

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ VE SEPSİS

Prof Dr İzzet Yegenaga

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD

Nefroloji Bilim Dalı

Yan Dal Uzmanlık Tezi

2003 - Ekim

T.C. YÖNEKÖRETİM KURULU
ALMANYA MERKEZİ

131920

131920

**AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ VE
SEPSİS**

Prof Dr İtir Yeğenağa

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD

Nephroloji Bilim Dalı

Yan Dal Uzmanlık Tezi

2003 - Ekim

Öncelikle; bu çalışmayı gerçekleştirmeme, yanlarında çalışmak sureti ile olanak sağlayan Belçika-Gent Üniversitesi, iç Hastalıkları bilim dalı, Nefroloji Birimi öğretim üyeleri Sn Prof Dr Raymond Vanholder ve Sn Prof Dr Norbert Lameire ve diğer çalışanlarına ilave olarak Kocaeli Üniversitesi Rektörü Sn Prof Dr Baki Komsuoğlu ve diğer yöneticilerine ve bu uzun koşuda desteğini benden esirgemeyen saygıdeğer Nefroloji topluluğuna en içten teşekkürü bir borç bilirim.

Prof Dr İtir Yeğenağa

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları ABD

İÇİNDEKİLER

1-GİRİŞ

1.1-Sepsis ve akut böbrek yetmezliği

1.1.1-Sepsis ve ilgili diğer sendromların tanımlanması

1.1.2-Epidemiyoloji

1.1.3- Sepsiste ortaya çıkan hemodinamik bozukluklar

1.1.4-Patofizyoloji

1.1.5-Klinik özellikler

1.1.6-Tedavi

2-GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1-Çalışmanın kurgusu

2.2-Analiz yöntemleri

3-BULGULAR

3.1-Demografik bulgular

3.2-Enfeksiyon ile ilgili bulgular

3.3-Akut böbrek yetmezliği ile ilgili bulgular

3.4-Öyküde varolan hastalıklar ile ilgili bulgular

3.5-Klinik bulgular

3.6-Laboratuar bulgular

3.6-Tedavi ile ilgili bulgular

4-TARTIŞMA

5-SONUÇ

6-ÖZET

7-SUMMARY

8-KAYNAKLAR

1-GİRİŞ

1.1-Sepsis ve akut böbrek yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği (ABY) böbreğin işlevlerinin günler ve saatler içinde gittikçe bozularak hastanın üremi kliniğine girmesi anlamını taşır. Çok çeşitli nedenlerle akut böbrek yetmezliği tablosu gelişir ve birçok sistemik hastalığa eşlik edebilir. Sepsis, akut böbrek yetmezliğinin önemli nedenlerinden biridir. Sepsis tablosuna böbrek yetmezliği eklenmesi genellikle sepsisin ağırlığı ile paraleldir. Sepsiste akut böbrek yetmezliği sıklığı, %9-40 olarak bildirilmiştir (1). Sepsisle ilgili akut böbrek yetmezliği olgularında mortalite oranı % 73'leri bulmaktadır (2). Bu yüksek oran sepsis ve SIRS söz konusu olan hastalarda ABY'ni erken tanımak ve tedavi etmenin ne kadar önemli olduğunun bir göstergesidir.

1.1.1-Sepsis ve ilgili diğer sendromların tanımlanması

Sepsis ağır bir enfeksiyon tablosu ve buna eşlik eden sistemik iltihabi yanıt ile birlikte yaygın doku hasarının ortaya çıktığı klinik bir tablodur. Normalde enfeksiyona organizmanın yanıtı, bakteri istilasını sınırlamaya, kontrol etmeye ve tamir etmeye yönelik kompleks bir olaylar zinciridir. Bu iltihabi olaylar zinciri, dolaşan/durağan fagositik hücrelerin uyarılması ve iltihaba neden olan ve iltihaba karşı olan on ara ürünlerin (Sitokinler) salgılanması ile başlar.

Enfeksiyona bu erken yanıt yaygınlaşır ve bulunduğu yerden uzaktaki organları etkileyecek kadar büyür ve sepsis adını verdiğimiz tablo gelişir. Bu sendromda

ana odaktan uzakta iltihabın tüm belirtileri, yani vasodilatasyon, mikrovasküler geçirgenliğin artması ve lökosit toplanması görülür. İltihabi yanıt sıradan bir konak yanıtıdır, ancak normal yanıtın oluşmasında bozukluk ile aşırı ve kontrolsüz ön iltihabi ara ürünlerin salınması ve buna bağlı yaygın doku hasarı ortaya çıkması beklenmedik bir tepkidir ve sonucunda bu son derece ciddi tablonun ortaya çıkmasına neden olur(3).

1992 yılında 'American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine' fikir birliği ile sistemik iltihabi yanıt sendromu (SIRS), sepsis, ağır sepsis ve septik şok tablolarına aşağıda bildirilen tanımlamaları getirmiştir. Sepsis, SIRS, çoklu organ tutulumu (Multy ogansystem dysfuncton syndrome-MODS); tanımlanmasında kullanılan terminoloji son günlerde yeniden gözden geçirilmiş ve bu kavramlara yeni ortak açıklamalar getirilmiştir (3,4,5). Bu çalışmaların sonuçlarına göre; sepsis, sistemik iltihabi olayın yol açtığı, bir çok uzak organ ve sistemin hasar gördüğü bir klinik sendromdur, bunun yanı sıra iltihabi yanıtın uyarılmasına bağlı doku hasarı, enfeksiyon kaynaklı olmayan bazı olaylara da eşlik edebilir (Akut pankreatit, iskemi-reperfüzyon hasarı gibi). Bu durumda sistemik iltihabi yanıt sendromundan söz edilmektedir (SIRS), ve aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin varlığı ile tanımlanır;

1-Ates:>38°C veya <36°C

2-Nabiz sayısı>90 vuru/dak.

3-Solunum sayısı>20soluk/dak.

4-BKH>12000 /mm³, <4000/mm³ veya nötrofillerde >%10 olgunlaşmamış band görünümü.

Bu tabloya yol açan ana nedenin, enfeksiyöz olsun ya da olmasın en doğru biçimde tesbit edilmesi gerekir. Bu ayırım son derece önemlidir çünkü altta yatan hastalık, genellikle gerçek ölüm nedeni ve tedavide yönelinmesi gereken gerçek hedefdir, bu ana neden ortadan kaldırıldığında sözü edilen tabloyu kontrol etmek kolaylaşır.

Sepsis yoğun bakım unitelerindeki hastaların yaklaşık %50'sini etkilemektedir, eğer bu hastalarda organ iflası ve septik şok gelişmiş ise mortalite % 35 oranını aşabilmektedir(6).

Sepsiste, SIRS'i tanımlayan yukarıdaki bulguların yanısıra enfeksiyonun varlığı yönünde kesin kanıt vardır. Eğer birlikte bir organ tutulumu da söz konusu ise ve perfüzyon bozukluğu, hipotansiyon var ise ağır sepsisten bahsedilir.

Perfüzyon bozukluğu; laktik asidozis, oliguri, ve mental durumdaki ani değişiklikler şeklinde kendini gösterir(3).

Septik şok; sepsis ile birlikte, yeterli sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğu belirtilerinin bulunması halidir. Doku kanlanma bozukluğu laktik asidoz oligüri, beyin işlevlerinde bozukluk ile kendini gösterir. Hastalar inotrop ve vasopressör tedavi altında iseler, perfüzyon bozukluğu olduğu halde hipotansif olmayabilirler. Burada hipotansiyon derken sistolik kan basıncının 90mmHg ve altında olmasından veya başka bir neden olmaksızın kan basıncının başlangıçtaki değerden 40mmHg veya daha fazla düşmesinden söz edilmektedir. Çoklu organ yetmezliği sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome/MODS); bu deyim hemodinamik dengesi ancak tedavi ile dengede tutulabilen bir hastada çeşitli organlardaki işlev bozukluğu da tabloya karışır ise kullanılır (3,4,5).

Akut tubular nekroz (ATN) glomerular filtrasyon miktarının (GFM) ani olarak düşmesi ve üre artıklarının kanda birikmeye başlaması ile böbreğin, elektrolit, ve su dengesini koruması görevini yapamaması sonucunda ortaya çıkan tablodur. Akut böbrek yetmezliği tanı kriterlerine gelince gelince, bu konuda tam bir fikir birliği olduğunu söylemek güçtür. En sık kullanılan kriterler; hesaplanan GFM'nin %50'nin altına düşmesi veya serum kreatinin düzeyinde 0.5mg/dl artış şeklindedir. ATN ve ABY tanımlamaları çoğunlukla birbirlerinin yerine kullanılırlar. Bununla birlikte birçok durumda örneğin; prerenal azotemi, uriner sistem tıkanması, vaskulitler, glomerulonefritler, akut intersitisyel nefritler de ABY tablosuna neden olabilirler (7).

1.1.2-Epidemiyoloji

Hastaneye ve yoğun bakıma yatırılan hastalarında gelişen ABY olgularının en sık rastlanan nedeni akut tubuler nekroz olarak bildirilmektedir(sırası ile %38 ve %76)(8), bu hastalardaki mortalite oranı da %37.1 ve %78.6 olarak bildirilmiştir(9). ATN ile kaybedilmeyen hastaların böbrek işlevlerinin geri dönme olasılığı oldukça yüksektir. Böbrek işlevlerinin tamamı ile geri dönme olasılığı %56-60 olarak bildirilmiştir fakat ne yazık ki %5-11 oranında olgular kronik hemodiyaliz gereksinimi göstermişlerdir(10,11). Yoğun bakım hastaları için kronik hemodiyaliz gereksinimi oranı %33'leri bulabilmektedir(12). Sepsis; yoğun bakım hastalarında gelişen ATN'nin en sık nedeni olarak bildirilmiştir(2). Erkek olmak, yaş, eşlik eden kronik hastalıkların varlığı, malin bir hastalığın varlığı, oligüri, sepsis, yapay solunum desteği, çoklu organ yetersizliği ve hastalığın ciddiyetini gösteren derecelendirme sistemleri gibi bu hastalarda mortaliteyi arttıran çeşitli faktörler bildirilmiştir(13,14,15). Geleneksel olarak yoğun bakımlarda kullanılan ve hastalığın ciddiyetini gösteren derecelendirme sistemi olan APACHE II(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) sistemi bu tip hasta gurubunda ölüm riskini tahmin etmede yeterince başarılı değildir(7,16). Bu nedenle özellikle ATN gelişen hastalara özel hastalığın ciddiyetini belirleyen derecelendirme sistemleri geliştirilmiştir(14,15,17,18). Tüm çalışmalar sonucunda bu hasta gurubunda ATN gelişmesinin, bağımsız ve anlamlı bir şekilde hastaların yaşam oranını etkileyen bir faktör olduğu gösterilmiştir, ilave olarak yapay böbrek sistemi desteği uygulaması(hemodiyaliz) bu sonucu olumlu yönde etkilememiştir(7). 1970'li yılların sonlarında yapılan çalışmalar sonucunda Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 70000-300000 sepsis olgusu görüldüğü öne sürülmüştür. Bu sayının önemli bir kısmında ağır sepsis ile septik şok gelişmekte ve 100000 kadarı kaybedilmektedir. Yine Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan istatistik

çalışmaların daha kesin sonuçlarına göre 1950 yılından 1991 yılına kadar sepsisten ölüm oranı 13 kez daha artmıştır. Son yıllarda her yıl 500000 yeni sepsis olgusu görülmekte, ve sepsisten ölüm oranı %35'i bulmaktadır(19). Yoğun bakım ünitesinde 3708 hastayı kapsayan geriye dönük olarak yapılan bu çalışmada olguların %68'inin SIRS kriterlerini içerdiği ve bunların % 26'sının sepsis, %18'inin ağır sepsis ve %4'ünün de septik şok geliştirdiği gözlenmiştir. Bu gurupların mortalitesi de durumun ağırlığına göre basamak basamak artış göstermiştir (sırası ile %7, %16, %20, %46)(10). Sepsiste akut böbrek yetmezliği sıklığı çeşitli çalışma guruplarınca farklı olarak bildirilmiştir. Madrid akut böbrek yetmezliği çalışma gurubu bu oranı, yoğun bakım hastalarında %35 olarak, diğer hastalarda %27 olarak bildirmişlerdir(9).

