. Renal ABY

İntrinsik ya da parenkimal ABY de denilebilir. Böbreğin ünitelerini (glomerül, tubülüs, interstisyum ve vasküler yapılar) etkileyen farklı nedenler sonucu parenkim hasarlanır ve böbrek fonksiyonu bozulur. Hastaneye yatmış bireylerde parenkimal ABY'nin en sık nedeni iskemi veya nefrotoksinlere bağlı gelisen akut tubüler nekrozdur (ATN). Akut tubuler nekrozun prerenal azotemiden farkı perfüzyonun düzeltilmesiyle fonksiyonların hemen düzelmemesidir. Ancak nefrotoksik ajanın kesilmesinin ardından olguların çoğunda böbrek fonksiyonları hızla düzelir.

Böbrekler yüksek kan akımı (kalp debisinin % 25' i) nedeniyle yüksek miktarda toksik maddeye maruz kalırlar. Aminoglikozidler, gram-negatif bakterial infeksiyonlarda sık kullanılan antibiyotiklerdir. Uygulanan dozun %10 u böbrekte birikir ve renal proksimal tübülenden emilip uzun süreli nefrotoksisiteye sebep olur. Aminoglikozidler, tübül hücresinin membranındaki asidik fosfolipidlere bağlanıp ve membran bütünlüğünü bozarak nefrotoksik etki oluştururlar. Kontrast maddeler ise direk sitotoksik etki ile renal hemodinamiği ve tübül dinamiklerini etkileyerek reyonel hipoksi dolayısıyla nefrotoksik etki oluştururlar. Ancak kontrast maddenin ne düzeyde nefrotoksik etki göstereceği hastanın altta yatan risk faktörlerine ve hidrasyon durumuna göre değişir (11). Amfoterisin B, doza bağımlı olarak yaptığı renal vasokonstriksiyon ve tübüler disfonksiyon ile akut böbrek yetmezliğine neden olur (12).

Etiyoloji:

- Glomerülonefritler ve pyelonefritler
- Tubulointerstisyel nefrit
- Nefrotoksisite (Antibiyotikler, radyografik kontrast maddeler, salisilatlar, ağır metal intoksikasyonu, sisplatin..)
- Bilateral kortikal nekroz
- Renal arter oklüzyonu (emboli, trombus, vaskülit..)
- Malign hipertansiyon

2.1.1.3. Postrenal ABY

Her iki böbrekten idrar akışını engelleyecek akut bir obstrüksiyon sonucu ortaya çıkar. Ultrasonografik değerlendirmede tespit edilen hidronefroz üriner obstrüksiyonun başlıca bulgusudur. Obstrüksiyonun tespitinde ultrasonografinin sensitivitesi %90, spesifitesi %100 e yakındır (13).

Etiyoloji:

1. Taş
2. Mesane boynu obstrüksiyonu
3. Posterior üretral valve
4. Üreterosele
5. Prostat hipertrofisi, neoplazi veya infeksiyonu

2.1.2. TANI

Akut böbrek hasarının tedavisinde en önemli basamak erken tanıdır. Mutlaka ayrıntılı anamnez ve detaylı fizik muayene yapılmalıdır. Öyküde özellikle renal hipoperfüzyon ve nefrotoksik ajanlar üzerinde durulmalıdır (ABY nin en sık nedeni). Intravasküler hacimde azalmaya yol açacak kusma, diyare, aşırı terleme, yanıklar ve hemoraji sorgulanmalıdır. Etkili kan dolaşımında azalmaya sebep olan konjestif kalp yetersizliği ve siroz değerlendirilmelidir. Nefrotoksik ajanlara maruziyet ve yakın zamanda uzamış hipotansiyon öyküsü akut tübüler nekrozu düşündürmelidir. İntrinsik akut böbrek hasarı açısından ayrıca lupus nefriti ve vaskülitler sorgulanmalıdır.

Hastanın renal kolik ağrıdan yakınması ve anormal işeme örneği ve genitoüriner sisteme ait malignite öyküsü postrenal ABY yi akla getirmelidir.

Ardından kan ve idrar testlerine bakılır. Serum kreatinin, elektrolitler, tam kan sayımı, kan üre azotu, kalsiyum, fosfor, albumin, tam idrar tetkiki, idrar sodyumu, idrar kreatinini ve idrar mikroskopisi araştırılmalıdır. İdrar osmolaritesi, elektrolitler ve kreatinin konsantrasyonu ATN ile prerenal böbrek yetersizliğinin ayırıcı tanısında faydalıdır. Ayırıcı tanıda özellikle fraksiyonel sodyum ekskresyonu oldukça sensitif bir testtir. Tablo 2’de fraksiyonel sodyum ekskresyonu ve diğer parametreler kullanılarak prerenal ABY ve intrinsek (renal) ABY ayırımının nasıl yapıldığı görülmektedir. Tam kan sayımında anemi sıklıkla kronik böbrek yetersizliği ile beraberdir. ABY tanısında bunlara ek olarak çeşitli görüntüleme tetkikleri de kullanılabilir. Direkt batın grafisinde her iki böbreğin de küçülmüş olması kronik bir tabloyu düşündürür. Ayrıca direkt batın grafisinde radyopak taş olup olmadığı da görüntülenebilir. Renal USG güvenli, hızlı sonuç verdiği için, uygulanmasının kolay olması ve herhangi bir risk barındırmamasından dolayı azotemi durumunda istenecek ilk radyolojik incelemedir. Renal USG özellikle obstrüktif üropati için sensitiftir (14). Böbrek biyopsisi özellikle parenkimal hastalık düşünülen hastalarda yapılabilir.

Tablo 2. Renal Prerenal Postrenal ABY ayırımının yapılması

BULGU	PRERENAL ABY	RENAL ABY	POSTRENAL ABY
BUN/Kreatinin	>20	10-20	10-20
İdrar dansitesi	>1020	1010	Erken evre>1010 Geç evre>1010
Fraksiyonel Na⁺ Ekskresyonu	<%1 (diüretik kullanımına bağlı Prerenal ABY de > %1	>%1 (kontrast nefropatisinde < %1)	
İdrar miktarı	azalmış	Oligürik, nonoligürik	değişken
İdrar Na⁺	<20 mEq/L	30-40 mEq/L	
İdrar osmolaritesi	>350 mosm/L	<350 mosm/L	Değişken

2.1.3. AKUT BÖBREK YETERSİZLİĞİNİN SONUÇLARI

- **Hiperkalemi:** Böbrek yetersizliğinde en acil düzeltilmesi gereken elektrolit bozukluğudur. İdrar akım hızı tübüler potasyum sekresyonunun belirleyicisi olduğundan oligürik hastalar nonoligürik hastalara göre hiperkalemiye daha yatkındırlar.
- **Metabolik asidoz:** Asit atılımı tübül fonksiyonu olduğundan GFR derecesi ile asidoz uyumlu olmayabilir. Hidrojen iyonunun atılıp bikarbonatın tutulamamasının sonucu anyon açıklı asidoz oluşur.
- **Üremi:** Endojen toksinlerin birikimi sonucu oluşan üreminin semptomları arasında letarji, iştahsızlık, bulantı sayılabilir. Üreminin kanama eğilimi, konvülziyon veya koma gibi durumlara yol açması acil diyaliz uygulanmasını gerektirir.
- **Sıvı homeostazının bozulması:** Prerenal azotemisi olan hastalarda böbrek sodyum tutulumunu arttırarak intravasküler volümü dolayısıyla perfüzyonu idame ettirmeye çalışır. ABY hastalarında aşırı sıvı yükü ve hiponatremi en sık görülen su ve sodyum homeostaz bozukluğudur.
- **Kalsiyum ve fosfor metabolizmasının bozulması:** GFR nin ileri derece düşmesi sonucu fosfor atılımı bozulur. Fosfor artışı kalsiyum fosfat tuzu oluşumuna neden olur. Bu nedenle hipokalsemi tedavisi dikkatli yapılmalı ancak tedavi edilmemiş hipokalsemi sekonder hiperparatiroidizme yol açacağından hiperfosfatemi için anti-fosfat ajanlar kullanılmalı ve hipokalsemi düzeltilmelidir.
- **Hematolojik problemler:** Üremik koagülopati ve trombosit disfonksiyonuna bağlı kanama eğilimi olabilir. Eritropoetin üretimi azalmasına bağlı gelişen anemi sıklıkla kronik böbrek yetmezliğinde görülür.
- **Perikardit:** Üremik toksinlerin birikimi sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

2.1.4. AKUT BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE TEDAVİ

2.1.4.1. Sıvı Resüsitasyonu ve Vasopresör Tedavi

Sodyum ve su atılımı özellikle oligürik hastalarda problem oluşturacağından sıvı resüsitasyonu çok dikkatli yapılmalıdır. Hipovolemiye bağlı olduğu düşünülen saf prerenal azotemide volüm replasmanına yanıt alınması tanısal olduğu kadar tedavi edici özelliğe de sahiptir. Belli hesaplamalarla hastanın sadece ekstraselüler sıvı hacminin yerine konması değil günlük kilo takibi ve aldığı-çıkarıldığı takibi ile kayıplar monitorize edilerek sıvı resüsitasyonu hedeflenmelidir. Hasta fizik muayene bulguları ile hipovolemik ise (deri turgoru, ortostatik hipotansiyon, muköz membranların kuru olması vb.) renal yetmezlik bulguları ve diürezde azalma olsa dahi sıvı replasmanı yapılmalıdır. Öte yandan normovolemik ve ödematöz bir hastada sıvı kısıtlaması gereklidir. Kısıtlama yapılırken renal ve ekstrarenal kayıplar ile hissedilmeyen kayıplar gözönünde bulundurularak farklı formüller kullanılabilir. Travmatik rabdomiyoliz, cerrahi sonrası (özellikle aort cerrahisi sonrası ve renal transplantasyonda) akut tübüler nekroz, kontrast nefropatisi, amfoterisin B, yüksek doz metotreksat, sülfonamid ve asiklovir gibi nefrotoksik ajanlara bağlı akut böbrek hasarı gibi bazı özel durumlar erken ve yoğun sıvı tedavisinin yararlı olduğunun açıkça gösterildiği belli başlı durumlardır (15).

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) grubu tarafından 2013 yılında yayınlanan, akut böbrek hasarının tanı ve yönetimine ilişkin derlemede hemorajik şok varlığı dışında akut böbrek hasarının sıvı resüsitasyonunda birincil olarak kolloidlerden izotonik kristalloidler önerilmiştir. Bu öneride, kolloidlerin akut böbrek hasarı yaptığına ilişkin kanıtlar ve yüksek maliyetleri sebep olarak gösterilmiştir. Aynı derlemede, intravasküler hacim optimize edildikten sonra vasopresör ajanların kullanılması önerilmiştir. Birincil olarak dopamin veya norepinefrin kullanılmasının arasında belirgin fark olmadığı belirtilmiştir. Ancak dopaminin norepinefrine kıyasla daha fazla aritmojen olduğu görülmüştür. Norepinefrin ile vasopressin kıyaslandığında ise, vasopressinin kan basıncını arttırıp diürezi iyileştirdiği ancak sağkalımı arttırdığı veya renal replasman tedavisi ihtiyacını azalttığına gösterilemediği belirtilmiştir (16).

2.1.4.2. Elektrolitlerin dengelenmesi

Elektrolit dengesizliklerinden hiperkalemi düzeltilmesi en acil olan elektrolit bozukluğudur. Rabdomiyoliz ve tümör lizis sendromu olan hastalarda hiperfosfatemiye

dikkat edilmelidir. Hiperfosfatemi için hasta hiperkalsemik değilse fosfat bağlayıcı ajan olarak kalsiyum karbonat kullanılabilir.

2.1.4.3. Nefrotoksik ajanlardan kaçınılması

Kullanılan tüm ilaçlar gözden geçirilmeli ve varsa NSAID veya ACE inhibitörleri gibi böbrek kan akımını ve otheregölasyonunu bozan ilaçlar tedaviden çıkarılmalıdır. Böbrek atılımı olan ilaçların doz ayarlaması yapılmalı, böbrek fonksiyonları düzeldikçe ilaç dozlarının arttırılması unutulmamalıdır. Kronik böbrek yetmezliği olan veya akut böbrek hasarı olan hastalarda mümkün olduğunca kontrastlı görüntülemelerden kaçınılmalı eğer bu olası değilse görüntüleme öncesi hidrasyon sağlanarak nefrotoksisite en aza indirilmeye çalışılmalıdır.

2.1.4.4. Farmakolojik tedaviler

Akut böbrek hasarı tedavisi için loop diüretikleri ve manitol önerilse de bu tedavilerin sağkalımı arttırdığına dair yeterli kanıt yoktur (17). Ho ve Power tarafından yayınlanan derleme ve metaanalizde loop diüretiklerinin kullanımının hastane mortalitesi ve renal replasman tedavisi uygulanma oranını azaltmadığı belirtilmiştir (18). KDIGO grubunun derlemesinde de akut böbrek hasarı tedavisinde aşırı sıvı yükü durumu dışında diüretik kullanımı önerilmemiştir (16).

Akut böbrek hasarında çok tartışmalı olan bir tedavi de düşük doz dopamin infüzyonudur. Dopaminin renal vasodilatör olmasına ek olarak doğrudan solüt atılımına etki gösterdiği iddia edilir (19). 1996 yılında yayınlanan iki makaleyle birlikte düşük doz dopamin tedavisinin etkinliği sorgulanmaya başlamıştır (20) ve günümüzde ABY’de bir tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir (21).

Akut tubuler nekrozda kalsiyum kanal blokerleri tedavide önerilmiştir. Burada kalsiyum kanal blokerlerinin vasokonstriksiyonu inhibe edici etkileri değil, artmış intraselüler kalsiyumun hücre ölümünün ortak yolağı olabileceğine dair elde edilmiş kanıtlar gözönünde bulundurulmuştur (22).

2.1.4.5. Girişimsel tedaviler

Postrenal ABY’de tedavinin temel prensibi obstrüksiyonun giderilmesidir. Mesane çıkış yolu obstrüksiyonlarında üretral kateter takılmalıdır. Bu mümkün olmadığında (prostat hipertrofisi, üretra darlığı) perkütan sistostomi denemelidir. Üst

üriner sistem obstrüksiyonunda ise renal pelvise görüntüleme rehberliğinde perkütanöz olarak bir kateter yerleştirilebilir.

2.1.4.6. Renal replasman tedavileri

Uchino ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlanan yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda akut böbrek hasarı ile ilgili yaptıkları çok uluslu, çok merkezli çalışmada akut böbrek hasarının sıklığı %6 bulunmuş, aynı grupta sürekli renal replasman tedavi sıklığı %5 olarak saptanmıştır (23). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda sürekli renal replasman tedavisi desteği gerektiren böbrek yetersizliklerinin çoğunluğu akut durumlardır. Sürekli renal replasman tedavilerinde, solüt eklenmesi veya uzaklaştırılması ve fazla sıvının filtre edilmesi hedeflenir.

Renal replasman tedavi yönteminin seçiminde hastanın aşırı sıvı yüklenmesi, hiperkatabolik durum, kardiyovasküler dengesizlik, solunum sıkıntısı, kanama eğilimi ve major cerrahi girişim sonrası gibi faktörler ile birimin teknik olanakları göz önünde bulundurulur.

2.1.4.6.1. Sürekli Renal Replasman Tedavisi (SRRT)

Hemodinamisi stabil olmayan ve/veya aşırı sıvı yüklenmesi olan hastalarda ise SRRT en iyi tedavi şeklidir. SRRT tedavisinin farklı tipleri bulunmaktadır (24).

1. Devamlı venden vene hemofiltrasyon (SVVHF)
2. Devamlı venden vene hemodiyaliz (SVVHD)
3. Devamlı venden vene hemodiyafiltrasyon (SVVHDF)
4. Yavaş devamlı ultrafiltrasyon (SCUF)

1. Devamlı venden vene hemofiltrasyon (CCVH): Büyük miktarda sıvı atılımını sağlayan filtreler ve ultrafiltrat tarafına yerleştirilmiş bir pompa desteğiyle transmembran basıncı artırılır ve yüksek dozda hemofiltrasyon (35 ml/kg/saat) uygulanabilir. Solüt yükü konvektif klirensle uzaklaştırılır. Konveksiyonda kan ultrafiltrat oluşmasını sağlayan porları olan bir membran boyunca hareket eder. Ultrafiltrat, filtre öncesi veya sonrası replasman sıvısı kullanılarak yerine konulur. Ufak ve orta büyüklükteki moleküller solütün vasküler boşluktaki konsantrasyonu ve ultrafiltrasyon hızı ile bağlantılı olarak, konveksiyonla uzaklaştırılması

sağlanabilir. Yüksek dozda uygulandığı takdirde ağır sepsiste enflamatuvar moleküllerin atılımında yararlı olduğu ileri sürülmüştür (25).

2. Devamlı venden ve hemodiyaliz (CVVHD): Diyaliz membranının bir tarafında kan akımı olurken, kanın hareket yönünün aksi yönünde diyaliz solüsyonu dolaşır. Konsantrasyon farkı ile difüzyon klirens sağlanır. Steril ve fizyolojik diyalizat kullanılır. Kan ve diyalizat yarı-geçirgen bir membran yoluyla temas ederler. Solüt iki ortam arasındaki konsantrasyon farkı ile hareket ederler. Membrandan solütün uzaklaştırılması geçirgenlik katsayısı, solütün yükü, membranın pH' sı ve membran üzerindeki konsantrasyon farkı ile bağlantılıdır (24).

3. Devamlı venden vene hemodiyafiltrasyon (CVVHDF): Bu yöntemde hem konveksiyon hem de difüzyon ile solüt atılımı tekniği kullanılır. Klirens için filtre öncesi veya sonrası replasman sıvısı ve diyalizata gereksinim vardır. Teorik olarak difüzyon ve konvektif klirens kombinasyonunun klirensi artıracığı düşünülmüştür. Ancak çalışmalar bu yöntemin solüt klirensi sağlamada üstünlüğü olmadığını göstermektedir (24).

4. Yavaş devamlı ultrafiltrasyon (SCUF): Hemofiltrasyonda (HF) sıvı uzaklaştırılması ultrafiltrasyonla olur. PD'inde ultrafiltrasyon, osmotik sıvı kaymasından oluşur. HF'da ise transmembran basıncı yaratılarak sağlanır. Venöz dönüş basıncı artırılarak UF miktarı artırılabilir. Yeni geliştirilen HF makinelerindeki UF'un doğruluk oranı çok yüksektir. Hastanın kaybettiği elektrolitler ve sıvı başka bir ven yoluyla hastaya verilir. Bu yöntem özellikle konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda sıvı yükünü azaltma amacıyla uygulanır (26).

2.1.5. Yoğun Bakımda Yatan Hastalarda Akut Böbrek Hasarı

Yoğun bakımda takip edilen hastalar için ABH önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Yoğun bakımda ABH sıklığı, nedenleri, erken tanınması ve önlenmesi, mortalitesinin belirlenmesi amaçlı birçok çalışma yapılmıştır.

Ostermann M. ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınladıkları 22 yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmiş 41.972 hastanın dahil edildiği retrospektif analizde yoğun bakımda yatan hastaların yaklaşık %35 inde akut böbrek hasarı görüldüğü belirtilmiştir. Çalışmada hastalar RIFLE sınıflaması kullanılarak gruplandırılmıştır. Bu çalışmada,

yoğun bakım hastalarındaki ABH'nın %50'nden fazlasında en önemli nedenin sepsis ve septik şok olduğu, septik akut böbrek hasarının mortalitesinin ise hasarın şiddetine göre %20.9 ile %56.8 arasında değişmekte olduğu belirtilmiştir (27).

Bagshaw SM. ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları prospektif dizayn edilmiş, retrospektif analizde yoğun bakımda takip edilmiş 120.123 hasta verileri incelenmiş ve ABH sıklığı %36,1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada RIFLE sınıflaması kullanılarak ABH tespit edilen hastaların mortalitesinin ABH olmayanlara oranla belirgin düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada da sepsis; yoğun bakım yatış nedeninin ve yoğun bakımdaki ABH'nın en sık nedeni olarak gösterilmişti (28).

Yoğun bakımda sık karşılaşılan ve ABH'na neden olan durumlar;

1. İskemik ABH

- Ekstraselüler sıvı azalması
- Yanıklar
- **SEPSİS**
- Post-operatif hasta (özellikle kardiyak cerrahi)
- Pankreatit
- Travma

2. Akut bilateral kortikal nekroz

3. Nefrotoksisite

- Nefrotoksik ilaç kullanımı
- Kontrast madde kullanımı
- Myoglobinüri

4. Kanseri ilişkili

- Obstrüktif üropati
- Tümör lizis sendromu
- Hiperkalsemi

5. Karaciğer ilişkili ABH

- Prerenal azotemi
- Hepatorenal sendrom
- ATN

6. Renal vasküler hastalıklar (emboli, trombus, vaskülit)

2.1.6. Akut Böbrek Yetersizliğinde Prognoz

Akut böbrek yetersizliği, diğer komorbid hastalıklar bulunmadığında tamamen düzelebilirken sepsis, çoklu organ yetersizliği ve majör cerrahi sonrası tüm gelişmiş destek tedavilerine rağmen ilerleyici bir tablo oluşmaktadır. Akut böbrek hasarının (ABH) erken tanınması, renal fonksiyonların hızlı geri döndürülmesinde en önemli etkenidir. ABH'nın standardize edilmiş tek bir sınıflaması olmadığından biyokimyasal ve klinik ABH tanımı değişkenlik göstermekteydi. Bu karmaşıklığı ortadan kaldırmak için son yıllarda YBÜ'nde yatan hastalarda ABH sıklığının tanınması, mortalitenin belirlenmesi ve hemodiyafiltrasyon zamanlaması için birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalarda 2004 yılında ADQI tarafından tanımlanan RIFLE sınıflaması karşılaştırmalı olarak değerlendirilmeye çalışılmıştır (28-30). Çalışmalarda, ABH'nın YBÜ'nde yatan hastaların mortalitesini belirgin arttırdığı, kreatinin düzeyindeki küçük yükselmelerin dahi anlamlı akut böbrek hasarını gösterdiği belirtilmiştir. YBÜ'nde yatan hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki küçük değişikliklere dahi duyarlı olduğu tespit edilen RIFLE sınıflamasının ABH erken tanınmasında ve farkındalığı arttırmadaki önemi vurgulanmaktadır (30).