1.1.3-Sepsiste ortaya çıkan hemodinamik bozukluklar

Septik şok; yaygın damar genişlemesine bağlı oluşan şoklar gurubuna girer, ortaya çıkan hemodinamik bozukluklar bu olayın sonucudur. Bu gurup şok tablosunda plazma katokolamin yoğunluğu artmış, ve renin-angiotensin sistemi uyarılmıştır böylece yaygın damar genişlemesi ve kan basıncının düşmesi damar düz kasının kasılma özelliğini yitirmesi sonucu ortaya çıkar. Bu bozukluğun nedeni olarak; uzun süren kan basıncı düşmesine sonucu damar hücrelerinin ölümü, dokuların yetersiz oksijen alımı, damar açıcı özelliği bulunan çeşitli protoglandinlerin etkinliğinin artmış olması gibi çeşitli açıklamalar ileri sürülmüştür. Fakat bu açıklamaların herhangi birisini destekleyen yeterince kanıt henüz bulunamamıştır(20) (Şekil-1).

Ağır enfeksiyon sırasında sitokinlerin salgılanması, platelet aktive eden faktör(PAF) gibi lipit ara ürünler ve eikosanoidler, oksijen ve nitrojen radikalleri, endotelin-1(ET-1) salınması, kompleman ve koagulasyon, fibrinolitik sisteminin uyarılması gibi birçok endojen ara ürün sistemi

uyarılmaktadır. İltihaba yanıt makrofajların, monositlerin, nötrofillerin, trombositlerin, endotel hücrelerin uyarılması ile ortaya çıkar, ayrıca norepinefrin düzeyinde artma ile kendini gösteren sempatik sinir sistemi uyarılması, angiotensin II ve vasopressinin'nin artışı ile sonuçlanan renin-angiotensin-aldosteron sistemi uyarılması da söz konusudur. Bu sözü geçen olaylar zinciri yaygın damar genişlemesi, hiperdinamik dolaşım ve mikrodolaşımdaki değişiklik ve dokunun oksijeni almasındaki bozukluk gibi sepsisin klinik tablosunun sorumlularıdır(1)(Şekil-2).

Sepsiste akut böbrek yetmezliği esas olarak böbrek kan akımının bozulması ile iskemik olarak ortaya çıkar. Bir çok deneysel çalışma sonucunda hemodinamik denge kısmen korunuyor olsa bile sepsiste böbrek kan akımının(BKA) ve glomerul filtrasyon miktarının(GFM) azaldığı gösterilmiştir, bunun yanında böbrek kan akımı korunduğu halde böbrek işlevlerinin bozulduğunun gösterildiği çalışmalar da vardır(1). Böbrek içi kan dolaşımının sepsiste görülen yaygın damar genişlemesine eşlik etmediğini aksine burada seçici bir damar daralması olduğu ve kalp atım hacmi arttığı halde BKA'nı azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Bu bulguyu desteklemeyen çalışmalarda vardır fakat böbrek içinde dolaşan kan akımının dağılımında bozukluk olduğu muhakkaktır; toplam BKA değişmese bile jukstaglomerular ve medüller bölge daha fazla kanlanırken korteksin dış kısmına daha az kan gider(21). Mikroponksiyon çalışmaları yüzeysel tek nefronda endotoksinin glomerul plazma akımı ve filtrasyon miktarını azalttığı ve toplam böbrek arterlerindeki direncini arttırdığı için de filtrasyon fraksiyonunu azalmasına neden olduğunu göstermiştir, ayrıca afferent arteriollerde özellikle direncin azaldığı efferent arteriollerde değişiklik olmadığı için de glomerul içinde hidrostatik basıncın azaldığı gösterilmiştir.

Tüm bunlara ilave olarak endotoksinin neden olduğu böbrek kanlanma bozukluğuna bu durumda ortaya çıkan dokuların oksijeni almadaki bozukluğu da katkıda bulunur(22).

Sonuç olarak, uzamış ve ağır kanlanma bozukluğu sepsiste ABY gelişmesinde önemli bir faktör fakat tek neden değildir.

1.1.4-Patofizyoloji

Sepsisin hangi mekanizma ile akut böbrek yetmezliğine neden olduğu tam olarak bilinmemektedir, bu konuda sayısız çalışma vardır. Biz burada bu çalışmaların en çok kabul görenlerini açıklayacağız. Sepsiste akut böbrek yetmezliğinin iskemi ve prerenal olarak başladığı ve olayların ilerlemesi ile tubular yetmezliğin tüm bulgularının yerleştiği bilinmektedir. Bu konuda en iyi örnekler gram negatif sepsislerdir, çoğunlukla çalışmalarda onların sebep olduğu sepsisler örnek olarak kullanılır(23).

Endotoksinler gram negatif bakterilerin membranlarının dış yüzünün lipopolisakkarid (LPS) özelliği taşıyan yapılarıdır. Endotoksinlerin etkileri hücresel ön ara ürünler ve onların doğal karşıtlarının dengelenmesi ile ortaya çıkar. Bu etki aynı zamanda endotoksinin yapısı ve konağın genetik yapısı ile de ilişkilidir. LPS'lerin farklı yapıda olmaları onların, komplemanı uyarmaları, sitokin oluşturmaları, toksisiteleri ve antibiyotik direnci gibi biyolojik özelliklerinin de farklı olması sonucunu doğurur. En önemli LPS E. Coli'ye ait olanıdır bununla birlikte diğer gram negatif bakterilerin LPS'leri de sepsis sendromlarına yol açabilirler(23).

LPS'in hedef hücre tarafından nasıl algılandığının moleküler mekanizması henüz tam anlamı ile anlaşılamamıştır, bununla birlikte burada CD14'ün anahtar rolü oynadığı, CD14 üretemeyen farelerin LPS'e duyarsız olması ile gösterilmiştir(24). LPS ilk basamak olarak özel bir eriyik proteine bağlanır, 'LPS-bağlayan protein (LBP)' ve LPS-LBP bileşimi oluşturur. Bu bileşim polimorfonükleer nötrofil, makrofaj, mesangial gibi hücrelerin membranlarında bulunan glikosilfosfatidilinositol'a (GPI)-takılı CD14 reseptör ile reaksiyona

girer, bu reaksiyon nükleer faktor-kappaB (NF-kB)'nin ve karşıtlarının fosforilasyonuna neden olur(25,26). Daha sonra NF-kB nukleusa doğru yer değiştirir ve bir çok genin promotor bölgesine bağlanır ve onları aktif hale getirir. Bu genler çeşitli sitokinleri ve kemokinleri (ön ara ürünleri), kodlayan ve üretime geçiren genlerdir. Örneğin, tümör necrosis factor-alfa (TNF-alfa), platelet activating factor (PAF), leukotrienes/prostoglandins (LT/PG), interferon-gamma, interleukin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12). Bu moleküller dolaşımında hemodinamik dengesizlik, hücre-organ işlev bozukluğuna neden olarak apoptoz, nekroz ve hücre ölümüne yol açarlar. Son günlerde 'Toll ailesi' reseptörlerinde bağışıklama ve iltihap yanıtı ile ilgili önemli rollerinden söz edilmektedir. İlk insan 'Toll benzeri reseptör' (TLR), TLR4; NF-kB'i aktif hale getirir(27). Ayrıca mitokondriadaki CD14 seruma geçerek LPS ile birlikte endotel ve epitel hücreleri uyarır, böbrek tubulus hücreleri de bu uyarılan hücrelerin içinde yer alır. Hücreler yalnızca sitokin ve kemokinler değil aynı zamanda VCAM, ICAM, selektin, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi polimorfonükleer hücreler ve monositlerin endotele yapışmasını sağlayan maddeleri de salgırlar(28). Bu ara ürünler damar duvarı geçirgenliğini arttırlar ve böylece damar içindeki plasmanın damar dışına sızmasına neden olarak, dolaşan plasma hacminin azalması ile hipotansiyona neden olurlar. Bu yapıştıran moleküllerdeki değişiklikler tubulus epitel hücrelerinin ayrılıp dökülmesine, ve tubulusların tıkanması ile hücre nekrozunun da nedenidir. İskemi ve yeniden kanlanma fare modelinde olayın gerçekleşmesinden bir saat sonra böbrek ICAM-1 mRNA, IL-1 ve TNF-alfa düzeylerinde artma görülmüştür(29). ICAM-1 geni taşımayan ve lökositleri düşük fare deneylerinde GFR'nin korunduğu gözlenmekle birlikte insanda anti-ICAM-1 antikoru tedavisinin yararı tesbit edilememiştir. Bu deneyler ICAM-1'in, nötrofil-endotel ilişkisini arttırmak yolu ile iskemik akut böbrek yetmezliğinde rolü olduğunu göstermiştir. NF-kB'nin canlanmasının klinik olarak ağır seyirli sepsisli

hastaların periferik mononükleer kan hücrelerinde, daha iyi gidişli olanlara kıyasla daha çok artmış olduğu gösterilmiştir(30).

Lipopolisakkaridler kanda dolaşan çeşitli ön ara ürünleri (sitokin ve kemokinleri) doğrudan uyararak da sepsiste söz konusu olan olaylar zincirinin başlamasına katkıda bulunabilirler.

NF-kB'yi baskılayan birçok faktör glukokortikoidler, siklosporin, angiotensin-konvertin enzim inhibitör (ACE-I), lovastatine benzer ilaçlar, sepsise bağlı akut böbrek yetmezliği oluşumunu geciktirdiği gösterilmiştir(31).

Akut böbrek yetmezliğinin klinik seyri akut tubular nekrozdan, bilateral kortikal nekroza kadar farklılık gösterir.

Yukarıda özetlendiği gibi birçok deneysel model ve insan endotoksemi çalışmaları, sepsisteki akut böbrek yetmezliği patogeneğinde çeşitli iltihab on ara ürünleri ve ayrıca nöroendokrin mekanizmaların rol oynadığını göstermiştir. Bu olaylar zinciri sonuçta böbreğin perfüzyon bozukluğuna neden olarak böbreği yetersizliğe götürür, bununla birlikte endotoksine karşı hemodinamik olmayan yanıt da söz konusudur ve bu olay da akut böbrek işlev bozukluğunun gelişmesine katkıda bulunur.

Hemodinamik yanıtın en önemli aracı maddelerinin başında tümör nekrosis faktör (TNF) gelir. Bu aracı madde dolaşan ve yerleşik (mesangium) bazı hücreler tarafından LPS ile uyarılma sonucunda salınır(32,33) (Şekil-4). TNF düzeyi septik şok hastalarında artmış olarak bulunur ve sepsisin ağırlığı ve mortalite ile orantılıdır (34). Ayrıca TNF, böbreğin LPS'e yanıtına katkıda bulunan vasoaktif ve iltihabi on ara ürünleri de uyarır. LPS ile uyarılmış mesangial hücrelerden yerel olarak TNF salınması glomerular endotel hücrelerin apoptotik ölümünden sorumludur(33). Bu bulgunun kanıtı olarak TNF'e karşı passif aşılamanın, rhesus maymunlarının böbreklerini, LPS'in neden olduğu böbrek hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir (35).

Platelet aktive eden faktör (PAF), LPS ile uyarılmaya karşı glomerular endotel ve mesangial hücrelerden salınan diğer bir aracı maddedir(1). PAF'ın

glomerular hemodinami üzerine etkisi, afferent ve efferent arteriolar direnç artması, glomerular plazma akımında ve glomerular içi hidrostatik basınçta azalma şeklindedir. Bu değişiklikler Kf de azalma ve GFR'da düşüş şeklinde kendini gösterir(36). Septik hastalarda PAF düzeyinin kanda ve idrarda yüksek olarak bulunması ABY'nin ağırlığı ile paraleldir(37). Sepsis hayvan modellerinde anti-PAF ile tedavi mortaliteyi ciddi biçimde azaltmıştır (38). Endothelin-1 (ET), oldukça etkin bir vasokonstriktör bir maddedir, GFR ve RPF'u afferent ve efferent arteriollerini etkileyerek azaltır. TNF, vasopressin, angiotensin II ve PAF; ET-1'nin salınmasını uyaran faktörlerdir(1). ET-1 yerel olarak böbrekte çeşitli hücrelerde özellikle mesangial ve endotelial hücrelerden salınır (Şekil-4).

NO oluşumu, indükte edilen nitrikoksit (NO) sentetase sepsiste görülen birçok hemodinamik değişikliklerden sorumlu tutulmuştur, özellikle söz konusu yaygın vasodilatasyonun ortaya çıkması(1). iNOS oluşumu, makrofajlarda TNF ve IL-1, damar düz kas ve mesangial hücreler tarafından uyarılır. Öte yandan, yerel NO'da efferent arteriolün tonusunu ayarlayarak renal hemodinamiği düzenler. Endotoksik hasar sırasında NO'nun inhibe edilmesi proteinüriyi artırır, GFR'i azaltır, glomerular tromboza neden olur, bu da NO'nun septik ABY'de koruyucu etkisinin kanıtıdır(39)(Şekil-5). Weight ve arkadaşları iskemi ve yeniden kanlanma modelinde NOS'un bastırılmasına ikili bir yanıt olduğunu göstermişlerdir, birincisi oksidatif hasarın erken iyileşme safhasında olumlu, ikincisi ise geç dönemde hasarın tekrar alevlenmesi ile olumsuz yanıt (40). Bir NO ön maddesi olan L-arginin akut uygulanması, tek başına böbrek iskemisinde yararlı olur iken, hipoksik bırakılmış ve yeniden kanlanma yapılmış tubulus hücrelerinde zarar verici etkisi olabileceği gösterilmiştir(41). Oral yoldan veya damardan L-arginin uygulanması nefrotoksik, yani kontrast madde, siklosporine, gliserole ve gentamisine bağlı ABY olgularında koruyucu etkisi olduğu çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır(42-46).