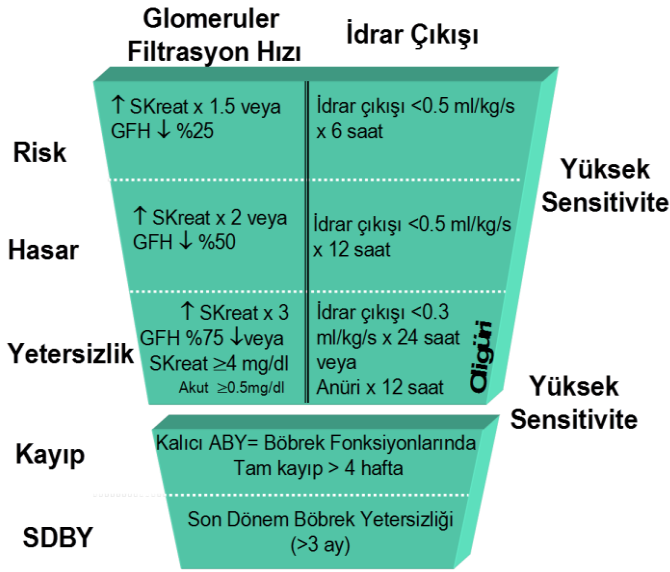
2.2. RIFLE SINIFLAMASI

Akut böbrek hasarının patogenezi tartışmadan önce tanımının doğru ve ortak bir dil kullanılarak yapılması gerekmektedir. ABH tanımlamalarında ve tanı aşamasında birçok farklı ölçütler bulunmaktadır. Bunlara örnek vermemiz gerekirse:

- a) 48 saat içerisinde serum kreatininde 0,5 mg/dl artış
- b) Serum kreatininde 0,3 mg/dl veya %20 artış

Bütün bu farklı değerlendirme ve tanı ölçütleri ABH tanımlamasında bir karmaşaya sebep olmaktadır. Bu da ortak dil kullanımını dolayısıyla çokuluslu, çokmerkezli çalışma yapılması noktasında problem oluşturmaktadır. Bu problemi çözmek amaçlı ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) grubu 2004 yılında RIFLE

(Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease) sınıflamasını geliştirmiştir (6). Bu sınıflamanın da problemleri tarafları bulunmaktadır. İdrar miktarının takibi için üriner kateter bulunma zorunluluğu olması ve kreatinin ölçütüyle evreleme yapmak istendiğinde ise başlangıç kreatinininin olmaması ve düzenli takibinin yapılmamış olması sınıflamada problem oluşturmaktadır. Grafik 1’de RIFLE evreleme sistemi görülmektedir. Yapılan birçok çalışmada, RIFLE sınıflamasının ABH tanınmasında duyarlılığının yüksek olduğu, mortalitenin öngörülmesinde de anlamlı olduğu gösterilmiştir (2,3,4,30).



Grafik 1. RIFLE Evreleme Sistemi

2.3. APACHE II SKORLAMASI

Genel YBÜ hastaları için hastalık ciddiyetini değerlendiren ilk skorelama sistemi Knaus ve arkadaşları tarafından 1981 yılında geliştirilmiştir (31). Yedi organ sistemine ait 34 fizyolojik ölçümün her birine belirlenmiş bir aralık yardımı ile verilen 0-4 arası puanların toplamı Akut Fizyoloji Skoru (AFS)’u oluşturur. Ölçümlerin puanlandırılmasının, hastaların yoğun bakımdaki ilk 24 saat içindeki normalden en fazla sapma gösteren değerleri üzerinden yapılması gereklidir. Hesaplanan Akut Fizyoloji Skoru hastalığın şiddetini gösterir. APACHE sisteminin ikinci bölümünde ise kronik sağlık durumu harflerle belirlenir (A,B,C,D). “A” akut hastalıktan önceki son altı aylık dönemde sağlıklı olan bireyi ifade ederken, “D” ciddi kronik organ yetmezliğini ifade eder. Rutin kullanım için karmaşık olan APACHE sistemi Knaus ve arkadaşları

tarafından yeniden düzenlenerek basit ve klinik olarak daha kullanışlı olan APACHE II skorlama sistemini oluşturmuşlardır (32).

APACHE II’de fizyolojik ölçümlerin sayısı, sonucu belirlemeye etki etmede değer kaybı olmayacak şekilde 34’den 12’ye düşürülmüştür. Örneğin; daha az sıklıkla ölçülen laktik asit, cilt anerji testi, serum osmolaritesi gibi APACHE I’de yer alan ölçümler kaldırılmış, kan üre nitrojeni (BUN) yerine serum kreatinin değeri alınmış ve serum bikarbonatı yerine de arteriyel pH kullanılmıştır.

Bu değişiklik yapılırken albümin düzeyi, serum glukozu ve santral ven basıncı gibi değişkenlerin sonucu belirlemeye daha az etki ettikleri görülmüş, öte yandan nörolojik fonksiyonun değerlendirilerek elde edilen GKS puanının ve renal fonksiyon kaybının prognozu belirlemede etkinliği belirlenerek skordaki puanlaması arttırılmıştır (32).

APACHE II skorlama sisteminde değerlendirilmeye alınan alveolo-arteriyel oksijen basınç gradienti (PA-a DO₂)’ni hesaplamak için kullanılan denklem inspire edilen oksijen yüzdesine (FİO₂) bağımlı olduğundan, FİO₂’nin %50 den az olduğu durumlarda arteriyel kan parsiyel oksijen basıncı (PO₂)’nin değerlendirildiği bir aralık geliştirilmiştir. APACHE II skorlama sistemi Tablo-3’te gösterilmiştir.

Tablo 3. APACHE II skorlaması

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler				Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤ 49	
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
Oksijenasyon										
FiO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200					
FiO ₂ < 0.5 ise PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55	
Arteriyel pH (tercih)	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15	
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110	
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Serum kreatinin (mg/dL)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6			
Akut renal yetmezlik ⇒ x 2										
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
Glasgow koma skoru (GKS)										
Puan= 15-Gerçek GKS										
A. Toplam akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)										
B. Yaş puanı (yıl): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan										
C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa*										
a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan										
Toplam APACHE II Skoru= A + B + C										

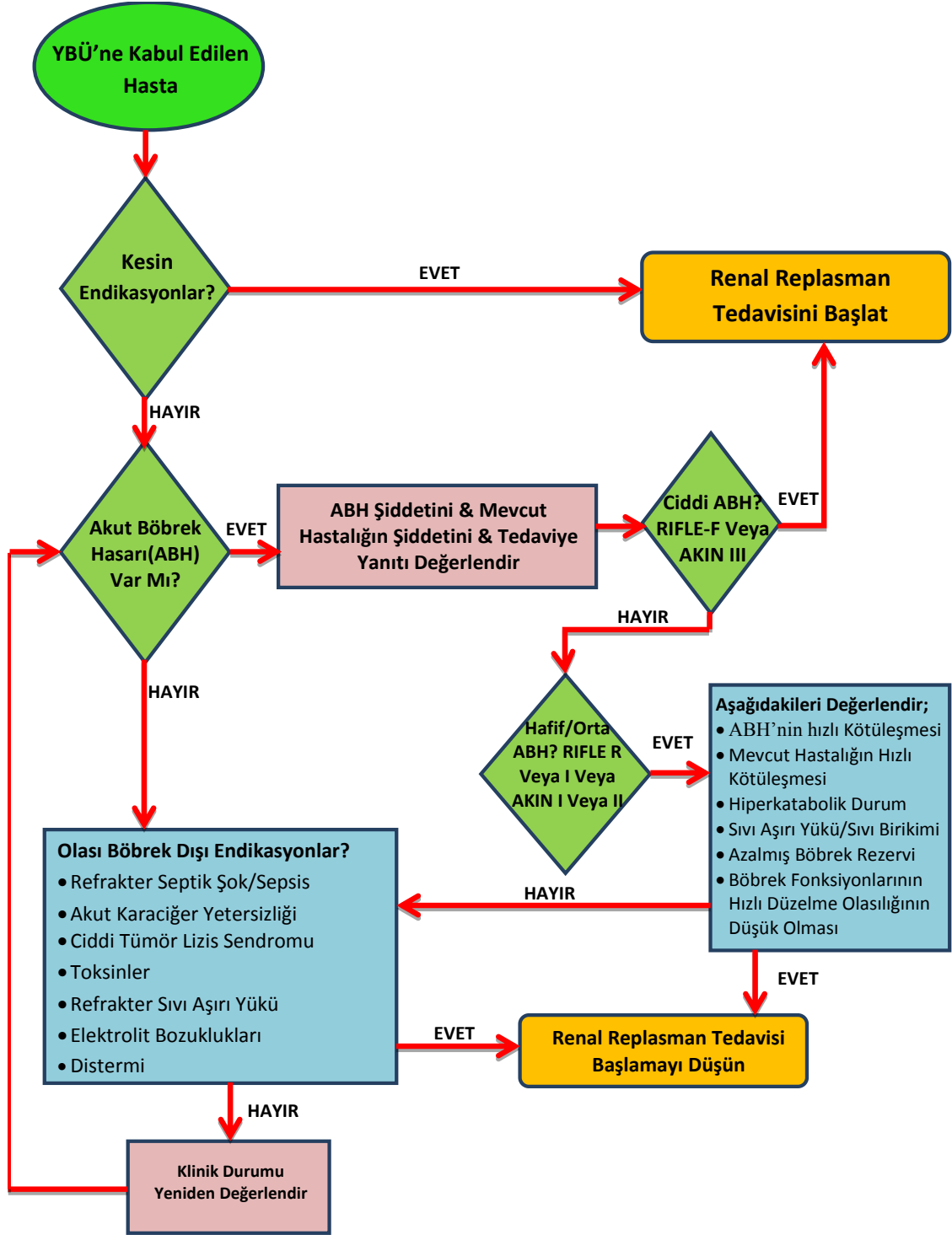
* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyak semptomlar, Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, Immünsüpresyon: Immünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'na bağlı Acil Yoğun Bakım Ünitesi'nde Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde, fakülte etik kurulunun 11 Mart 2014 tarih ve 604/02-6280 sayılı belge ile onayı alınarak yapıldı. Çalışma retrospektif, gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. 1 Ocak 2012 ile 31 Aralık 2013 arasında yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan 291 hastaya ait tıbbi dökümanlardan belirlenen verilerin elde edilerek kaydedilmesi planlandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yoğun bakıma kabul nedeni, cinsiyeti, yaşı, vücut ağırlığı, yandaş hastalıkları, vasopresör/inotrop ajan kullanımı, kan transfüzyonu yapılıp yapılmadığı, mekanik ventilasyon gereksinimi, APACHE II skorları, yatışın ilk günündeki RIFLE evresi, yoğun bakım yatış süresi ve yoğun bakım mortalitesi kaydedildi. Yoğun bakım ünitemizde renal replasman tedavisi başlama kararı alınırken Grafik 2'de görülen algoritma uygulanmaktadır. Bu algoritmaya göre renal replasman tedavisi uygulanan hastaların tedaviye başlama kararı alındığı RIFLE evresi ve bu hastaların evrelere göre mortalite oranları kaydedildi.

24 saatten kısa YBÜ yatışı olan, 18 yaş altı hastalar, öncesinde kronik böbrek yetersizliği öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yatışının ilk günündeki RIFLE evresi hesaplanırken kreatinin ve idrar çıkışına göre hangi kriterde evre daha kötü ise o kabul edildi. Başlangıç kreatinin değeri bilinmeyen, renal hastalık öyküsü olmayan hastalar için MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) denklemi kullanılarak tahmin edilen kreatinin değeri başlangıç kreatininini kabul edildi. MDRD denklemi, GFR normal aralıkta kabul edilerek hastaların yaş, cinsiyet ve ırka göre bazal kreatinin değerinin tahmini amacıyla kullanılmaktadır (Tablo 1).



Grafik 2. AYBÜ'nde Uygulanan Renal Replasman Tedavisi Başlama Algoritması

Algoritmada belirtilen kesin endikasyonlar; serum pH değerinin 7,15'in altında olması, idrar çıkışının 12 saatte 200 mL'den az olması, ABH ile beraber diüretik dirençli organ ödeminin bulunması (pulmoner ödem), üremik komplikasyonların varlığı

(ensefalopati, kanama), potasyumun 6 mmol/L'den yüksek olması olarak belirtilmiştir (33).

Hastalarda akut böbrek hasarı (ABH) gelişim sıklığı, yaş, cinsiyet ve yandaş hastalıkların bu sıklığa etkisi, ABH görülen hastaların renal replasman tedavisi uygulanma oranları, mekanik ventilasyon süresi, vasopresör/inotrop gereksinimi, kan ürünü kullanım sıklığı ve mortalite karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Renal replasman tedavisinin başlanma zamanının mortaliteye etkisinin olup olmadığı, RIFLE evreleme sisteminin yoğun bakımda kullanımının pratikliği, APACHE II skoru ile karşılaştırılması ve sonuçları öngörmedeki etkinliği istatistiksel olarak değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton Test ve Yates Continuity Correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız retrospektif olarak düzenlendi ve 1 Ocak 2011-31 Aralık 2013 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Yoğun Bakım Ünitesi'nde tedavi edilmiş 291 hastaya ait veriler incelendi. 34 hasta yoğun bakım yatışı 24 saatten kısa olduğu, 6 hasta 18 yaşından küçük olduğu, 7 hasta da KBY öyküsü olduğu için çalışmadan çıkarıldı ve sonuçta toplam 244 olgu değerlendirildi. Çalışmaya katılan olguların yaşları 21 ile 94 arasında değişmekte olup, ortalama $62,40 \pm 18,19$ yıldır. Çalışmaya katılanların % 43,9'u (n=107) kadın, %56,1'i (n=137) erkektir. Tablo 4'te hastalara ait yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı görülmektedir.

Tablo 4. Hastaların Demografik Özelliklerin Dağılımı

		Min-Mak	Ort $\pm$ SD
Yaş (yıl)		21-94	62,40 $\pm$ 18,19
		n	%
Cinsiyet	Kadın	107	43,9
	Erkek	137	56,1

Min=Minimum, Mak=Maksimum

Hastaların yoğun bakıma kabul edilme nedenleri incelendiğinde %30,7 (n=112) oranla akut solunum yetersizliği (ASY) ve % 30,3 (n=74) oranla sepsis en fazla sıklıkta görülmektedirler. Bu hastaları post-operatif takip ve tedavi amacıyla yatırılmış olan 37 (%15,1) hasta izlemektedir. Olguların geliş tanılarına göre dağılımı Tablo 5'te görülmektedir.

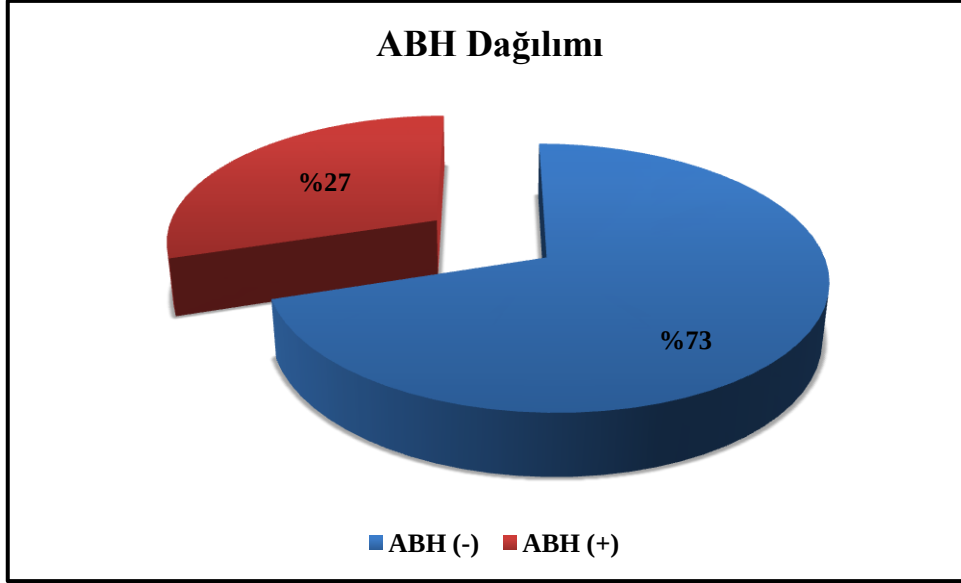
Tablo 5. Hastaların Geliş Tanılarının Dağılımı

Geliş Tanısı	N	%
Akut Böbrek Yetersizliği	6	2,5
Sepsis	74	30,3
Akut Akciğer Ödemi	2	0,8
ARDS	2	0,8
Akut Solunum Yetersizliği	75	30,7
Hemorajik Şok	12	4,9
İntoksikasyon	3	1,2
Multitravma	7	2,9
Nörolojik neden	13	5,3
Postoperatif takip	37	15,1
Post KPR	10	4,1
Yanık	3	1,2

KPR: Kardiyopulmoner Resüsitasyon

Çalışmamıza dahil edilen 244 hasta yoğun bakım yatışının ilk günü RIFLE sınıflaması kullanılarak Akut Böbrek Hasarı (ABH) açısından değerlendirildiğinde 67'sinde ABH görüldü (67/244; %27). Grafik 3 yoğun bakımda ABH dağılımını göstermektedir. ABH görülen hastaların yaş ortalaması 66,84±15,6 yıl olarak bulundu ve ABH olmayanlarla (60,72±18,83yıl) karşılaştırıldığında yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,019, p<0,05$). ABH gelişmiş olan hastaların % 41,7'si (n=28) kadın, % 58,3'ü (n=39) erkek idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,49; p>0,01$).

Yatışın ilk gününde RIFLE sınıflamasına göre ABH görülen hastaların yoğun bakım yatış sürelerinin [ABH (-) = 8,61±12,95 gün, ABH(+) =12,09±13,33 gün] ABH olmayanlarla karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu ($p<0,01$). ABH, yoğun bakımda yatış süresini belirgin olarak arttırmaktadır (Tablo 6).

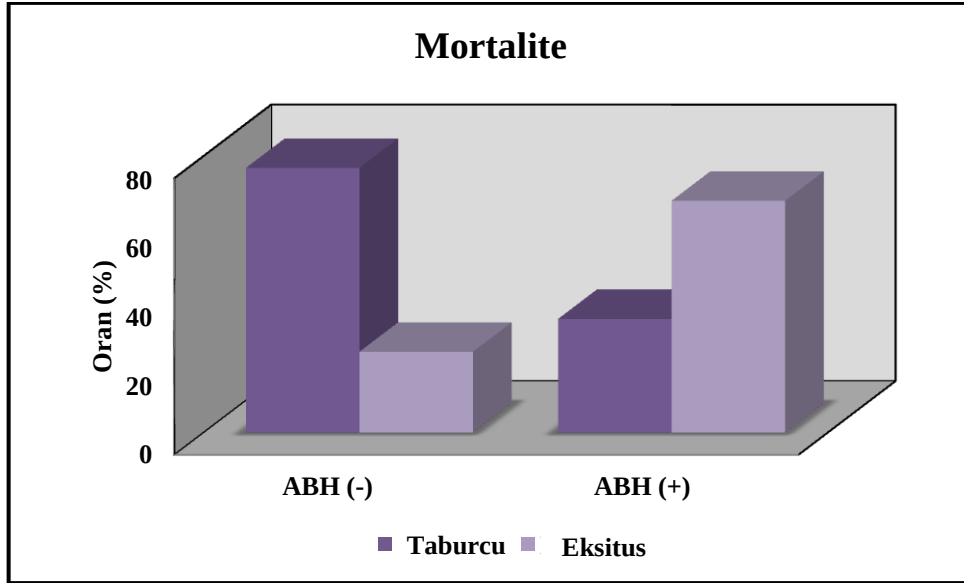


Grafik 3. Yatışın ilk gününde Akut Böbrek Hasarı Görülme Oranları

Hastalar ABH gelişimine etki edeceği düşünülen hipertansiyon, diyabet ve malignite öyküsü açısından değerlendirildi. ABH olan hastaların % 32,9'unda (n=22) diyabet öyküsü tespit edilirken, % 43'ünde (n=29) de hipertansiyon öyküsü bulunmakta idi. Hastaların % 32,8'inde (n=80) herhangi bir sisteme ait malignite öyküsü bulunmakta idi. Bu veriler, ABH görülmesi açısından incelendiğinde ABH görülme durumuna göre olgularda diyabet veya hipertansiyon görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (diyabet: $p=0,149$; hipertansiyon: $0,835; p>0,05$).

Malignite öyküsü ile ABH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,124$; $p>0,05$), ABH görülen olgularda malignite varlığı oranının, ABH görülmeyen olgulara göre yüksek olması dikkat çekmektedir

Tüm hastalar değerlendirildiğinde, 244 hastanın % 63,5'inin (n=155) servise taburcu edildiği, % 36,5'unun (n=89) ise yoğun bakımda eksitus olduğu görüldü. Bu değerlendirme yatışın ilk günündeki RIFLE evresine göre yapıldığında ABH olanların %64,1'inin (n=43), olmayanların ise % 25,9'unun (n=46) eksitus olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel değerlendirmede de anlamlı düzeyde fark görüldü ($p<0,001$). ABH görülmeyen 177 hastanın % 25,9'u (n=46; 4/177) eksitus olurken, ABH görülenlerde bu oran % 64,1'dir (n=43; 49/67). ABH görülen olgularda eksitus olma oranı, ABH görülmeyen olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir. ABH görülen olgularda eksitus olma oranı 6,69 kat fazladır (Odds:6,69; CI:3,66-12,22). Grafik 4 yoğun bakımda ABH gelişimine göre eksitus ve taburcu olan hastaların dağılımını göstermektedir.