Trombaksan A₂ (TxA₂) siklooksijenaz yolunda önemli bir damar daraltıcı maddedir, afferent arteriollerin daralması ile sonuçta RBF ve GFR in düşmesine yol açar(1). LPS; TxA₂ nin salınımı için güçlü bir uyarandır, böbrek korteksinde sentezlenir. Çeşitli çalışmalar, deneysel sepsis modelinde TxA₂ nin damar daraltıcı etkisinin PAF üzerinden olduğunu gösteren kanıtlar ileri sürmüşlerdir(47). Bu cümleden olarak prostoglandin ve trombaksan'ın spesifik olmayan inhibitörleri olarak bilinen indometasin'in endotoksemik sıçanlarda glomerul hemodinamiğini koruduğu gösterilmiştir(22).

Leukotrienes (LTs), de güçlü bir damar daraltıcı madde olarak sepsisin neden olduğu ABY patofizyolojisinde önemli rol oynar(1). Bu bileşimler (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 5-lipooksijenase enzim yolu ile oluşur ve anafilaksinin yavaş yanıt veren bileşimleridir. Bu bileşimlerin de glomerul önü damarları daraltıcı özellikleri BPA (böbrek plasma akımı) ve GFM'nin (glomerular filtrasyon miktarı) azalmasına Kf'in düşmesine, mesangial hücrelerin kasılmasına neden olur(48). Sepsiste lökotrien düzeyi artar, LT'in etkisini ortadan kaldıran karşıtlarının kullanımı, damar içi LPS uygulamasının sonuçlarını ve akut böbrek yetmeziği ortaya çıkma olasılığını en aza indirir(47).

Septik ABY'de diğer bazı önemli humoral vasoaktif aracı maddeler önemli rol oynarlar, örneğin renin-angiotensin sistem (RAS), kallikrein-kinin sistem, atrial natriüretik faktör, IL-1, adenisin, katekolaminler gibi. LPS'in renal hemodinami üzerine olumsuz etkisini kaptoprilin oldukça azaltması bunun gözle görülür bir kanıtıdır.

Bu hemodinamik bozukluk yanı sıra yukarıda adı geçen ön ara ürünler endotoksin etkisi ile ABY'nin oluşumuna katkıda bulunan hemodinamik olmayan bozuklukların da ortaya çıkmasına yol açarlar. Bu olaylar zinciri, özetle kompleman sistem, koagülasyon, fibrinolizis'in uyarılması, ve böbrek içinde pıhtılaşma oluşumudur(49). Buna ilave olarak sepsis ve ARF'de artmış nötrofil aktivasyonu da GFA'nın azalmasına yol açan diğer faktörler içinde sayılır(50).

Birçok sitokinler ve vasoaktif maddeler sonuçta dokuda iskemi oluşturarak zarar verdiği göre ABY ile ilgili kansızlığa karşı ön hazırlık/önlem(KKÖ) (ischemic preconditioning/IPC) durumunu incelemek ilgi çekici olabilir. Bu deyim dokunun; uzamış, ölümcül iskemik perioda karşı uyum (tolerans) geliştirmesi için gereken ön hazırlık olayını ifade etmek için kullanılır. KKÖ'in yararı ilk kez miyokarda gösterilmiş olsa da, bu olayın aynı zamanda beyin, karaciğer, akciğerler, ve böbrekler gibi diğer organlarda da koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu mekanizmanın nasıl çalıştığı tam olarak anlaşılmasa da, bu olayın öncelikle reseptörlerin uyarılması ile fosfolipase C ve/veya D'nin aktivasyonu, ikinci mesenger diacylglycerol (DAC) oluşumu, ve sonuçta protein kinase C (PKC) isoformlarının hücre içinden membrana doğru yer değiştirmesi ve hücre içindeki dağılımlarının farklılık göstermesi ile ortaya çıkar(51). Bu sonuncu olay kinase olaylar zincirinin son etkin maddesinin fosforilasyonunu tetikler. Böbrek kan akımı 30-60 dakika durdurulduktan sonra çeşitli moleküler biyoloji teknikleri kullanılarak hangi genlerin aktif hale geldiği araştırılmıştır. Bu teknikler renal tubular hücrelerin ölümü (örneğin Siva denilen proapoptotik protein) ve hücrelerin yenilenmesi (calcyclin, aktive reseptör C kinase-RACK1)ile ilgili genlerin tanımlanmasına yardımcı olmuştur(52). KKÖ böbrek modelini kullanarak KKÖ'nün oluşumunda sitoskeletonun yapısı ile ilgili bazı proteinlerin de fazlaca üretildiği gösterilmiştir, bunlar arasında tropomyosin 4, caldesmon, actin depolimerize edici faktör, veya muhafaza etme ve iyileşme ile ilgili proteinler; HSP70, ısı şoku (heat shock) protein, CCT alfa, chaperon ailesi. Kansızlığa karşı ön hazırlık (KKÖ), iyileşme olaylarında en önemli basamak ısı şoku proteinleri (HSP-stress proteinleri)nin sentezlenmeye başlamasıdır, bu proteinler hücrenin strese ve ölümcül ortama gittikçe uyum sağlamasına yardımcı olurlar(53,54). Çeşitli ısı şoku proteinlerinin varlığı (HSP 70,72, 25,27) ve nefron segmentleri boyunca özel bir şekilde dağılım göstermeleri, sadece başlangıç safhasında değil aynı zamanda iyileşme safhasında da rolleri olduğunun kanıtıdır(54).

Sepsiste hangi faktörün birinci derecede esas olarak rol oynadığını tahmin etmek güçtür. Bununla birlikte TNF alfa'nın böyle bir rolü olduğu söylenebilir. Fakat sepsis tek bir patojenik faktörden ziyade, hedef hücrenin uyarılması, birlikte bazı uyarıcı ön ara ürünlerin varlığı ve hedef hücrenin daha başka aracı faktörlerin salgılama işlevine yeterli olması gibi bir olaylar zincirinin sonucudur. Ayrıca bu olaylar zincirinde frenleyici ve negatif feedback oluşturan araçlar ve doğal iltihab baskılayıcıları da görev alırlar; örneğin interlökin-4 ve interlökin-8 gibi. Sepsisteki endotel hasarı, kalıcı ve tekrarlayıcı iltihabın sonucunda ortaya çıkar, sonuçta bu olumsuz etkiler endotele, onun iş görmesine engel olacak kadar zarar verir. Bu olaylar sonucu ortaya çıkan metabolik kargaşa, vücudun kendi iltihabi yanıtını kontrol edememesi sonucunu doğurur ve sepsis tablosu ortaya çıkar. Bu metabolik kargaşanın ortaya çıkması mutlaka iltihabın yani endotoksinin varlığını gerektirmez, bunlar olmadan da aynı tabloyu görmek olasıdır (SIRS, akut pankreatit gibi).

1.1.5-Klinik özellikler

ATN daha önceden tanımlandığı gibi GFM'nin ani olarak düşüşü ile ortaya çıkar. Fakat bu düşüşün ve serum üre ve kreatinindeki artışın klinikçi tarafından doğru olarak yorumlanması gerekir. BUN düzeyi; alınan üre yüklenmesi (eksojen protein alınması) ile, vücutta yapılan üre (katabolizma) ile, ve tubular geri emilim ile yakından ilgilidir(7). Prerenal azotemi safhasında, ürenin medullar toplayıcı kanallardan geri emilimi artar, ve ürenini yükselmesine neden olur bunun yanı sıra kreatinin düzeyinde yükselme olmaz; BUN kreatinin oranı >10-15:1 gibi düzeylere ulaşır. Kreatinin adele yapısı içinde sabit bir hızla oluşur, ancak katabolizmanın arttığı durumlarda kreatinin de artar. Aşırı sıvı yüklenmesi serum kreatinin düzeyini seyreltir ve olduğundan daha düşük

düzeyle kalmasına yol açar. Tüm bunlara ilave olarak, düşük GFM; kreatininin tubular salınmasını arttırdığı için de GFM'nın daha yüksek hesaplanmasına yol açar. Simetidin ve trimetoprim gibi ilaçlar kreatininin tubuluslardan salınmasını inhibe ederek GFM'da bir değişiklik olmaksızın kreatininin serum düzeyini yükseltirler. Tüm bu yukarıda sözü edilen nedenlerle akut tubular nekroz (ATN) tanısı gecikebilir veya ciddiyeti gözden kaçabilir özellikle klinik tabloda oligürinin bulunmaması bu olasılığı daha da arttırabilir. Nonoligürik ATN her zaman değil ama çoğunlukla daha iyi klinik sonuç verirler, bunun yanı sıra nefroloji konsültasyonunun gecikmesi prognozu kötü etkileyen bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır(55). ATN'in kanıtlanmış kesin bir tedavi yöntemi olmaması nedeni ile bu gözlemlerin hangi faktörlerle etkilendiğini söylemek güçtür. Bununla birlikte şurası muhakkaktır ki; ATN' erken tanınması, nedenin bir an önce ortadan kaldırılması, destekleyici tedavi sonucun olumlu olmasında son derecede etkilidir. Hastalığın erken tanınması; hastaya aşırı sıvı yüklemekten kaçınmak ve kardiyak olmayan akciğer ödeminin önlenmesinde önemli bir basamaktır. Akciğerlerin uyumu başlangıçta normal olduğu için bu durum yalancı solunum yetersizliği sendromu olarak adlandırılır (Psödo akut respiratory distress sendromu/pseudo ARDS). Sonuçta aşırı sıvı yüklenmesi ile başlayan bu tablo gerçek solunum yetersizliği tablosuna (ARDS) ilerlemek sureti ile yapay solunum gereksinimi ortaya çıkararak mortaliteyi arttıran bir neden olarak karşımıza çıkar(56).

1.1.6-Tedavi

Medikal tedavi ve ATN oluşumunun önlenmesi

Sıklıkları ve yüksek ölüm oranları nedeni ile yoğun bakım ünitelerindeki ATN olgularının oluşumlarını, sürelerini ve ağırlıklarını azaltacak yöntemleri araştıran randomize, girişimsel çalışmalara gereksinim vardır(57,58,59,60,61,62).

Deneysel olarak toksik ve iskemik etkiden önce ATN'in oluşmasını önleyen ve oluşuktan sonra süresini kısaltan birtakım önlemler gösterilmiştir. Örneğin; diyabeti olan veya olmayan kronik böbrek yetmezliği gibi ATN için risk taşıyan hasta gurubunda iyonik radyokontrast yerine non-iyonik kontrast madde kullanılması gibi(63). Son günlerde Asetilsistein'in (2X600mg/gün) radyokontrast sonucu ortaya çıkan ATN riskinden korunmada yararlı olduğu gösterilmiştir(64). Bunun yanısıra kadavradan böbrek nakli yapılan hastalarda mannitol ve kalsiyum kanal blokerlerinin GFM'ın korunması ve diyaliz gereksinimini azaltmada etkili olduğu da gösterilmiştir(65-74).

ATN oluşuktan sonra yapılan çalışmalara gelince; dopamin uygulanması veya yüksek doz lup diüretik uygulamasının insanlarda oligürük ATN olgularını oligürük olmayan ATN'e dönüştürmekte başarılı olmakla birlikte ATN'nin süresi, diyaliz gereksinimi veya hayatta kalma oranına etkili olduğu kanıtlanamamıştır(75-84). Hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalar alfa-melanosit uyarıcı hormon ve atriyel natriüretik hormon uygulamasının yararlı etkilerini göstermiştir(85-88). Atriyel natriüretik hormon ile plasebo'nun karşılaştırıldığı 53 hastada yapılan bir çalışmada böbrek içine ve damar içine uygulanan hormonun kreatinin klirensini iyileştirdiği ve diyaliz gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (89). Fakat ne yazık ki daha sonra yapılan çalışmalar aynı başarılı sonucu vermemişlerdir(90,91). Buna ilave olarak hayvan modellerinde gösterilen büyüme hormonlarının yararlı etkileri insanlarda insanlarda etkin olamamışlardır(92,93). Berghe ve ark. yoğun bakım hastalarında diyabetik olmasalar bile ortaya çıkan hiperglisemide yoğun insülin tedavisi denemişler ve 12 aylık mortalite oranının %8 den %4.6 ya düştüğünü gözlemlemişlerdir (94). Bu gurup hastalar diyabetik olmasalar bile hiperglisemiktirler, bu geçici bir insülin direnci süreci sonucudur ve hastaların yoğun bakımda kalma sürelerini uzattığı ve mortalite oranını olumsuz etkilediği ileri sürülmüştür(94). Diğer bir ilgi çekici çalışma da sepsis hastalarında reekombinant insan aktive protein C çalışmasıdır. Çok merkezli PROWES çalışmasında rekombinant insan aktive

protein C (Drotrecogin alfa) uygulanması ile hastaların mutlak ölüm riskinde %6.1 azalma olduğu hesaplanmıştır(95)(Şekil-6,7).