Grafik 4. Yatışın ilk gününde ABH Görülmesine Göre Mortalite Oranı

ABH gelişiminin yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, YBÜ yatış süresi ve malignite ilişkisi ile ABH sıklığının mortaliteye etkisinin değerlendirme sonuçları Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6. Yandaş hastalık, yaş, cinsiyet, YBÜ yatış süresi ve mortalite verilerinin giriş RIFLE evresine göre ABH olan ve olmayanlarda değerlendirilmesi

		ABH (-) (n=177)		ABH (+) (n=67)		P
		n	Ort±SD	n	Ort±SD	
Yaş (yıl)		177	60,72±18,83	67	66,84±15,6	^a 0,01
YBÜ Yatış Süresi(gün)		177	8,61±12,95 (5,0)	67	12,09±13,33 (7,0)	^c 0,002*
		n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet	Kadın	79	(%44,6)	28	(%41,7)	^b 0,49
	Erkek	98	(%55,4)	39	(%58,3)	
Diyabet	Yok	135	(%76,2)	45	(%67,1)	^b 0,14
	Var	42	(%23,8)	22	(%32,9)	
Hipertansiyon	Yok	103	(%58,1)	38	(%56,7)	^b 0,83
	Var	74	(%41,9)	29	(%43,3)	
Malignite	Yok	124	(%70,0)	40	(%59,7)	^b 0,12
	Var	53	(%30,0)	27	(%40,3)	
Mortalite	Taburcu	131	(%74,1)	24	(%35,8)	^b 0,001**
	Eksitus	46	(%25,9)	43	(%64,2)	

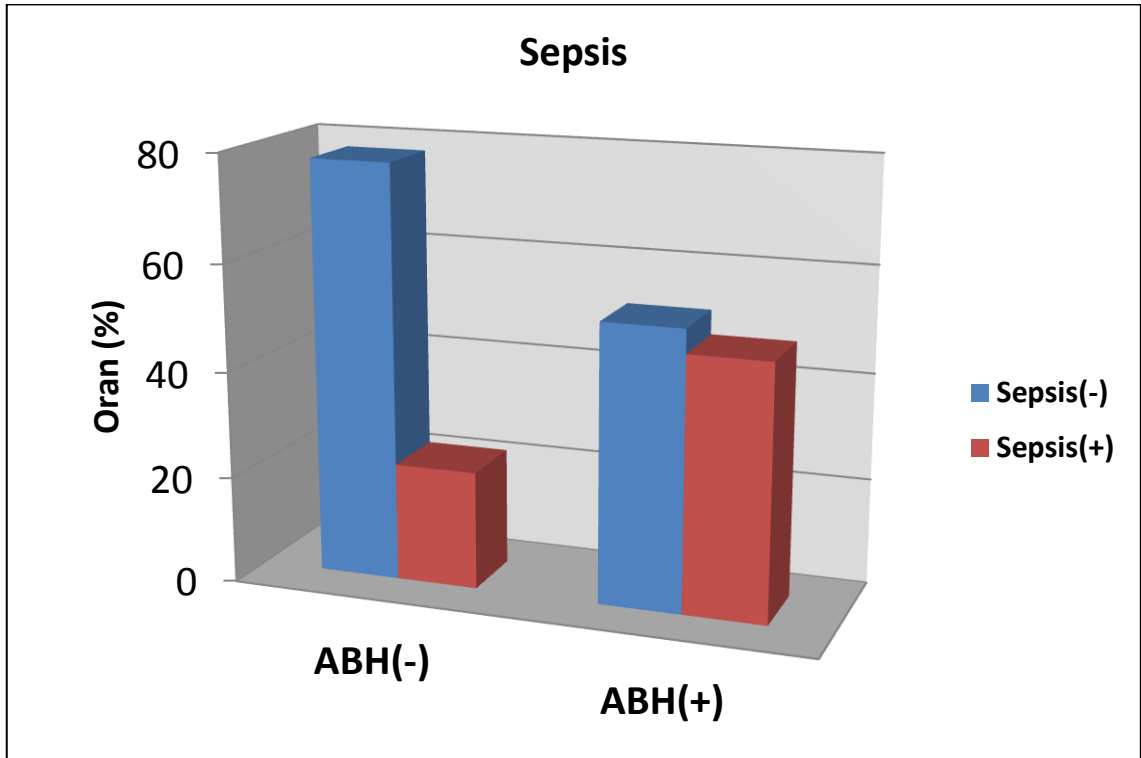
^aStudent-t Test

^bPearson Ki-kare Test

^cMann Whitney U Test

**p<0,01

Yatışının ilk gününde RIFLE sınıflamasına göre ABH görülen hastalarda sepsis görülme oranları incelendiğinde ABH olmayanlara oranla istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,01$; $p<0,05$). ABH görülen olgularda sepsis görülme oranı, ABH görülmeyen olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir. ABH görülen olgularda sepsis görülme oranı 4,46 kat fazladır (Odds:4,46; CI:2,47-8,05). Grafik 5'te ABH olan ve olmayanlarda sepsis görülmesinin karşılaştırılması görülmektedir.



Grafik 5. Giriş RIFLE evresine ABH Görülme Durumuna Göre Sepsis Dağılımı

Yatışının ilk gününde RIFLE sınıflamasına göre ABH görülen hastalar uygulanan kan ürünü transfüzyonu ve vasopresör/inotrop ajan gereksinimi açısından incelendi. ABH görülme durumuna göre olgularda kan transfüzyonu gereksinimi arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). ABH görülen olgularda kan transfüzyonu gereksinimi oranı, ABH görülmeyen olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir. ABH görülen olgularda kan transfüzyonu gereksinimi 6,4 kat fazla bulunmuştur (Odds:6,40; CI:2,99-13,68).

ABH görülme durumuna göre olgularda vasopresör/inotrop ajan kullanma oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$).

ABH görülen olgularda vasopresör/inotrop ajan kullanma oranı, ABH görülmeyen olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir. ABH görülen olgularda vasopresör/inotrop kullanma oranı 8,38 kat fazladır (Odds:8,38; CI:4,51-15,58).

Hastalar RIFLE sınıflamasına göre yatışlarının ilk gününde ABH görülme oranı ile mekanik ventilatörde kalma süreleri incelendiğinde mekanik ventilasyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,232$; $p>0,05$). ABH görülen ve görülmeyen olguların mekanik ventilasyon süreleri birbirine benzer bulunmuştur. Tablo 7 yatışın ilk gününde ABH görülmesinin sepsis, mekanik ventilatörde kalma süresi, vasopresör/inotrop ajan ile kan ürünü kullanımı arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Tablo 7. Giriş RIFLE evresine göre ABH görülmesinin sepsis, mekanik ventilatörde kalma süresi, vasopresör/inotrop ajan ve kan ürünü ihtiyacı ile karşılaştırılması

		ABH (-)		ABH (+)		P
		n	Ort±SD (Medyan)	n	Ort±SD (Medyan)	
Mekanik Ventilasyon Süresi(gün)		116	7,93±9,76 (4,0)	56	7,98±7,08 (5)	^a 0,23
		n (%)		n (%)		
Sepsis	Yok	138 (%77,9)		35 (%52,2)		^b 0,01*
	Var	39 (%22,1)		32 (%47,7)		
Kan Transfüzyonu	Yok	81 (%45,7)		9 (%13,4)		^c 0,001**
	Var	96 (%54,3)		58 (%86,5)		
Vasopresör/	Yok	132 (%74,5)		21 (%31,3)		^b 0,001**
inotrop ajan kullanımı	Var	45 (%25,5)		46 (%68,7)		

^aMann Whitney U Test

^bPearson Ki-kare Test

^cYates' Continuity Correction Test

* $p<0,05$

** $p<0,01$

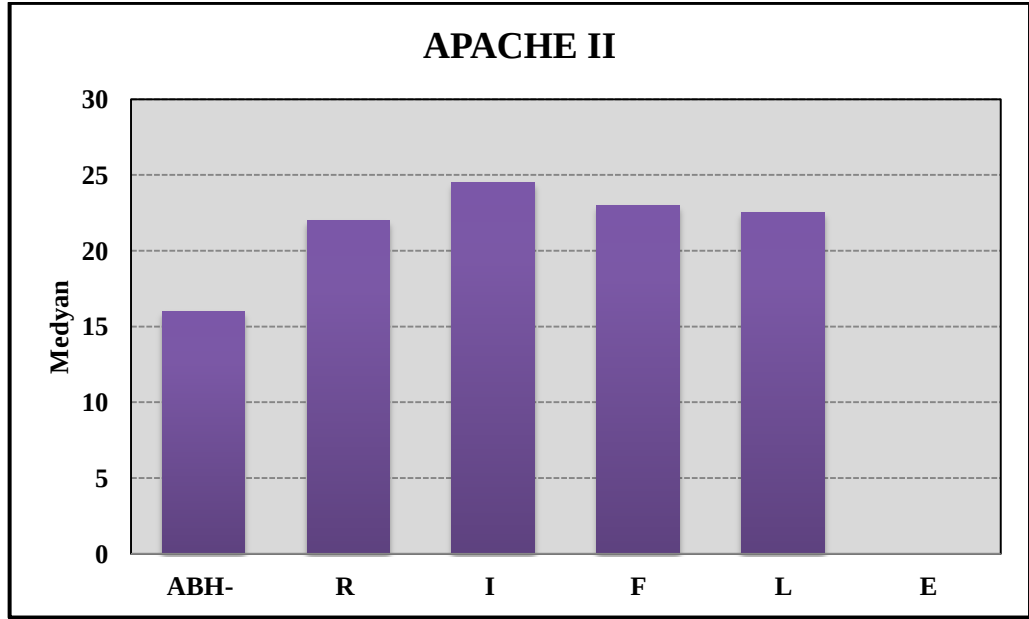
Hastaların ilk 24 saatteki en kötü RIFLE evreleri kaydedildi. Olguların %73'ünde ($n=177$) RIFLE sonucunda ABH görülmezken, %4,1'inde ($n=10$) renal risk (R), %8,2'sinde ($n=20$) injury (I), %14,3'ünde ($n=35$) Failure (F) ve %0,8'inde ($n=2$) loss of kidney function (L) evresi görülmektedir. Tablo 8'de hastaların RIFLE evrelerinin dağılımı görülmektedir.

Tablo 8. RIFLE Evrelerinin Dağılımı

	RIFLE	
	n	%
ABH-	177	72,5
R (Renal risk)	10	4,1
I (Injury)	20	8,2
F (Failure)	35	14,3
L (Loss of Kidney Function)	2	0,8
E (End stage of kidney disease)	0	0

Hastaların ilk 24 saatteki APACHE II skorları incelendi. Mortalite ile olguların APACHE II skorları incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Eksitus olan olgularda APACHE II skoru ortalaması $23,95\pm7,08$ iken, taburcu olanlarda $16,14\pm6,04$ idi. Eksitus olan olguların APACHE II skorları, taburcu olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir($p<0,01$).

Hastaların ilk 24 saatteki en kötü RIFLE evreleri incelendiğinde mortalite açısından evreler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). RIFLE evreleri ilerledikçe eksitus olma oranı artmaktadır. Hastaların RIFLE evrelerine göre APACHE II skorları incelendi (Grafik 6). İlk gün RIFLE evrelerine göre olguların APACHE II skorları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı yaratan evreyi belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; ilk gün ABH görülmeyen olguların APACHE II skorları, evresi R, I ve F olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür. Diğer evreler arasında APACHE II skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tablo 9’da RIFLE evrelerine göre hastaların APACHE II skoru ile, Tablo 10’da ise hastaların RIFLE evrelerine göre mortalite oranlarının karşılaştırılması görülmektedir.



Grafik 6. İlk Gün RIFLE Evrelerine Göre APACHE II Skorlarının Dağılımı

Tablo 9. Giriş RIFLE Evrelerine Göre APACHE II Skorlarının Değerlendirilmesi

		APACHE II			^a p
		n	Ort±SD	Medyan	
RIFLE	¹ ABH-	177	16,95±6,20	16,0	0,001**
	² R	10	24,00±8,25	22,0	Post Hocs: 1<2,3,4
	³ I	20	24,15±8,16	24,5	
	⁴ F	35	24,74±7,92	23,0	
	[•] L	2	22,50±0,71	22,5	
	E	0	0	0	

^aKruskal Wallis Test

^bMann Whitney U Test

**p<0,01

[•]L Evresi, gözlem sayısının yetersiz olması nedeni ile değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Tablo 10. ABH olmayanlar ile RIFLE evrelerinin mortalite açısından değerlendirilmesi

		Mortalite				P
		Taburcu		Eksitus		
		n	Ort±SD	n	Ort±SD	
RIFLE	ABH-	131 (%74,0)		46 (%26,0)		0,001**
	R	5 (%50,0)		5 (%50,0)		
	I	6 (%30,0)		14 (%70,0)		
	F	12 (%34,3)		23 (%65,7)		
	L	1 (%50,0)		1 (%50,0)		
	E	0		0		
^a Student-t Test		^b Fisher-Freeman-Halton Test		^{**} p<0,01		

Yoğun bakım yatışının ilk gününde RIFLE sınıflamasına göre ABH gelişen hastalar incelendiğinde hastaların %14,9'unda (n=10) risk (R), %29,8'inde (n=20) injury (I), %52'sinde (n=35) failure (F) ve %0,2'sinde (n=2) loss of kidney function evresi (L) görülmektedir. ABH olan bu hastalardan 31'ine yaşam beklentisi çok düşük post-KPR, terminal dönemde malignitesi olduğu veya yeterli diürez ile ABH'nda hızlı düzelme görüldüğü için renal replasman tedavisi uygulanmamıştır.

İlk gün RIFLE evresi R (Risk) olan 10 hastadan yalnızca 1'ine (%10) renal replasman tedavisi uygulanmış, I (Injury) evresindeki 20 hastanın 10'una (%50) ve F (Failure) evresindeki 35 hastanın 23'üne (%65,7) renal replasman tedavisi uygulanmıştır. 6 hastaya ise ilk gün ABH olmadığı halde yoğun bakım yatışı sırasında sırasında Injury ve Failure evresinde oldukları için renal replasman tedavisi uygulanmıştır. Giriş RIFLE evresi L (Loss of kidney Function) olan 2 hastaya renal replasman tedavisi uygulanmıştır. 2 hastaya ise ABH dışı nedenlerle (Akut akciğer ödemi) renal replasman tedavisi uygulanmıştır. Tablo 11 ABH gelişmiş hastaların RIFLE evresine göre renal replasman tedavisi uygulanma oranlarını göstermektedir.

Tablo 11. ABH (+) Olan Olgularda İlk Günkü RIFLE Evrelerine Göre Renal Replasman Tedavisi Uygulanma Oranlarının Dağılımı

ABH (+)		RRT*	
		RRT (-)	RRT (+)
		n (%)	n (%)
RIFLE	ABH-	0 (%0,0)	6 (%100,0)
	R	9 (%90,0)	1 (%10,0)
	I	10 (%50,0)	10 (%50,0)
	F	12 (%34,3)	23 (%65,7)
	L	0 (%0,0)	2(%100,0)
	E	0	0

*RRT: Renal Replasman Tedavisi

ABH nedeniyle renal replasman tedavisi (RRT) uygulanmış olan 42 hastanın RRT başlanmadan önceki RIFLE evreleri incelendiğinde 6 hastanın I (Injury) evresinde, 34 hastanın F (Failure) evresinde ve 2 hastanın da L (Loss of kidney function) evresinde olduğu görüldü. Bu hastalardan I evresinde olanların hepsinin (%100), F evresinde olanların 23'ünün (%67,6), L evresinde olan 2 hastanın eksitus olduğu görüldü. Renal replasman tedavisi başlama kararının alındığı evreler, hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle sağkalım açısından istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

5. TARTIŞMA

Akut böbrek hasarı (ABH), serum kreatinin değerinde minimal yükselmeden anürik böbrek yetersizliğine kadar ilerleyen kompleks bir tablodur. ABH, böbreğin saatler veya günler içerisinde glomerüler filtrasyon hızında ani düşme ile aynı zamanda serum kreatinin ve kan üre azotunun artması olarak tanımlanır. Ancak, ABH için evrensel bir tanım bulunamamıştır ve hâlâ tartışılan bir konudur. Bu durum ABH'nın genel bir sınıflandırmaya oturtulması gerekliliğini doğurmuş ve sonrasında bu amaçla 2004 yılında ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) tarafından tanımlanan RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of function, and End-stage renal disease) sınıflaması kullanılmaya başlanmıştır. RIFLE sınıflaması, tanımlanmasının ardından yoğun bakımda yatan hastalarda ABH sıklığının belirlenmesinde, sürekli renal replasman tedavisi uygulanan hastalarda ve açık kalp cerrahisi geçirmiş hastalar gibi bazı özel durumlarda değerlendirilmiştir (8,27,28,34). Özellikle sepsis tablosunda olan hastalar üzerinde RIFLE sınıflaması kullanılarak ABH gelişmesinin prognoza etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır (35,36).

ABH sıklığının artışı son yıllarda önemli bir sağlık sorunu olmuştur. Yoğun bakımda yatan hastalarda akut böbrek hasarı sıklıkla sepsis, travma gibi başka bir hastalığa ikincil oluşur. Hasta mortalitesinin akut böbrek hasarına değil, altta yatan hastalığa bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak epidemiyolojik çalışmalarla akut böbrek hasarının mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdi. Bu sonuca akut böbrek hasarının klinik sonuçları olan elektrolit anormallikleri, sıvı aşırı yükü, asidozun mortalite ve morbiditedeki etkisinin görülmesi ile varılmıştır. Böbrek fonksiyon bozukluğunun standart olarak tanımlanması ve yaratılan farkındalık ile serum kreatinin değerindeki ufak yükselmelerin dahi kötü sonuç ile birlikte gidebileceğini bilmemiz sağlanmıştır (37).

ABH gelişimi; yaş, cinsiyet, yandaş hastalıklar, YBÜ yatış süresi, mekanik ventilasyon gereksinimi olup olmaması veya mekanik ventilatörde kalış süresi, vazoaktif destek gereksinimi, uygulanan kan ürünü transfüzyonları göz önünde bulundurularak birçok çalışmada incelenmiştir (23).

Akut böbrek hasarının cinsiyet farklılığından etkilenip etkilenmediği üzerine **Müller V. ve arkadaşlarının** ratlar üzerine yaptığı çalışmada cinsiyetin renal iskemi

açısından kadınlar için koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç hormonal farklılığa dayandırılmıştır (38). **Mehta R. ve arkadaşlarının** 2013 yılında yayınlanan kardiyopulmoner by-pass operasyonu geçirmiş 13.734 hastanın değerlendirildiği çalışmada kadınların akut böbrek hasarına toleranslarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (39). Bizim çalışmamızda cinsiyet farklılığı ile ABH sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,49$; $p>0,01$). Bu bulgu, 2012 yılında yayınlanan **Şentürk E. ve arkadaşlarının** İstanbul Tıp Fakültesi'nde retrospektif olarak gerçekleştirmiş olduğu 1031 hastayı içeren çalışmanın sonuçlarıyla uyushmaktadır (40).

Böbrek hasarı insidansının yaş ile arttığı birçok yayında bildirilmiştir. **Mehta RL ve arkadaşlarının** 2002 yılında yaptıkları çalışmada 605 yoğun bakım hastası incelenmiş ve yaş, erkek cinsiyet ile ABH arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (41). Bizim çalışmamızda, yaş ve RIFLE sınıflaması arasında yapılan karşılaştırmada; yaş artışının, hasar ve yetmezlik oranını anlamlı derecede ($p<0,05$) artırdığı saptandı [ABH(+): $66,8\pm15,6$; ABH(-): $60,72\pm18,83$; $p=0,01$].

2013 yılında **Bagshaw ve arkadaşlarının** yayınladığı cohort çalışmada, H1N1 influenza A pandemisi nedeniyle yoğun bakım yatışı yapılmış 562 hasta incelenmiştir. Bu hastalar, diyabet veya hipertansiyon öykülerine göre ABH gelişme sıklığı açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (42). Akut böbrek hasarı gelişimine diyabet ve hipertansiyonun etkinliği birçok çalışmada incelenmiş ve aralarında belirgin anlamlı ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, diyabet veya hipertansiyon ile akut böbrek hasarı sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Genel literatür verileriyle uyumlu olmayan bu sonucun hasta özgeçmiş kayıtlarının eksikliğinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

2005 yılında **Uchino ve arkadaşları** tarafından 23 ülke, 54 hastane, 29,269 hasta üzerinde yapılmış olan çokuluslu, çokmerkezli çalışmada mekanik ventilasyon süresi ve vasopressor/inotrop kullanımı akut böbrek hasarı açısından anlamlı bulunmuştur (23). Bizim çalışmamızda RIFLE sınıflamasına göre yatışın ilk gününde ABH görülen hastaların, mekanik ventilasyon süreleri arasında anlamlı ilişki kurulamadı ($p=0,23$). Genel literatürle de uyumsuz olan bu sonucun hastaların yatışları süresince değil yalnızca yatışlarının ilk gününde akut böbrek hasarı olup olmamasının değerlendirilmesine bağlı olabileceği düşünüldü.