Hemodinamik yönden destekleyici tedavi

Yararı kanıtlanmış kesin bir tedavi söz konusu olamadığına göre ATN'in önlenmesi büyük önem kazanır. Steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar, nefrotoksik antibiotikler, radyokontrast maddeler gibi nefrotoksik etkilerden korunmanın yanısıra hemodinamik dengenin korunması ve böbrek kanlanmasının korunması da gözönünde bulundurulmalıdır. Solez ve ark. 57 ATN gösteren böbrek biyopsisinde tekrarlayan yeni iskemik nekrotik hasarlar gözlemlenmişlerdir(96). Ayrıca hayvan modellerinde de birkere ATN geliştiren böbreklerin yeni hasarlara yatkın olduğunu gösterilmiştir. Köpek ve farelerde renal arterler bağlanarak iskemi oluşturulduğunda GFM ve böbrek kan akımının otoregülasyonu tüm ortalama kan basıncı değerleri için tamamı ile bozulur. Bu deneysel ATN modellerinde böbrek kanlanması normal kan basıncı değerleri içinde bile lineer olarak ortalama kan basıncına bağlıdır, bununla birlikte renal damar daralması düşük ortalama kan basıncı düzeylerinde ortaya çıkar(97,98). İlave olarak hayvan modellerinde böbrek içindeki damarların tonüsünün artması, damar daralması uyarısına karşı duyarlılığın artması GFM'in düşmesine katkıda bulunur(99,100). Böylece total kan hacminde azalma, diyaliz, sepsis, kardiyak işlev bozukluğu, anestezi veya antihipertansif ilaçlar kan basıncında orta derecede veya ağır düşüslere neden olarak böbrek kanlanmasını daha fazla bozarak yeni iskemik hasara yol açabilirler ve ATN'in iyileşmesini geciktirdikleri gibi mortalite oranını arttırıcı bir faktör olarak ortaya çıkarlar. Tüm vücut sıvı dengesinin korunması korunması önemli bir tedavi unsurudur. Kritik yoğun bakım hastalarında sıvı dengesinin izlenmesi ve değerlendirilmesi oldukça güçtür. Özellikle tüm vücut ve akciğer kapiller sisteminde sızıntı söz konusu olan bir sepsis hastasında hemodinamik dengenin korunması için uygulanan aşırı sıvı tedavisi kardiyojenik olmayan akciğer ödemine

(pseudoARDS) neden olabilir(56). Bu kardiyojenik olmayan akciğer ödemi, yapay solunum desteği gerektirdiğinden ilave enfeksiyon riski, barotravma, oksijen zehirlenmesi gibi komplikasyon risklerini birlikte getirir ve çoklu organ sistem yetersizliğine götürür. Bu durumda invazif yöntemler kullanılarak hastanın sıvı dengesini değerlendirme yoluna gidilir, merkez ven kan basıncı ve pulmoner arter kateteri gibi. Fakat son günlerde sağ kalp kateterizasyonunun mortaliteyi, hastanede kalma süresini ve dolayısı ile hastane masraflarını arttırdığı gerekçesi ile bu yöntemler tartışılmaktadır, Konunun açığa kavuşması için randomize kontrollü çalışmalara gerek vardır(101-105). Ayrıca aşırı sıvı yüklenmesi, inotrop ajanların kullanımı ve eritrosit süspansiyon kullanımları ile kalp atım hacmini ve dokuların oksijenlenmesini arttırmak yoluna gidilmesinin gerçekte mortalite oranını yükselttiği gösterilmiştir(106-109). Yaygın damar genişlemesi olan septik hastaların sıvı dengesinin korunması için en güvenli yolun hastanın hergün dikkatli bir şekilde tartılarak izlenmesi olduğu düşünülmektedir(7).

Literatürde vasoaktif ilaçların seçiminde uygulandığında ortalama arter kan basıncını korur ikeen böbrek damarlarında daralma yapmayacak bir ajan konusunda yeterince bilgi yoktur(110). Şurası yeterince açıktır ki alfa adrenerjik ajanlar böbrek damarlarında daralma ile ATN'in iyileşmesini önleyici bir etki gösterirler. Yaygın damar genişlemesi olan septik hastalarda vasopressin sistemik vasküler direnci arttırırken böbreklerde aynı etkiyi göstermez. Böbrek dozu dopamin kullanımının yararı gösterilememiştir(111-114). Bellamo ve ark. 328 ATN'li yoğun bakım hastasına rastgele olarak böbrek dozu dopamin ve plasebo karşılaştırmışlar ve tepe kreatinin düzeyi, diyaliz gereksinimi, hastanede kalma süresi ve mortalite oranında her iki gurup arasında farklılık bulamamışlardır(115).

Beslenme desteği

Yoğun bakımdaki ATN hastaları metabolik stres altında olan hastalardır(116,117). Glikoneogenezisi desteklemek amacı ile protein depolarının yıkımının artması kas ve diğer doku proteinlerinde ciddi biçimde azalmaya yol açar ve bu da morbidite ve mortalite oranlarını arttıran bir etkidir. Malnutrisyon problemini önlemek amacı ile enteral ve parental beslenme desteği kullanmaya sıkça gereksinim vardır. Moore ve ark. batın travması nedeni ile laparotomi uygulanmış 75 hastaya ameliyat sonrası rastgele olarak enteral veya parenteral beslenme uygulamışlar ve enteral beslenmenin beslenme kriterlerini daha iyiye götürdüğü ve enfeksiyöz, septik komplikasyonları azalttığını göstermişlerdir(118). Enteral beslenme desteği tercih edilen beslenme yolu olmasına rağmen ne yazık ki her zaman mümkün olamamaktadır. Bugüne kadar yapılan rastgele çalışmaların hiçbirisinde cerrahi hastaların yaşam sürelerinin total parenteral beslenme ile uzatılabildiği gösterilememiştir(119,120). Bununla birlikte beslenme yetersizliği olan hastalarda parenteral beslenme ile enfeksiyöz komplikasyonların azaldığı izlenmiştir(120). Bununla birlikte lipid uygulamanın zararlı olabileceğine dair deliller de vardır(121). Çoklu organ sistem yetersizliği olan hastalarda üreminin; asidoz, hormonal dengenin bozulması, plazma proteaz aktivitesinin artması ve insülin direnci nedeni ile katabolizmayı arttıran doğrultuda etki yaptığı gösterilmiştir(122). Abel ve ark. erişkin ATN hastasında 1973 rastgele çalışmanın meta analizi ile esansiyel amino asid ve yalnız başına dekstroz uygulamasını kıyasladıklarında; esansiyel aminoasit uygulamasının böbrek işlevlerinin geri dönüşümünü hızlandırdığı, diyalize giren hastaların yaşamlarını uzattığını gözlemlemişlerdir(123). Bununla birlikte daha sonra yapılan çalışmalar bu bulguları destekler sonuçlar vermemişlerdir. ATN durumundaki katabolizma artışı ve eşlik eden diğer başka hastalıkların bulunması bu hastalarda artı azot dengesinin sağlanmasını güçleştirmektedir(124,125). Son yıllarda bu konuda önerilen ve kabul gören görüş, ATN hastalarında 1.5g/kg/VA

protein düzeyi protein alımını sağlamak şeklindedir(126). Kopple ve ark.' larının ATN'de ilk iki hafta için beslenme desteği sağlanmasının yararı gösterilememiştir, bununla birlikte uzamış olgular doğal yoldan beslenemiyorlar ise beslenme desteği sağlanmalıdır(127).

Diyaliz tedavisi

Muhtemelen diyaliz membranının yapısı nedeni ile hemodiyaliz tedavisi ATN süresini uzatmaktadır(128). Son yıllarda hemodiyalizde kullanılan teknik ve materyal, enflamatuar ve hemodinamik etkilerinin azaltılması yönünden gözden geçirilmiştir. Özellikle diyaliz membranının biyo-uyumluluğu kan ve diyaliz dolaşımı arasındaki iltihabi reaksiyonunun şiddetini etkilemektedir(129). Standart sellüloz membranların polisakkarid yapıları alternatif kompleman yolunu uyandırmakta, damarların düz kas hücrelerinin kasılmasına neden olmakta, monosit ve makrofajları uyarmaktadır. ATN hastalarının diyaliz tedavisinde biyo-uyumlu membran kullanımının etkilerini araştırmak için yapılan ilk çalışmalar, bu membranların hasta yaşam sürelerine olumlu etkilerini gösterir yönde bulunmuştur(130,131,132). Bununla birlikte son yapılan çalışmalar aynı sonucu vermemiştir(129-136).

İlave olarak, diyaliz membranının biyo-uyumluluğu diyaliz tedavisinin kendisinin neden olduğu, bölmeler arası hızlı bir şekilde sıvı, elektrolit, metabolik artıkların geçişine bağlı; inflammatuar olmayan, hemodinamik, osmotik, metabolik etkilerden korunmak için yeterli değildir. Son günlerde gündeme gelen sürekli diyaliz tedavi yöntemleri ile sentetik membranlar, bikarbonat diyaliz uygulaması, sıvının volumetrik kontrolü ile diyaliz daha az stresli hale getirilmiştir. Hastaların yaşları ve hastalığın ağırlaştığını gösteren derecelendirme sistemlerine rağmen ATN hastalarının yaşam sürelerinde iyileşme dikkati çekmektedir(137). Bu iyileşmenin diyaliz tekniğinin iyileşmesine mi yoksa böbrek dışı destekleyici tedavideki ilerlemeleri mi bağlı olduğunu söylemek güçtür.

Bir ATN hastasında diyaliz tedavisinin erken ve yoğun yapılması gerektiği yıllardır ileri sürülen önerilerdir fakat gerçekte, ne zaman başlanması gerektiği, diyaliz yeterliliğinin tanımlanması henüz açıklığa kavuşmamış kavramlardır. Paganini ve ark. yoğun bakımdaki ATN hastalarında diyaliz dozunun mortalite oranı üzerine etkisini geriye dönük bir çalışma ile incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, düşük ve yüksek ölüm riski olan hastalarda yüksek diyaliz dozunun(URR=%58) mortalite üzerine herhangi bir etkisini görmez iken orta derecede ölüm riski olan hastaların mortalite oranlarında anlamlı bir azalma dikkati çekmiştir(138). Bu çalışmaya paralel olarak, Ronco ve ark. ileriye dönük ratgele yapılan çalışmalarında farklı dozlarda uygulanan veno-venöz hemofiltrasyonda, dozun yaşam süresini olumlu etkilediğini göstermişlerdir (139). Aynı şekilde Schiffl ve ark. 160 ATN hastasını biyo-uyumlu membran kullanarak günlük ve gün aşırı hemodiyaliz tedavisi uygulamış mortalitenin hergün diyaliz yapılan hasta gurubunda %46'dan %28'e düştüğünü göstermiştir(140).

ATN tedavi eden hekim aynı zamanda aralıklı hemodiyaliz tedavisi ve sürekli tedavi arasında da seçim yapmak durumundadır. Sürekli tedavilerin (CVVH, CVVHD) yararlı etkileri; yavaş ve kontrollü sıvı ve madde uzaklaştırması, hipotansiyonu olan hastaya uygunluğu, sitokinlerin oramdan uzaklaşmasını sağlamaları, total parenteral tedaviye imkan vermeleridir(Şekil-8). Bunun yanında zararlı etkilerine gelince, yatağa bağımlı kalmak, pahalı olması, antikoagulan gereksiniminin artmış olması ve bazı geriye dönük çalışmalarda mortalite oranının yüksek bulunmuş olmasıdır. Mehta ve ark. 84 sürekli, 82 aralıklı tedavi uyguladıkları, rastgele ve çokmerkezli çalışmada sürekli tedavi gören hastalarda mortalite oranını yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada sürekli tedavi gurubunda daha çok erkek hasta, APACHE II ve III derecelendirme sistemleri daha yüksek, karaciğer yetmezliği daha fazla olarak bulunmakta idi ve bu faktörler ayarlandıktan sonra her iki grupta mortalite oranı birbirinden anlamlı farklılık göstermemiştir(141). Bununla birlikte bu çalışmada böbrek

işlevlerinin tamamı ile geriye dönüşü ve hastanede kalma süresi sürekli tedavi gurubunda daha olumlu olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak diyaliz şeklinin yoğun bakımdaki ATN hastalarının mortalite oranını ve hastalığın iyileşme oranını ne yönde etkilediği yeterince açıklığa kavuşmuş değildir, bununla birlikte hipotansif hastalarda sıvı, elektrolit dengesinin sağlanmasını kolaylaştırdığı ve total parenteral tedaviye imkan sağladığı için sürekli tedavi tercih nedeni olabilir.