Yoğun bakımda yatış süresinin uzaması, gelişmiş organ hasarlarıyla yakından ilişkilidir. 2005 yılında yayınlanan **Chertow GM ve arkadaşlarının** yaptığı çalışmada akut böbrek hasarının hastanede yatış, mortalite, maliyete etkisi incelenmiştir. Çalışmada her 0.5 mg/dL kreatinin düzeyi artışının yoğun bakımda yatış süresini yaklaşık 3.5 gün arttırdığı gösterilmiştir (43). Bizim çalışmamızda da yatışın ilk gününde RIFLE sınıflamasına göre ABH görülme oranı arttıkça yoğun bakımda yatış süresi de artmaktadır.

Mortalite ile olan kolerasyonu bilinen APACHE II skorlama sistemi yoğun bakım ünitesine yatış esnasında tüm hastalarımızda hesaplandı ve mortalite ile APACHE II arasında ileri düzeyde anlamlı fark bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$). Akut böbrek hasarı ile ilişkisi incelendiğinde ise APACHE II skorundaki artışın RIFLE evresindeki yükselme ile birlikte olduğu gösterildi. Farklılığı yaratan evreyi belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; ilk gün RIFLE evresi normal olan yani ABH görülmeyen olguların APACHE II skorları, evresi R, I ve F olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür. Diğer evreler arasında APACHE II skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. 2011 yılında **Clech C ve arkadaşlarının** yapmış oldukları 8.639 hastanın dahil edildiği ve akut böbrek hasarı sıklığının % 32,9 bulunduğu çok merkezli çalışmada da benzer şekilde, akut böbrek hasarı ile APACHE II skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir (44).

RIFLE sınıflaması, mortalitenin öngörülmesinden öte öncelikli olarak akut böbrek hasarının tanımı ve ciddiyetini standardize edebilmek için oluşturulmuştur. Ancak yapılan birçok çalışmada RIFLE evresine göre Risk'ten Hasar' a artış olduğunda mortalitenin de anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (8). 2008 yılında **Ricci ve arkadaşlarının** yayınladığı 24 çalışmayı içeren derlemede bu durumun sürekli renal replasman tedavisi alan hastalar için uyumlu olmadığı belirtilmiştir (8). Bu düşünce, **Maccariello ve arkadaşlarının** 214 hastayı prospektif olarak incelediği çalışmanın sonuçlarıyla desteklenmektedir (45). Ancak bu sonucu desteklemek için daha geniş hasta gruplarıyla yapılan çalışmalara gereksinim vardır.

Hastaların ilk günkü RIFLE sınıflaması ile mortalite oranı karşılaştırıldığı çalışmamızda böbrek hasarı derecesindeki artış ile mortalite oranının arttığı saptandı. RIFLE sınıflaması ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p=0,001$; $p<0,01$). **Ricci Z ve arkadaşları** 2008 yılında yayınladıkları çalışmada, böbrek hasarı

değerlendirmesi için RIFLE sınıflamasını kullanan 24 çalışma içinden mortalite oranını RIFLE ile karşılaştıran 13 çalışmayı değerlendirmiştir. RIFLE sınıflamasının artan değeri ile mortalite oranının da arttığını açık bir şekilde göstermiştir (8). **Coca ve arkadaşlarının** 2008 yılında yayınlanan, 49 çalışmayı içeren metaanaliz çalışmasında orta ve geri döndürülebilir akut böbrek hasarında uzun vadeli kötü sonuçlar görülebildiği belirtilmiştir (46). **Fuchs ve arkadaşları**, 15.000 yoğun bakım hastasını içeren çalışmalarında, akut böbrek hasarı ile mortalite arasında güçlü bir ilişki bulmuşlardır. AKIN III olan hastalarda yoğun bakım çıkışından sonraki 2 yıl içerisinde mortalite oranı akut böbrek hasarı olmayanlara göre %61 fazladır (47). **Bellomo ve arkadaşlarının** 2009 yılında yayınlanan çalışmalarında, akut böbrek hasarı nedeniyle sürekli renal replasman tedavisi uygulanan 1508 yoğun bakım hastasında üç ay içerisinde % 44,7 mortalite gösterilmiştir (48). **Bagshaw ve arkadaşlarının** 2005 yılında yayınladıkları çalışmada, daha önceden böbrek yetersizliği olmayan akut böbrek hasarı gelişmiş yoğun bakım hastalarında 1 yıllık mortalite % 63,8 olarak belirtilmiştir (49). **Korkeila ve arkadaşlarının** yaptığı çalışmada ise 6 aylık mortalite % 55, 5 yıllık mortalite %65 olarak bulunmuştur (50). Bizim çalışmamızda da yoğun bakım yatışının ilk gününde RIFLE sınıflamasına göre akut böbrek hasarı görülen hastaların yoğun bakım mortaliteleri %64,2 (43/67) olarak bulunmuştur. Bu oran ABH olmayanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Tarihsel olarak baktığımızda, ilk yapay böbrek uygulaması Willem Johan Kolff tarafından 1942/1943 kışında üremik tablodaki genç bir hastada denenmiş, ancak ilk "resmi" hemodiyaliz uygulaması yine Kolff tarafından 17 Mart 1943'te genç bir kadında uygulanmıştır. 11 Eylül 1945'te akut böbrek yetersizliği tablosundaki bir hastanın yaşamı 11,5 saat süren hemodiyaliz sonunda kurtarılmıştır (51).

Renal replasman tedavisi başlama zamanı halen tartışmalı bir konudur. Son zamanlarda tedaviye erken başlanması eğilimi sözkonusudur. BEST Kidney Çalışması'na göre sürekli renal replasman tedavisine başlamanın en sık endikasyonu oligüri ya da anüri (%70,2), takiben yüksek üre/kreatinin düzeyleri (%53), metabolik asidoz (%43,6) ve sıvı yüklenmesi (% 36,7) olarak verilmiştir. Bu verilerden anlaşılabileceği üzere hastaların yaklaşık yarısında üre/kreatinin değerleri yüksek bulunmuştur (52).

BEST Kidney çalışmasına göre renal replasman tedavisi başlama kriterleri bölgelere ve ülkelere göre de değişiklikler göstermektedir. Avusturalya ve Avrupa ülkelerinde erken uygulamaya başlanırken, Kuzey ve Güney Amerika’da bu süre daha geç olmaktadır.

Bellomo ve Ronco, kritik hastalarda renal replasman tedavisi başlamada oligüri (<200 mL/12 saat), azotemi (üre >30 mmol/L), hiperkalemi($>6,5$ mmol/L), asidemi (Ph $<7,15$) ve diğer üremik bulguları gözönünde bulundurmuşlardır (53).

Gettings ve arkadaşları renal replasman tedavisi uygulanan 100 travma hastasını içeren retrospektif çalışmalarında erken başlanan grupta (BUN <60 mg/dl erken grup, >60 mg/dl geç grup) sağkalımın daha yüksek olduğunu (%39 vs %20) bulmuşlardır (54).

Teknolojik gelişmeler ve ABH tanımlamaları ile daha erken uygulamaların mortalite üzerine etkileri gösterilmiş, üremik bulgular ABH’nda geç bulgular olduğundan sürekli renal replasman tedavisinde ürenin rehberliğinden vazgeçilmiştir (16). **Seabra ve arkadaşlarının**, 23 çalışmayı içeren metatanaliz çalışmasında erken renal replasman tedavisi uygulamalarının daha iyi sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (55).

Yoğun bakım ünitemizde akut böbrek hasarı görülen hastalarda sürekli renal replasman tedavisi başlama kararı alınırken Grafik 2’de görülen algoritma kullanılmaktadır. Buna göre RIFLE evresi F olan hastalarımızda hemen, RIFLE evresi R veya I olanlarda ise durumu kötüleştiren ek durumlar söz konusu olduğunda renal replasman tedavisine başlandı. Buna göre bizim verilerimizde yatışının ilk gününde RIFLE sınıflamasına göre ABH olan 67 hastadan 31’ine renal replasman tedavisi uygulanmamıştır. Bu hastalardan F(Failure) evresinde olan 12 hastanın 9’u terminal dönemde malignite öyküsü olan ve yaşam beklentisi düşük olan hastalar iken 2’si yaşam beklentisi oldukça düşük olan post-KPR hastalar idi. 1 hastaya ise diürezi yeterli olup ABH’nın hızlı gerilediği görüldüğü için renal replasman tedavisi uygulanmamıştır. Yine aynı algoritmaya dayanarak 42 hastaya sürekli renal replasman tedavisi uygulanmıştır. Bu hastalarda, sürekli renal replasman tedavisi başlandığı günkü RIFLE evreleri ile sağkalım arasında anlamlı fark olup olmadığı hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle değerlendirilememiştir.

RIFLE sınıflaması böbrek fonksiyonu ile ilgili değerli bilgiler vermektedir. Ancak böbrek hasarı değişken, dinamik bir süreç olduğundan, sınıflamanın zamandan bağımsız

olarak hastanın en yüksek değerine göre yapılması dinamik etkinliğini düşürmektedir. Bazı hastaların yoğun bakım yatış gününde yetersizliği görülüp hiğ böbrek hasarı olmadan taburcu edilmeleri, ya da akut böbrek hasarı olmadan kabul edildikleri yoğun bakımda yatış süresince yetersizliğe girmeleri mümkün olup, her iki durumda da hastalar yetersizlik sınıfında değerlendirilmektedirler.

RIFLE evreleme sisteminin yoğun bakım yatışı boyunca hastalarda gelişmesi olası ABH için farkındalığı arttıran pratik bir skrlama olduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Akut böbrek hasarı (ABH), glomerüler filtrasyon hızının saatler-günler içinde ani azalması sonucu azotlu atıkların (üre) vücuttan atılmasının engellendiği, vücudun sıvı-elektrolit dengesinin bozulduğu böbrek fonksiyonlarındaki değişim olarak tanımlanmaktadır. ABH, yoğun bakımda takip edilen hastalar açısından gelişen tüm destek sistemlerine ve tedavi yöntemlerine rağmen hala önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Yoğun bakımda yatan hastalarda akut böbrek hasarının en sık nedeni sepsis ve septik şoktur. Sıklık oranları %1-31 arasında değişirken mortalite oranlarının %28-82 aralığında olduğu görülmektedir (4,5). Bu geniş dağılımın nedeni ABH tanısını koymadaki ölçütlerin farklılığından kaynaklanmaktadır.

ABH için ortak dil oluşturulması amacıyla ADQI (Acute Dialysis Quality Network) grubu tarafından RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease) sınıflaması geliştirilmiştir(8). Bu sınıflama ile ABH konusunda ortak dilin konuşulması, çalışmaların ve araştırmaların kıyaslanabilmesi ve çokuluslu, çok merkezli çalışmaların oluşturulması hedeflenmiştir (5).

Yoğun bakım ünitemize 2011-2013 yılları arasında yatışı olmuş olan 244 hastada yaptığımız retrospektif çalışmada, ABH insidansını ilk günlük RIFLE evresine göre %27 olarak bulduk. Bu hastaların evrelere göre dağılımı; Risk grubu için %4 (n=10), Injury (Hasar) grubu için % 8 (n=20), Failure (Yetmezlik) grubu için ise %14 (n=35) idi. ABH görülen hastaların, APACHE II skorlarını ve mortalite oranlarını karşılaştırdığımızda ABH olmayanlarla aralarında anlamlı ilişki saptadık.

Hastaların yatış günü, yatış süresince ve çıkış günü kaydettiğimiz verilerle yaptığımız istatistiksel araştırmalarda, yatışın ilk günü RIFLE evrelemesine göre ABH olan hastaların yaş, sepsis görülmesi, mekanik ventilatörde kalış süresi, kan ürünü transfüzyonu ve vasopresör/inotrop ajan gereksinimi ile yoğun bakım yatış süresi açısından ABH olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde RIFLE evreleme sistemine göre ABH olanların mortalite oranlarının ABH olmayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. RIFLE evreleri ve ABH olmayan hastalar APACHE II skorları açısından karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark olduğu görüldü.

Renal replasman tedavisi uygulanan hastaların renal replasman tedavisi başladığı günkü RIFLE evreleri sağkalım açısından aralarında anlamlı fark olup olmadığı hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

ABH, yoğun bakımlarda yatan hastalar için önemli bir mortalite nedenidir. Erken tanınması, olası kısa ve uzun dönem komplikasyonlarının önlenmesinde en önemli faktördür. RIFLE evreleme sistemi, akut böbrek hasarının tanınmasında oldukça duyarlı bir sınıflamadır. Bu sınıflama ile hastalarda gelişmesi olası akut böbrek hasarının farkındalığının arttırılabildiği, erken tanınmasının sağlanabildiği ve ABH için uluslararası çalışmalarda ortak dil kullanılmasına olanak verilmiştir.

7. ÖZET

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Acil Yoğun Bakım Ünitesi'ne 1 Ocak 2012-31 Aralık 2013 tarihleri arasında yatan 244 hasta retrospektif olarak incelendi. 18 yaş altı olan ve yoğun bakım ünitesinde 24 saatten az kalmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaş, cinsiyet, yatış nedenleri, yoğun bakımda yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, yatış günü APACHE II ve RIFLE skoru değeri, renal replasman tedavisi uygulanmış olan hastaların, renal replasman tedavisi öncesi RIFLE evresi ve mortalite kaydedildi.

Çalışmaya katılan 244 olgunun verileri, ilk gün RIFLE evresine göre ABH olan hastalar olan ve olmayanlar arasında karşılaştırmalı analiz edildiğinde yaşın ABH olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Diyabet, hipertansiyon ve malignite öyküsünün anlamlı fark oluşturmadığı görüldü.

Hastalar yatışın ilk günündeki en kötü RIFLE evresine göre mortalite açısından değerlendirildiğinde, ABH olmayanlar ile olanlar arasında mortalite açısından anlamlı fark bulundu. ABH olanların APACHE II skorları ABH olmayanlara oranla belirgin yüksek bulundu. Yatışının ilk gününde RIFLE sınıflamasına göre ABH olan hastaların YBÜ yatış süreleri ABH olmayanlara göre belirgin derecede yüksekti.

Çalışmamızda hastaların önemli bir kısmında yoğun bakım yatışının ilk gününde RIFLE sınıflamasına göre ABH olduğu görülmüş ve bu hastaların yine RIFLE sınıflamasına göre ABH olmayanlara göre mortalitelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Böbrek hasarına neden olan faktörlerin bilinmesinin ve RIFLE sınıflaması kullanılarak yapılan evrelemenin böbrek hasarı konusunda farkındalığı arttıracak dolayısıyla mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunacağı görüşüne varılmıştır.

8. SUMMARY

In our study, 244 patients who had treated in medical&surgical ICU between 1 Jan 2011-31 Dec 2013 in İstanbul University, Cerrahpasa School of Medicine were interrogated retrospectively. The patients who were older than 18 years and of whom length of stay in ICU was longer than 24 hours were included. We collected demographic information from recordings for all patients. Age, gender, reason of admission to ICU, length of stay in ICU, duration of mechanical ventilation, APACHE II score and RIFLE stage in first day of ICU stay and ICU mortality were recorded.

We found that age was higher in AKI patients determined according to RIFLE. There was no statistically difference in DM, HT, malignancy history.

We found that the patients who had AKI according to RIFLE had higher mortality rates than non-AKI group. APACHE II scores of patients with AKI were significant higher than non-AKI group. Length of stay of patients with AKI according to RIFLE classification in the first day of ICU stay was significantly longer than non-AKI patients.

In our study, AKI was detected in considerable percentage of the patients according to RIFLE on the first day of intensive care stay, it's noted that in this percentage of mortality was significantly higher when compared to the patients having no AKI again according to RIFLE. We concluded that being conscious of the factors that cause kidney damage and staging this harm according to RIFLE classification increases the awareness about kidney damage and so makes contribution to decrease mortality.

9. KAYNAKLAR

1. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et.al. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients J Am Soc Nephrol 16: (2005) 3365–3370
2. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Crit Care 2006;10:R73
3. Lameire N. The definitions and staging systems of acute kidney injury and their limitations in practice. Arab J Nephrol Transplant. 2013 Sep;6(3):145-52
4. Hoste EA, Kellum JA. Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. Contrib Nephrol 2007 156; 32-8.
5. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus, classification system for acute renal failure. Curr Opin Crit Care 2002;8:509-14.
6. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004;8:R204-12
7. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Crit Care 2006;10:R73
8. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. Kidney Int 2008;73:538-46
9. Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. 2014, 12. Baskı, Bölüm 26.
10. Rose BD: Acute renal Failure, in Rose BD (ed): Pathophysiology of Renal Disease. New York, McGraw-Hill, 1981, p55.

11. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur. Heart J.* 2012 Aug;33(16):2007-15
12. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother.* 2002 Feb;49 Suppl 1:37-41.
13. Abuelo JG. Diagnosing vascular causes of renal Failure. *Ann Intern Med.* 1995 Oct 15;123(8):601-14.
14. Meola M, Petrucci I; Ultrasound and color Doppler in nephrology. Acute kidney injury. *G. Ital Nefrol*;29(5):599-615
15. Better OS, Rubinstein I. Management of shock and acute renal failure in casualties suffering from the crush syndrome. *Ren Fail.* 1997 Sep;19(5):647-53
16. Kellum JA, Lameire N; for the KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury:KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013 Feb 4;17(1):204
17. Lameire NH, De Vriesse AS, Vanholder R; Prevention and nondialytic treatment of Acute renal Failure. *Curr Opin Crit Care* 2003 Dec;9(6):481-90
18. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *bmj.* 2006 Aug 26;333(7565):420. Epub 2006 Jul 21.
19. Dasta JF, Kirby MG; Pharmacology and therapeutic use of low-dose dopamine. *Pharmacotherapy* 1986 Nov-Dec;6(6):304-10 Jul;50(1):4-14
20. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int.* 1996 Jul;50(1):4-14
21. Kellum JA, M Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2001 Aug;29(8):1526-31
22. Shilliday IR, Sherif M; Calcium channel blockers for preventing acute tubular necrosis in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD003421.

23. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8
24. Ronco C, Bellomo R, Kellum J. *Critical Care Nephrology*. 2009, 2nd ed, section 18.
25. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, Dan M, Salvatori G, Ricci Z, et al. Pulse high volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care* 2005;9:R294-302
26. Canaud B, Leblanc M, Leray-Moragues H, Delmas S, Klouche K, Beraud JJ. Slow continuous and daily ultrafiltration for refractory congestive heart Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 Suppl 4:51-5
27. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35:1837-1843
28. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1203-1210
29. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN-time for reappraisal. *Crit Care* 2009;13:211.
30. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006 Jul;34(7):1913-7.
31. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981 Aug;9(8):591-7
32. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29
33. Bagshaw SM, Cruz DN, Gibney RT, Ronco C. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients. *Crit Care* 2009;13(16):317

34. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2007;33:409-413
35. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4 Suppl):S198-203
36. Yegenaga I, Tuglular S, Ari, Etiler N, Baykara N, Torlak S ve ark. Evaluation of Sepsis/Systemic Inflammatory Response Syndrome, Acute Kidney Injury, and RIFLE Criteria
37. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Kidney attack. *JAMA*. 2012 Jun 6;307(21):2265-6.
38. Müller V, Losonczy G, Heemann U, Vannay A. Sexual dimorphism in renal ischemia-reperfusion injury in rats: Possible role of endothelin. *Kidney International* 2002;62:1364–1371
39. Mehta RL, Castelvechio S, Ballotta A, Frigiola A, Bossone E, Ranucci M. Association of gender and lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass with acute kidney injury and operative mortality in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013 Jul;96(1):133-40
40. Sentürk E, Soydan AD, Özcan EP, Orhun G, Esen F, Cakar N. Akut Böbrek Hasarlı Sepsis Olgularında RIFLE Kriterlerinin Mortalite ve Morbiditeye Prognostik Etkisi. *TARDD*. 2012; 40(2): 82-90
41. Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002 May;13(5):1350-7
42. Bagshaw SM, Sood MM, Long J, Fowler RA, Adhikari NK; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Acute kidney injury among critically ill patients with pandemic H1N1 influenza A in Canada: cohort study. *BMC Nephrol*. 2013 Jun 13;14:123. doi: 10.1186/1471-2369-14-123

43. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et.al. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients J Am Soc Nephrol 16: (2005) 3365–3370
44. Clec'h C, Gonzalez F, Lautrette A, et. al. Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis, Clec'h et al. Critical Care 2011, 15:R128
45. Maccariello E, Soares M, Valente C, Nogueira L, Valenca RV, Machado JE, Rocha E. RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. Intensive Care Med. 2007 Apr;33(4): 597-605. Epub 2007 Feb 20.
46. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2009 Jun;53(6):961-73
47. Fuchs L, Lee J, Novack V, Baumfeld Y, Scott D, Celi L, Mandelbaum T, Howell M, Talmor D. Severity of acute kidney injury and two-year outcomes in critically ill patients. Chest. 2013 Sep;144(3):866-75.
48. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Norton R, Scheinkestel C, Su S. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. N Engl J Med. 2009 Oct 22;361(17):1627-38
49. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, Godinez-Luna T, Svenson LW, Rosenal T. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. Crit Care. 2005;9(6):R700-9.
50. Korkeila M, Ruokonen E, Takala J. Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. Intensive Care Med. 2000 Dec;26(12):1824-31
51. Vienken J. 'Bioengineering for life': a tribute to Willem Johan Kolff. Nephrol Dial Transplant. 2009 Aug;24(8):2299-301.

52. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al: Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. A multinational, multicenter study. JAMA 2005;294:813-818
53. Bellomo R, Ronco C: Indications and criteria for initiating renal replacement therapy in the intensive care uni. Kidney Int 1998;66:S106-S109
54. Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T: Outcome in posttraumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is early vs. late. Intensive Care Med 1999;25:805-813
55. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2008 Aug;52(2):272-84.