2-GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1-Çalışmanın kurgusu

Bu çalışmada, Gent Üniversitesi (Belçika) hastanesi cerrahi ve dahili yoğun bakım unitelerine bir yıl boyunca (ocak 2000-aralık 2001) başvuran ve SIRS/sepsis kriterlerine uygunluk gösteren, 174 erkek ve 83 kadın olmak üzere toplam 257 hasta incelendi. Bu hastalar çalışmaya alındıktan sonra, klinik ve rutin laboratuvar tetkikleri açısından ileriye dönük olarak iki hafta süre ile veya ölene ya da yoğun bakımdan çıkarılana kadar izlendiler.

Sepsis ve SIRS tanımlanması, American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)'in 1992 de yaptığı toplantıda aldığı ortak karar doğrultusunda yapıldı. Buna ilave olarak eğer sepsis hastası vasopressor ilaç kullanıyor ise septik şok, eğer ikiden fazla organ sistemi olaya katılmış ise çoklu organ işlev bozukluğu (Multi Organ System Dysfunction /MOSD) deyimleri kullanıldı.

Akut böbrek yetmezliği (ABY) serum kreatinin düzeyinin ani olarak 2mg/dl'nin üzerine çıkması olarak kabul edildi. Önceden bilinen böbrek hastalığı olan hastalar (Diyaliz ya da prediyaliz hastaları) çalışmaya alınmadılar.

Buna ilave olarak, yoğun bakıma kabulünden sonra 24 saatten daha kısa süre yaşayan hastalar, çocukluk yaş hasta gurubu (17 yaş altı) ve canlandırma yapılmaması gereken hastalar (DNR) çalışma dışı bırakıldılar. Ayrıca başka bir hastaneden nakil olmuş hastalar ancak sözü geçen kriterleri hastaneye kabüllerinden 24 saat sonra geliştirmişler ise çalışmaya alındılar.

Bu hastaların yaşları, cinsleri, önceden geçirmiş oldukları hastalıklar, kronik hastalıklarının olup olmadığı, kullandıkları ilaçlar özellikle nefrotoksik olanlar,

ve kontrast madde kullanılıp kullanılmadığı, yoğun bakımda kaldıkları süre kayda geçirildi.

Primer karaciğer yetmezliği, öyküde siroz tanısı almış olması ile tanımlandı. Kronik obstruktif akciğer hastalığı hastanın özgeçmişinde bronkodilatator ilaç kullanıp kullanmadığı ile, kardiovasküler hastalığının olup olmadığı, kardiyomyopati, iskemik kalp hastalığı, veya periferik damar hastalığının varlığı ile tanımlandı. Diabetes mellitus tanısı hastaneye kabulünden bir yıl öncesinden bu yana kan glikoz ayarlayıcı ilaç kullanıp kullanmadığına, veya diabetik retinopatinin varlığına, malnutrisyon ise serum albumin düzeyinin 3g/dl'nin altında olmasına göre değerlendirildi.

Tüm bunlara ilave olarak yukarıda sözü geçen şartları doğrulayan SIRS/sepsis hastalarında aşağıdaki klinik ve laboratuvar parametreler kaydedildi;

- 1) Hastalığın ciddiyetini ve ağırlığını belirleyen derecelendirme sistemleri, yoğun bakıma kabulünün ilk 24 saatteki verileri kullanılarak APACHE II, SOFA sistemi ise hastalığın seyri ile ilgili bilgi verip vermeyeceğini araştırmak amacı ile ilk beş gün için uygulandı.
- 2) Klinik veriler, vücut ısısı, kalp dakika atım sayısı, sistolik, diastolik, ortalama kan basıncı, merkez ven basıncı (CVP), solunum dakika sayısı, solunan havadaki O₂ oranı(FiO₂), ve bilinç durumunu değerlendirmek amacı ile Glasgow Coma Score'u izlenmenin her bir günü için en düşük ve en yüksek değerler olarak not edildi. Hastanın 24 saatlik idrar miktarı her gün kaydedildi.
- 3) Biyokimyasal parametreler, günün en düşük ve en yüksek arter kan gazı pH'sı, pCO₂, HCO₃, pO₂, baz fazlası, lökosit sayısı (WBC), hematokrit, trombosit sayımı, serum sodyum, potasyum, günün en düşük; eritrosit sayısı (RBC), hemoglobin değeri, klorür, kalsiyum, fosfor, albumin, günün en yüksek; glikoz, üre, kreatinin, bilirubin, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, alanin aminotransferas (ALT), aspartat aminotransferas (AST), gama-glutamil transferas, lipas ve laktat

düzeyleri iki hafta süre ile her gün için kaydedildi. Laboratuvar tetkikleri hastanede kullanılan rutin yöntemler uygulanarak yapıldı.

- 4) Tedavilerine yönelik olarak, hastaların aldığı ve çıkardığı sıvı miktarı, verilen kristaloid, kolloid, mannitol, diüretik tedavi, kullanılan vazopressör tedavisi ve uygulanan günlük total doz (noradrenalin, adrenalin, dopamin, dobutamin, vasopressin), albumin, eritrosit süspansiyonu, taze dondurulmuş plazma transfüzyonu kayda geçildi.

2.2-Analiz yöntemleri

İstatistik analizleri; iki ayrı grup kıyaslanması için student's t-testi, kategorikal değişkenleri değerlendirmek için K^2 testi kullanıldı. Değerler, yerine göre $\text{mean} \pm \text{SD}$, median ve yüzde olarak verildi. ABY gelişen ve gelişmeyen grupların tekli kıyaslamalarında anlamlı bulunan değişkenler akut böbrek yetmezliği gelişimini tahmin etmek amacı ile logistik regresyon testine uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ olarak kullanıldı. Hesaplamalar için SPSS istatistik software programı No:10.00 kullanıldı (SPSS inc.Chicago, USA).

3-BULGULAR

3.1-Demografik bulgular

Bir yıllık bir zaman diliminde sözü geçen cerrahi ve dahili yoğun bakım ünitelerine toplam 2442 hasta kabul edilmişti. Bunların içinde 257 (%10)'si çalışmaya alınma kriterlerine uygunluk sağlayarak değerlendirmeye alındı. Bu hasta gurubunun median yaşları 58 di (en genç 17 en yaşlı 95 yaş). Akut böbrek yetmezliği olan gurubun yaş ortalaması, akut böbrek yetmezliği geliştirmeyen hasta gurubuna göre anlamlı şekilde yüksek olarak bulundu ($p=0.003$). Farklı yaş guruplarında akut böbrek yetmezliği gelişme oranları grafik-9-10 de gösterilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi yaş arttıkça akut böbrek yetmezliği görülme sıklığı da artmış olarak bulunmuştur. Tüm gurup hastaların 174'ü erkekti, cins dağılımı her iki gurupta farklılık göstermemekte idi, şöyle ki ABY gurubunda 21(%72), ABY olmayan gurupta ise 153(%67) erkek hasta vardı.

3.2-Enfeksiyon ile ilgili bulgular

Enfeksiyon hemokültürde üreme olsun veya olmasın sürüntü dışında en az herhangi bir positif kültür varlığı ile tanımlandı. Bu tanıma uyan hasta sayısı, tüm gurupta 217(%85) idi, geriye kalan yani enfeksiyonu gösterilememiş hastalar SIRS olarak kabul edildiler. Bu 217 hastanın, 105(%48)'inde yalnız sepsisten bahsedilirken, 39(%18)'u septik şok, ve 73(%34)'ü çoklu organ işlev bozukluğu gurubuna konuldu (Grafik-11). Enfeksiyonun varlığı kanıtlanmış 217 hastanın 41(%19)'inde hemokültür positif bulundu, bunların içinde 24(%59)

tanesinde sorumlu ajan gram negatif idi. İki gurup arasında bu dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

3.3-Akut böbrek yetmezliği ile ilgili bulgular

Çalışmaya alınan SIRS/sepsis hasta gurubunda 29 (%11) hasta ABY geliştirdi, bunların 16 tanesi (%55)'i yapay böbrek desteği (RRT) tedavisine gereksinim gösterdi. Yalnızca sepsis gurubunda ABY gelişme sıklığı; %12 (217/25), SIRS gurubunda %10(40/4), septik şok gurubunda ise %18(107/19) olarak tesbit edildi.

13 ABY hastasında, akut böbrek yetmezliği oluşumunda sepsisten başka kolaylaştırıcı ilave faktörler de söz konusu idiler. Bu faktörler; primer karaciğer yetmezliği(n=8), damar cerrahi operasyonu iskemi ve opakt madde kullanımı(n=4), rabdomyoliz (n=2), multiple miyelom (n=1), yanık(n=1).

29 akut böbrek yetmezliği hastasının, 21 tanesi (%72) öldü. Bu ölüm oranı, SIRS/sepsis olmayan ve çalışmaya alınmayan hasta gurubunda (%8)179/2185, sepsis ve ABY olmayan gurupta bu oran (%24) 54/228, mortalite oranları her gurup için birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (grafik-4).

Yapay böbrek desteği yapılan hastalarda ölüm oranı %69(13/9) iken bu desteğe gerek görülmeyen hastalarda %75(16/12) bulundu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

3.4-Eşlik eden hastalıklar ile ilgili bulgular

Primer karaciğer yetmezliği (Kompanse siroz) (%27), tüm böbrek yetmezliği olgularında kronik bir durum olarak sepsisten önce vardı; böbrek yetmezliği gelişmeyen gurupta ise ancak 15 hasta (%6) bu durum söz konusu idi(p=0.001).

Akut böbrek yetmezliği hasta gurubunda siroz öyküsünün, diğer guruba kıyasla anlamlı olarak fazla bulunması nedeni ile primer karaciğer yetmezliği bulunan ve bulunmayan ABY hastaları ayrı ayrı değerlendirildi. Primer karaciğer yetmezliği ile ABY söz konusu olan hasta gurubunda serum üre düzeyi, protrombin zamanı, ve bilirubin düzeyleri, diğer guruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek (sırası ile $p=0.012$, 0.035 , 0.016), serum albumin, trombosit sayısı anlamlı düşük olarak (sırası ile, $p=0.022$, 0.029) bulundu. Bu iki gurup arasında ortalama AST, ALT, gama-GT değerleri farklı değildi (tablo-I). Damar sorunu nedeni ile ameliyat olan hastalar ABY olan grupta anlamlı olarak yüksek oranda bulundu($14/3$, $p=0.025$).

Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları; ABY gurubunda $5(17)$, ABY olmayan olgularda $25(10)$, kardio-vasküler problemler; ABY gurubunda $3(10)$, non-ABY gurubunda $38(15)$, diabetes mellitus; ABY gurubunda $4(14)$, ABY olmayan grupta ise $26(10)$ idi. Bu değerlerin hiçbirisi iki gurup arasında anlamlı olarak farklı değildi. Sepsisin birinci gününde hastaların tümü göz önüne alındığında, 74 'ünde ($n=179$) malnutrisyon tesbit edildi, her iki gurup ayrı olarak ele alındığında bu oran anlamlı farklılık göstermedi.

Uygulanan hastalığın ciddiliğini ölçen derecelendirme sistemleri(APACHE II, SOFA) ABY ve ABY olmayan guruplarda birbirinden farklı bulunmadı (tablo-II).

3.5-Klinik bulgular

Her iki gurubun klinik bulgularının kıyaslanması ise tablo-I de gösterildi. 1. gün için; ABY gurubunda merkez ven basıncı (CVP) anlamlı olarak yüksek ($p=0.006$), 24 saatlik idrar miktarı anlamlı olarak düşük ($p=0.005$), günün en düşük ortalama ve diyastolik kan basıncı, 24 saatlik idrar miktarı anlamlı olarak düşük bulundu (sırası ile $p=0.038$, 0.003 , 0.006). Nefrotoksik maddelere maruz

kalma, enfeksiyon kanıtı olup olmaması, yapay solunum desteği gerekli olup olmadığı, immüno-supressif durumun var olup olmadığı, cerrahi veya dahili nedenlerle başvurmuş olması konusunda, iki grup arasında fark yoktu.

ABY'li hastaların yoğun bakımda kalış ortanca (median) süresi 23 gün (en kısa; 9-en uzun; 73 gün), ABY olmayan olgularda ise bu süre 15 gün (en kısa: 2-en uzun;132gün) olarak gözlemlendi fakat aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi. ABY gelişen gurubun ortanca 5 gün (en kısa 2-en uzun 10 gün) içinde bu tabloyu geliştirdiği dikkati çekti.

3.6-Laboratuvar bulgular

Tablo-2'de gösterildiği gibi, biyokimyasal değerlerin kıyaslanması özetle; 1.gün için; ABY gelişen grupta, serum üre, kreatinin düzeyleri anlamlı yüksek ($p<0.001$), bikarbonat, serum albumin düzeyleri anlamlı düşük (sırası ile $p=0.009,0.050$).

Diğer klinik ve laboratuvar bulgular; vücut ısısı, kalp dakika hızı, dakika solunum sayısı, FiO_2 , GCS ve pCO_2 , BE, pO_2 , RBC, hemoglobin, hematokrit, lökosit sayımı, trombosit, sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, fosfor, glukoz, aPTT, PT, ALT, AST, gama-GT, lipaz, laktat anlamlı farklılık göstermedi.

3.6-Tedavi ile ilgili bulgular

Olguların çalışmaya alındığı I. günde kullanılan total doz kolloid miktarı ve vazopressör uygulanması ABY gurubunda anlamlı olarak yüksek (sırası ile $p=0.021,<0.001$); insan albumini, eritrosit süspansiyonu ve taze dondurulmuş plazma kullanımı iki grup arasında farklı bulunmadı. Tüm hasta gurubu içinde 109 olguda diüretik kullanımına hiç gereksinim duyulmadı. ABY gurubunda

hastaların 21'ine (%72) diüretik tedavi uygulanır iken, ABY gelişmeyen grupta ise yalnızca 43 hastaya (%19) diüretik tedavi uygulanma gereksinimi oldu($p<0.001$).

Her iki guruba verilen sıvı miktarı, hastaların aldığı çıkardığı arasında anlamlı bir farklılık görülmedi.

ABY olan hastalara ABY gelişiminden önce kullanılan tedavi, mortaliteye etkisi olup olmadığını belirlemek amacı ile araştırıldı, anlamlı bir ilişki görülmedi.



4-TARTIŞMA

ABY, sepsisin önemli komplikasyonlarından biridir. Bununla birlikte yoğun bakımlardaki sepsis olgularında hangi hastanın ABY geliştirmeye daha yatkın olduğunu ve bu hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini tartışan yalnızca birkaç çalışmaya rastlanmıştır, bu çalışmalarda ya genel olarak yoğun bakım hasta gurubu veya açık kalp ameliyatı ve koroner anjio yapılan çok özel gurup hastayı ele almıştır (142,143). Bu çalışmanın gerçekleştirildiği Belçika-Gent Üniversite hastanesi yoğun bakım ünitesinde aynı amaçla Vogelears ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptıkları çalışma sonucuna göre ABY geliştiren sepsis hastaları, daha fazla organ yetmezliği göstermişler, daha fazla vazoaaktif ilaç kullanmışlar ve aşırı sıvı verilmesine karşılık CVP değerleri daha düşük bulunmuş (144). Yine aynı sözü geçen yoğun bakım ünitesinde bu çalışmadan bir yıl önce yapılan geriye dönük araştırma da ise Hoste ve ark. sepsis hastalarında kan pH <7.30 ise ABY gelişme olasılığı 6 kez daha fazla ve serum kreatinin düzeyi >1.0 mg/dl ise 7.5 daha fazla olarak hesaplanmıştır, ayrıca CVP düzeyi de bizim çalışmamıza benzer olarak ABY gurubunda ABY olmayan guruba kıyasla anlamlı olarak yüksektir (145).

Yaptığımız bu çalışma sonucunda SIRS/sepsis tanımlarına uyan hastaların ABY gelişen ve gelişmeyen hasta guruplarının klinik ve laboratuvar özellikleri incelenerek hangi hastanın bu komplikasyon tehdidi altında olduğunu seçmek olası görülmüştür. Elde edilen sonuçlara dayanılarak aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar ABY geliştirmeye diğerlerinden daha fazla yatkındır: 1) daha yaşlı bulundular, 2) CVP değerleri daha yüksektir, 3) daha düşük ortalama arteriyel kan basınçları vardır, 4) SIRS/sepsis geliştirmelerinin daha ilk gününden itibaren idrar miktarları daha düşüktür, 5) daha fazla vazopressör ve diüretik gereksinimleri vardır, 6) serum üre, kreatinin değerleri normal sınırlarda

olmasına rağmen diğerlerine kıyasla daha yüksek düzeydedir ve buna ilave olarak asidozları daha derindir, 7) serum albumin değerleri daha düşüktür, 8) öyküde primer karaciğer hastalığı söz konusudur. Bu 8 faktör ABY ve ABY olmayan gurupların yalnızca tekli değişkenleri karşılaştırmalarda anlamlı değil, ayrıca bunlardan bazıları çok değişkenli logistik regresyon analizi ile risk belirlenmesine de anlamlı katkıda bulunmuşlardır. Bu sonuçlara göre sepsisin daha ilk gününden itibaren normal böbrek işlevleri olan hastalarda bile ABY gelişimine yatkın olup olmadıkları konusunda ipuçları vardır, ne yazık ki bunları değiştirmek ve ortadan kaldırmak o kadar da kolay değildir. ABY hastalarında CVP'nin yüksek bulunmuş olması olayın ortaya çıkmasının, sıvı tedavisinde geri kalınması ile bir ilişkisi olmadığını göstergesi olarak kabul edilebilir. Bu hastalardaki CVP yüksekliği hasta çalışmaya alındığı ilk günden itibaren ortaya çıktı ve izlenme süresince hep öyle kaldı. Buna ilave olarak her iki hasta gurubunda verilen sıvı miktarı, ayrıca her iki gurubun aldığı ve çıkardığı sıvı arasında fark bulunmadı(p=ns). Buna ilave olarak CVP değeri, yoğun bakım hastalarında her zaman hastanın gerçek sıvı dengesinin bir göstergesi olmayabilir. Bu hastalarda akut solunum yetersizliği ve diyastolik işlev bozukluğu nedeni ile ortaya çıkan sağ ventrikül basıncının yüksek olması, bir sıvı yüklenmesi söz konusu olmadığı halde CVP'nin yüksek kalmış olabileceğini akılda tutmak gerekir. Bu nedenle yoğun bakım hastalarında günlük ağırlığın çok sıkı bir şekilde izlenmesi, sıvı yüklenmesi ve sıvı tedavisinde geri kalınmasını önlemek amacı ile sağlıklı bir gösterge olabilir (7,23). Yoğun bakım hastalarında sıvı tedavisinde geride kalmak kadar sıvı yüklenmesi de son derecede ciddi sorunları birlikte getirir. Sıvı yüklenen hastalarda yalancı solunum yetmezliği ile mekanik ventilasyon gereksinimi ortaya çıkarak, enfeksiyon ve çoklu organ yetmezliği riskini de birlikte getirir ve durumun ağırlaşmasına yol açar(56).

Sepsis ve ABY'nin birlikteliği hastanın ölüm riskini anlamlı derecede arttıran bir özellik olarak bir çok çalışmada bildirilmiştir(7,9,19). Sepsis hastalarında

ABY'nin mortalite oranı % 36-90 bildirilmiştir(9). Çeşitli çalışmalarda bu kadar farklı sonuçların elde edilmiş olması, çalışmaların seçtiği hastayı kabul kriterlerinin farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu çalışmada, tıbbi ve cerrahi yoğun bakım ünitelerine bir yıl süre ile başvuran ve enfeksiyöz olmayan, yani çalışma dışı kalan hasta gurubunda mortalite oranı %8 iken, çalışma kapsamına alınan SIRS/sepsis gurubunda bu oran %29, ABY gelişen gurupta ise %72'lere tırmandığı görülmüştür(Şekil). Bu üç gurup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.001$).

Tanıda ve tedavide oldukça önemli ilerlemeler sağlayan çeşitli antibiotiklerin, ve daha etkin, daha iyi hemodinamik denge sağlayan akut diyaliz yöntemlerinin kullanıma girmesine rağmen ABY, septik yoğun bakım hastalarında mortaliteyi etkileyen bir faktör olarak önemini korumaktadır (146). Bu gözlem bu tip hastaların tanınması ve seçilmesinin ve erken yoğun tedavisinin son derecede önemli olduğunun kanıtıdır.

Bu çalışmada yalnızca sepsis gurubunda ABY gelişme sıklığı; %12, SIRS gurubunda %10, septik şok gurubunda ise %18 olarak tesbit edildi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi, tüm gurup bütün olarak ele alındığında ise bu oran ancak %11 idi . İleriye dönük ve geniş hasta gurubunun incelendiği bir çalışmada ARF sıklığı sepsiste %19, ağır sepsiste %23, septik şokda %51 olarak tesbit edilmiştir(19). ABY'nin bu çalışmada yüksek oranda bulunmasının nedeni yine çalışmaya alınma kriterleri ile ilgilidir, sözü geçen çalışmada kroniğe eklenen akut böbrek yetmezliği olguları da değerlendirmeye alınmıştır. Oysa ki bizim çalışmamızda bu olgular çalışma dışı bırakılmıştır, ve buna ilave olarak başka bir hastaneden sepsis ile nakil olanlar, yoğun bakıma ABY ile başvuran olgular da çalışmaya alınmamıştır ve böylece ancak %11 oranında ABY geliştiği görülmüştür. Çalışma dışında bırakılma kriterlerinin bu kadar sıkı tutulmasının nedeni, bu çalışmada ABY'ne yatkınlıkla ilgili klinik ve laboratuvar özellikleri açığa çıkarmak amacının güdülmesidir.

Çalışmaya alınan hasta gurubu içinde %85 oranında enfeksiyon kanıtı olarak değerlendirilen herhangi kültür pozitifliği söz konusu idi, bu gurubun içinde %41 oranında hemokültür positif olarak bulundu. Hemokültürü positif olan hastaların ancak %59'unda sorumlu ajan gram negatif bakteri idi. Bu dağılım ABY ve ABY olmayan gurupta anlamlı farklılık göstermedi. Çalışmamızda enfeksiyona sorumlu ajanın ABY gelişiminde etkili olmadığı sonucuna varılmıştır, bu konuda daha önce yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı. Bunun yanında sepsiste mortalitenin artması ile hemokültür pozitifliğinin de arttığını gösteren çalışmalar vardır (19).

Çalışmamızda ABY gelişen bazı hastalarda sepsis dışında ABY' gelişimine etkili ilave kolaylaştırıcı faktörler tesbit edilmiştir. Bunlar içinde hastada önceden bir karaciğer yetmezliği ve siroz öyküsünün varlığı, vasküler cerrahi girişim sırasında ortaya çıkan iskemi ve kontrast madde kullanımı sayılabilir. ABY ve siroz arasında anlamlı bir birliktelik gözledik, 8 ABY olgumuzun (%28) öyküsünde siroz vardı, bu oran ABY olmayan guruba göre anlamlı olarak yüksekti. Bilindiği gibi sirotik hastaların bir çoğunda sıklıkla ABY tablosu gelişebilir, kolaylaştırıcı faktörler arasında sepsis çok önemli bir yer tutar; ilave olarak, volüm düşüklüğü, nefrotoksik ilaç kullanımı, glomerulonefritler ve hepatorenal sendrom sayılabilir (147,148,149). ABY olgularının %14'ü abdominal aort anevrizması ve diğer damarsal girişimler nedeni ile yoğun bakıma alınmıştı, bu yüksek oranda iskemi ve kontrast madde kullanımının etkisinin bir kanıtı olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak gösterilemese de, klinik gözleme dayanılarak kalp yetersizliği, özellikle diyastolik işlev bozukluğunun ABY gelişimine katkısı olduğu da izlenmiştir.

Septik sendromlarda hemodinamik bozukluklar; periferik vasodilatasyon, dolaşımın iflas etmesi ve nörohümorale damar büzücü sistemin canlanması şeklinde özetlenebilir. İlave olarak sepsiste diyastolik işlev bozukluğu da hastanın hemodinamik bozukluğunu kötüleştiren diğer bir ilave faktördür. Bu bozukluklar kendilerini klinik olarak hipotansiyon ile gösterirler. Bizde ABY

gelişen hastaların diğer guruba kıyasla daha fazla vazopressör kullanılmasına rağmen ortalama kan basıncı ve diyastolik kan basınçlarını anlamlı olarak düşük bulduk. Bu belirgin farklılık yaygın arteriyel vasodilatasyon ve bu dilatasyonun vazopressör ajanlara duyarsızlığını gösteren bir klinik bulgudur. Septik şokta hipotansiyon damar düz kaslarının kasılamaması sonucu ortaya çıkar ve bu durum şok sınıflamasında vücut sıvı dağılımı bozukluğu ile damar içi bölgedeki sıvını azalması ile ortaya çıkan şoklar gurubuna sokulur.

Primer karaciğer yetmezliğinde ABY gelişmesi mortaliteyi olumsuz etkileyen faktörlerin en önemlilerinden biridir(150). Bakteriyel spontan peritonit geliştiren hastaların mortalite oranı %16 iken, ABY geliştiğinde bu oranın %89'a çıktığı bildirilmiştir(150).

Sonuç olarak çalışmamızda ABY gelişen ve gelişmeyen hasta gurubunda ortaya çıkan farklılıklar şunlardır: 1) ABY hasta gurubu istatistiksel anlamlı olarak daha yaşlı idiler ($p=0.003$). Şekil-2 hastanın yaş gurubu arttıkça ABY oranında artma olduğunu göstermektedir; 2) Sonradan ABY gelişen gurupta SIRS/sepsis geliştiği ilk gün üre ve kreatinin düzeyleri, normal sınırlar içinde kalmasına rağmen diğer guruba kıyasla anlamlı yüksek bulundu; bununla birlikte arteriyel pH, 24 saatlik idrar miktarı anlamlı olarak düşük idi. Bu duruma göre daha ilk günden hastaların böbrek işlevleri kısıtlı, metabolik asidozun varlığı daha belirgin bir biçimde dikkati çekmekte idi; 3) Merkez ven basıncı (CVP) ilk günden başlamak üzere tüm izlenme süresince ABY gelişen gurupta anlamlı olarak yüksek idi. 4) ABY olan hastaların diyastolik ve ortalama kan basınçları izlenme süresi boyunca anlamlı düşük bulundu, bunun yanısıra sistolik kan basınçları anlamlı değil fakat belirgin derecede düşüktü. 5) Bu çalışmanın diğer dikkati çeken bir yanı da ABY gelişen hasta gurubunda önemli sayıda primer karaciğer yetmezliği olgularının varlığıdır.

5.SONUÇ

Sonuç olarak, ABY septik yoğun bakım hastalarında mortaliteyi ciddi yönde etkileyen çok önemli bir faktördür. Bu nedenle bu hastalarda ABY henüz gelişmeden risk taşıyan hastaları tanımak ve onları yoğun bakıma alarak erken ve etkin tedavi etmek son derecede önemlidir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda daha yaşlı, serum üre, kreatinin düzeyleri normal sınırlarda olduğu halde diğer guruba göre daha yüksek ve ciddi asidozu olan, düşük ortalama ve diyastolik kan basıncı olan, sıvı yüklenmesi olmaksızın yüksek merkez ven basıncı (CVP) olan ve karaciğer yetmezliği öyküsü bulunan hastalar ABY geliştirmeye daha yatkındırlar.

Yoğun bakımda akut böbrek yetmezliği geliştiği düşünülen hastaya yaklaşımda öneriler şöyle özetlenebilir(7);

- Hastanın serum kreatinin düzeyi $>0.5\text{mg/dl}$ fazla artma gösterdi ise, ABY yönünden değerlendirmeye alınmalı.
- Prerenal nedenleri dışlanmalı.
- Postrenal nedenleri dışlanmalı.
- İdrar sedimenti incelenmeli
- Diüretik vermeden idrar elektrolit ve osmolaliti bakılmalı
- Serum kreatinin $>2\text{mg/dl}$ ise nefroloji konsültasyonu çağırılmalı.
- Yalancı akut akciğer yetmezliği, mekanik ventilasyon ve çoklu organ yetmezliğinden korunmak için aşırı sıvı tedavisinden kaçınmalı.
- Hipotansiyondan korunmalı, hipertansiyon krizleri yok ise hipertansiyonu tedaviye gerek yok.
- Sıvı dengesi korunmalı ve hiperpotasemi tedavi edilmeli.
- Böbrek dozu dopamin kullanılmamalı. İlaçların doz ayarlanmasına gidilmeli.
- Gerekliyse enteral ve parenteral beslenmeye geçilmeli.
- Nefrolog ile diyaliz zamanı ve hangi tür diyaliz yapılacağı tartışılmalı.

ÖZET

Yoğun bakım ünitesindeki sepsis ya da SIRS (sistemik inflamatory response syndrome-sistemik iltihabi yanıt sendromu) kriterlerine uygunluk gösteren hastaların hangisinin akut böbrek yetmezliği (ABY) geliştirmeye daha fazla eğilimli olduğunu incelemek amacı ile yoğun bakım ünitesine başvuran 257 hasta demografik özellikleri, komorbitite, klinik, laboratuvar ve uygulanan tedavileri açısından gözlem ve incelemeye alındı. 2000-2001 yılları arasında cerrahi ve dahili yoğun bakım ünitelerine başvuran hastalar içinden American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)'in tanımladığı sepsis ve SIRS kriterlerini içeren hastalar çalışmaya alındı ve ileriye dönük olarak 14 gün süre ile klinik, laboratuvar, kullandıkları tedavi açısından izlendiler. Bunlar arasında akut böbrek yetmezliği gelişen hastalar ayrıldı ve, ABY gelişen ve gelişmeyen iki gurubun izlenen tüm parametreleri birbirleri ile kıyaslandı. Buna ilave olarak sık kullanılan ve hastaların ciddiyetini belirlemeye yarayan derecelendirme sistemleri, (APACHEII, SOFA, SHARF, Liano) ABY gelişen ve gelişmeyen iki gurubda biribiri ile kıyaslandı.

Sonuç olarak, 257 sepsis/SIRS olarak kabul edilen hasta içinden 29 hastada (%11) ABY gelişti. Kıyaslanan parametreler içinden ABY gurubunda anlamlı yüksek bulunanlar şunlardı; yaş, CVP, serum kreatinin, üre, bilirubin (sırası ile $p=0.003$, 0.006 , $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.013$). Yine aynı grupta anlamlı düşük bulunanlar ise; 24 saatin en düşük ortalama ve diastolik kan basıncı, 24 saatlik toplam idrar miktarı, serum arter pHsi, serum bikarbonatı albumin idi ($p=0.038$, 0.003 , 0.006 , <0.001 , $p=0.009$, 0.050).

Söz konusu derecelendirme sistemleri iki grupta anlamlı farklı değildi.

Sepsis ve SIRS seyrinde ABY geliştirme olasılığı yüksek hastaları tanıyıp bunları yoğun ve uygun bir şekilde tedavi etmek son derecede önemlidir, bilindiği gibi bu hastaların yoğun bakımlarda mortalite oranı %90 ları bulabilmektedir. Çalışmamızdan aldığımız sonuçlara göre bu hastaları tanımak olasıdır. Bunlar daha yaşlı, üre kreatinin değerleri normalin üst düzeylerinde seyreden, ciddi metabolik asidozu, ortalama ve diyastolik basınçları daha düşük olarak bulunan, düşük serum albumin ve yüksek bilirubin düzeyleri olan hastalardır. Ayrıca bu hastaların sıvı yüklenmesi olmadığı halde merkez ven basınçları(CVP) değerleri yüksek olarak ölçülür. Öykülerinde siroz bulunan hastalar da özellikle dikkat edilmesi gereken hasta gurubu içinde sayılırlar.



SUMMARY

The aim of this study is clinical and laboratory evaluation of sepsis/SIRS patients in ICU to obtain some clues to recognise, from the first day of sepsis who are going to develop ARF later on.

In this study prospectively during one year period of time (2000-2001) in medical and surgical ICU 257 sepsis/SIRS patients who met the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) consensus conferences criteria were included and followed for 14 days clinically, biochemically and therapeutically. The patients who developed ARF during this follow up were noted, and all the clinical and laboratory data of them were compared the data of the ones who had never developed ARF. In addition APACHEII, SOFA, SHARF, Liano scoring systems were calculated for two groups of patients, to see if there is a predictive value in point of ARF occurrence.

As a result; out of 257 sepsis/SIRS population 29 patients (11%) developed ARF. Statistically significant differences between these two groups were age, CVP, serum creatinine, urea, bilirubin, were higher ($p=0.003$, 0.006 , $p<0.001$, <0.001 , $p=0.013$ respectively), lowest mean arterial and diastolic blood pressure, urinary output for twenty-four hours, creatinine clearance, serum arterial pH, serum bicarbonate, albumin were lower ($p=0.038$, 0.003 , 0.006 , 0.006 , $p<0.001$, $p=0.009$, 0.050 respectively). Scoring systems mentioned above were not found to be statistically different between these two groups.

It is important to recognise these patients earlier and to treat them intensely because sepsis/SIRS one of the very serious reason for ARF, and together

they could increase mortality rate as high as 90% in ICU. Based on our study it is possible to define these kinds of patients most probable, by taking into consideration their age, higher limit of normal range urea and creatinine level, presence of acidosis, lower mean arterial and diastolic blood pressures, lower albumin, higher bilirubin levels and presence of previous hepatic failure.



KAYNAKLAR

- 1) A.Thijs, L.G.Thijs. Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int*, 1998, 53(Suppl.66):S-34-S-37
- 2) F.G.Brivet, D.J.Kleinknecht, P.Loirat, P.J.Landais. Acute renal failure in intensive care units-causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med*, 1996, 24:192-198
- 3) R.G.Bone. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med*, 1991, 115:457-469
- 4) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992, 20:864-74
- 5) R.C.Bone. Immunologic Dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*, 1996,125;680-687
- 6) D.Pittet, S.Rangel-Frausto, N.Li, D.Tarara, M.Costigan, L.Rempe, P.Jebson, R.P.Wenzel. Systemic inflammatory response syndrome, severe sepsis and septic shock: incidence, mortality, morbidities and outcomes in ICU patients. *Intensive Care Med*, 1995, 21:302-309
- 7) M.L.Esson, R.W. Schrier. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med*. 2002, 137: 744-752
- 8) Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med*. 1996, 334:1448-60

- 9) F.Liano, E.Junco, J.Pascual, et al. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*, 1998, 53(suppl 66):S16-S24
- 10) Bonomini V, Stefoni S, Vangelista A. Long-term patient and renal prognosis in acute renal failure. *Nephron*. 1984, 36:169-72
- 11) Druml W, Lax F, Grimm G, Schneeweiss B, Lenz K, Laggner AN. Acute renal failure in the elderly 1975-1990. *Clin Nephrol*. 1994,41:342-9
- 12) Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD, Munro C, Lazarus JM. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med*. 1995,155:1505-11
- 13) Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:293-9.
- 14) F.Liano, A.Gallego, J.Pascual, F.Garcia-Martin, J.L.Teruel, R. Marcen, L.Orofino, L.Orte, M.Rivera, N.Gallego, C.Quereda, J.Ortuno. Prognosis of acute tubular necrosis: An extended prospectively contrasted study. *Nephron*, 1993, 63:21-31
- 15) E.P.Paganini, W.K.Halstenberg and M.Goormastic. Risk modelling in acute renal failure requiring dialysis: the introduction of a new model. *Clin Nephrol*, 1996, 46;3:206-211
- 16) W.A.Knaus, E.A.Drapper, D.P.Wagner, J.E.Zimmerman. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985, 13:818-829
- 17) R.L.Lins, M.Elseviens, R.Daelemans, P.Zachee, E.Gheuens, S.Lens, and M.E.De Broe. Pognostic value of a new scoring system for hospital mortality in acute renal failure. *Clin Nephrol*, 2000, 53:1;10-17
- 18) J.-L.Vincent, R.Moreno, J.Takala, S.Willatts, A.De Mendonca, H.Bruining, C.K.Reinhart, P.M.Suter, L.G.Thijs. The SOFA (Sepsis related organ failure

- assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*, 1996, 22:707-710
- 19) M.S.Rangel-Frausto, D.Pittet, M.Costigan, T.Hwang, C.S.Davis, R.P.Wenzel. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) *JAMA*, 1995, 273;2:117-123
- 20) D.W.Landry, J.A.Oliver. The pathogenesis of vasodilatory shock. *NEJM*, 2001, 345:588-595
- 21) A.B.J.Groeneveld. Pathogenesis of acute renal failure during sepsis. *Nephrol Dial Transplant*, 1994, 9:599-610
- 22) J.R.Lugon, M.A.Boim, O.L.Ramos, H.Ajzen, N.Schor. Renal function and glomerular hemodynamics in male endotoxemic rats. *Kidney Int*,1989, 36: 570-575
- 23) N.Schor. Acute renal failure and sepsis syndrome. *Kidney Int*, 2002, 61:764-776
- 24) A.Haziot, E.Ferrero, X.Y.Lin, et al; CD 14 -deficient mice are exquisitely insensitive to the effects of LPS.*Prog Clin Biol Res*,1995, 392:349-351
- 25) G.Camussi, C.Ronco, G.Montrucchio, G. Piccoli. Role of soluble mediators in sepsis and renal failure.*Kidney Int*,1998, 53 (Suppl 66):S38-S42
- 26) M.Karin, M.Delhase. The IKB kinase (IKK) and NF-KB:Key elements of proinflammatory signalling.*Immunology*, 2000,12:85-98
- 27) R.Medzhitov, C.Janeway. Advances in Immunology:Innate immunity. *N Eng J Med*, 2000, 343:338-344
- 28) Y.Wang, G.K.Rangan, B.Goodwin,et al:Lipopolysaccharide-induced *MCP-1* gene expression in rat tubular epithelial cells is nuclear factor-KB dependent. *Kidney Int*,2000, 57:2011-2022

- 29) K.J.Kelly, W.W.JR.Williams, R.B.Colvin RB,et al:Inter cellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury. *J Clin Invest*,1996, 97:1056-1063
- 30) F.Arnalich, E.G.Palmero, J.Lopez. Predictive value of nuclear factor KB activity and plasma cytokine levels in patients with sepsis. *Infect Immun*, 2000, 68:1942-1945
- 31) Z.A.Massy, C.Guijarro, M.P.O'Donnell,et al:The central role of nuclear factor-KB in mesangial cell activation. *Kidney Int*,1999 (Suppl 71):S76-S79
- 32) L.Baud, J.P.Oudinet, M.Bens, et al:Production of tumor necrosis factor by rat mesangial cells in response to bacterial lipopolisaccaride. *Kidney Int*,1989 35:1111-1118
- 33) U.K.Membmer, V.A.Briner, J.Pfeilschifter. Tumor necrosis factor-a and lipopolisaccaride induce apoptotic cell death in bovine glomerular endothelial cells. *Kidney Int*,1999, 55:2322-2337
- 34) P.Damas, A.Reuter, P.Gysen P,et al:Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med*,1989, 17:975-978
- 35) V.B.Fiedler, I.Loof, E.Sander,et al:Monoclonal antibody to tumor necrosis factor-a prevents lethal en dotoxin sepsis in adult rhesus monkeys. *J Lab Clin Med*,1992, 120:574-588
- 36) O.F.P.Santos, M.A.Boim, E.J.G.Barros, N.Schor. Role of platelet activating factor in gentamicin and cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int* ,1991,40:742-747
- 37) F.Marino, G.Guida, D.Donati, et al. Production of platelet activating factor in patients with sepsis-associated acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14:1150-1157
- 38) J.Wang, M.J.Dunn. Platelet-activating factor mediates endotoxin induced acute renal insufficiency in rats. *Am J Phisiol*,1987, 253:F1283-F1289
- 39) P.J.Shultz, L.Raij. Endogenously synthesized nitric oxide prevents endotoxin-induced glomerular thrombosis. *J Clin Invest*,1992 90:1718-1725

- 40) S.C.Weight, P.N.Furness, M.L.Nicholson. Nitric oxide generation is increased in experimental renal warm ischemia-reperfusion injury. *Br J Surg*, 1998, 85:1663-1668
- 41) L.A.Tome, L.Yu, I. De Castro, et al:Beneficial and harmful effects of L-arginine on renal ischemia. *Nephrol Dial Transplant*, ,1999, 14:1139-1145
- 42) C.Touti, J.M.Idee, G.Deray,et al:Modulation of the renal effects of contrast media by endothelium-derived nitric oxide in the rat. *Invest Radiol*,1993, 28:814-820
- 43) L.De Nicola, S.C.Thomson, L.M.Wead. Arginine feeding modifies cyclosporine nephrotoxicity in rats. *J Clin Invest*,1993, 92:1859-1865
- 44) A.Maree, G.Peer, D.Schwartz,et al. Role of nitric oxide in glycerol-induced acute renal failure in rats. *Nephrol Dial Transplant*,1994, 9:78-81
- 45) L.Schramm, E.Heidbreder, K.Lopau, et al. Influence of nitric oxide on renal function in toxic acute renal failure in the rat. *Miner Electrolyte Metab*,1996, 22:168-177
- 46) C.Can, S.Sen, N.Boztok, I.Tuğlular. Protective effect of oral L- arginine aministration on gentamicin-induced renal failure in rats. *Eur J Pharmacol*, 2000, 390:327-334
- 47) S.Klahr. Role of arachidonic acid metabolites in acute renal failure and sepsis. *Nephrol Dial Transplant*,1994, 9:52-56
- 48) K.F.Badr, B.M.Brenner, I.Ichikawa. Effects of leukotriene D4 on glomerular dynamics in the rat. *Am J Physiol*, 1987, 22:F239-F243
- 49) C.E.Hack, L.G.Thijs. The orchestra of mediators in the pathogenesis of septic shock:A review in , *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*, edited by VINCENT J-L, Berlin ,Springer-Verlag,1991
- 50) WH.Horl, R.M.Schafer, M.Horl, A.Heidland. Neutrophil activation in acute renal failure and sepsis. *Arch Surg*,1990, 125:651-654
- 51) E.R.Schwaz, W.S.Whyte, R.A.Kloner. Ischemic preconditioning. *Curr Opin Cadiol* ,1997, 12:475-481

- 52) B.J.Panadilam, A.J.P.Lewington. Molecular mechanisms of cell death and regeneration in acute ischemic renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*,1999, 8:15-19
- 53) B.C.Santos, A.Chevaile, M.J.Herbert, et al. A combination of NaCl and urea enhances survival of IMCD cells to hyperosmolality. *Am J Physiol*,1998, 274:F1167-F1173
- 54) F.X.Beck, W.Nuhofer, E.Müller. Molecular chaperones in the kidney: Distribution, putative roles, and regulation. *Renal Physiol*,2000 279:F203-F215
- 55) B.D.Myers, S.M.Moran. Hemodynamically mediated acute renal failure. *N Engl J Med*. 1986;314:97-105
- 56) R.W.Schrier, E.Abraham. Aggressive volume expansion and pseudo-ARDS [Editorial]. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1995, 30:19-19
- 57) R.L.Mehta. Acute renal failure in the intensive care unit: which outcomes should we measure? *Am J Kidney Dis*. 1996,28(suppl 3):74-80
- 58) B.A.Molitoris, J.M.Weinberg, M.A.Venkatachalam, R.A.Zager, K.A.Nath, M.S.Goligorsky. Acute renal failure. II. Experimental models of acute renal failure: imperfect but indispensable. *Am J Physiol*. 2000,278:1-12
- 59) R.A.Star. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int*. 1998,54:1817-31
- 60) T.D.DuBose Jr, D.G.Warnock, R.L.Mehta, J.V.Bonventre, M.R.Hammerman, B.A.Molitoris, et al. Acute renal failure in the 21st century: recommendations for management and outcomes assessment. *Am J Kidney Dis*. 1997,29:793-9
- 61) K.J.Kelly, B.A.Molitoris. Acute renal failure in the new millennium: time to consider combination therapy *Semin Nephrol*. 2000,20:4-1931
- 62) A.M.Alkhunaizi, R.W.Schrier. Management of acute renal failure: new perspectives. *Am J Kidney Dis*. 1996,28:315-28

- 63) M.R.Rudnick, S.Goldfarb, L.Wexler, P.A.Ludbrook, M.J.Murphy, E.F.Halpern, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.* 1995,47:254-61
- 64) M.Tepel, M.van der Giet, C.Schwarzfeld, U.Laufer, D.Liermann, W.Zidek. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2000,343:180-4
- 65) P.L.van Valenberg, A.J.Hoitsma, R.G.Tiggeler, J.H.Berden, H.J.van Lier, R.A.Koene. Mannitol as an indispensable constituent of an intraoperative hydration protocol for the prevention of acute renal failure after renal cadaveric transplantation. *Transplantation.* 1987,44:784-8
- 66) K.A. Duggan, G.J.Macdonald, J.A.Charlesworth, B.A.Pussell. Verapamil prevents posttransplant oliguric renal failure. *Clin Nephrol.* 1985,24:289-91
- 67) K.Wagner, S.Albrecht, H.H.Neumayer. Prevention of posttransplant acute tubular necrosis by the calcium antagonist diltiazem: a prospective randomized study. *Am J Nephrol.* 1987,7:287-91
- 68) H.H.Neumayer, K.Wagner. Prevention of delayed graft function in cadaver kidney transplants by diltiazem: outcome of two prospective, randomized clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987,10(suppl 10):170-7
- 69) I.Dawidson, P.Rooth, C.Lu, A.Sagalowsky, K.Diller, B.Palmer, et al. Verapamil improves the outcome after cadaver renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 1991,2:983-90
- 70) A.Alcaraz, F.Oppenheimer, R.Talbot-Wright, L.Fernández-Cruz, M.Mañalich, E.García-Pagés, et al. Effect of diltiazem in the prevention of acute tubular necrosis, acute rejection, and cyclosporine levels. *Transplant Proc.* 1991,23:2383-4
- 71) W.Tenschert, P.Harfmann, W.H.Meyer-Moldenhauer, R.Arndt, H.Klosterhalfen. Kidney protective effect of diltiazem after renal transplantation

- with long cold ischemia time and triple-drug immunosuppression. *Transplant Proc.* 1991,23:1334-5
- 72) P.K.Donnely, J.Feehally, A.Jurewicz, P.Furness, T.McCullough, S.J.Harper, et al. Renal transplantation: nifedipine for the nonstarters? A prospective randomised study. *Transplant Proc.* 1993,25:600-1
- 73) S.Lustig, D.Shmueli, G.Boner, N.Bar-Nathan, R.Nakache, A.Yussim, et al. Gallopamil reduces the posttransplantation acute tubular necrosis in kidneys from aged donors. *Isr J Med Sci.* 1996,32:1249-51
- 74) C.Chan, J.Maurer, C.Cardella, D.Catran, Y.Pei. A randomized controlled trial of verapamil on cyclosporine nephrotoxicity in heart and lung transplant recipients. *Transplantation.* 1997,63:1435-40
- 75) I.S.Henderson, T.J.Beattie, A.C.Kennedy. Dopamine hydrochloride in oliguric states. *Lancet.* 1980,2:827-8
- 76) L.Flancbaum, P.S.Choban, J.F.Dasta. Quantitative effects of low-dose dopamine on urine output in oliguric surgical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1994,22:61-8
- 77) V.Pavoni, M.Verri, L.Fenaro, C.A.Volta, L.Paparella, M.Capuzzo, et al. Plasma dopamine concentration and effects of low dopamine doses on urinary output after major vascular surgery. *Kidney Int.* 1998,53(suppl 66):75-80
- 78) P.E.Marik. Low-dose dopamine in critically ill oliguric patients: the influence of the renin-angiotensin system. *Heart Lung.* 1993,22:171-5
- 79) A.Lindner. Synergism of dopamine and furosemide in diuretic-resistant, oliguric acute renal failure. *Nephron.* 1983,33:121-6
- 80) S.Parker, G.C.Carlon, M.Isaacs, W.S.Howland, R.C.Kahn. Dopamine administration in oliguria and oliguric renal failure. *Crit Care Med.* 1981,9:630-2
- 81) M.Epstein, N.S.Schneider, B.Befeler. Effect of intrarenal furosemide on renal function and intratrenal hemodynamics in acute renal failure. *Am J Med.* 1975,58:510-6

- 82) D.Kleinknecht, D.Ganeval, L.A.Gonzalez-Duque, J.Fermanian. Furosemide in acute oliguric renal failure. A controlled trial. *Nephron*. 1976;17:51-8
- 83) Brown CB, Ogg CS, Cameron JS. High dose frusemide in acute renal failure: a controlled trial. *Clin Nephrol*. 1981;15:90-6
- 84) Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2592-6
- 85) Chiao H, Kohda Y, McLeroy P, Craig L, Housini I, Star RA. Alpha-melanocyte-stimulating hormone protects against renal injury after ischemia in mice and rats. *J Clin Invest*. 1997;99:1165-72
- 86) Chiao H, Kohda Y, McLeroy P, Craig L, Linas S, Star RA. Alpha-melanocyte-stimulating hormone inhibits renal injury in the absence of neutrophils. *Kidney Int*. 1998;54:765-74
- 87) Schafferhans K, Heidbreder E, Grimm D, Heidland A. Norepinephrine-induced acute renal failure: beneficial effects of atrial natriuretic factor. *Nephron*. 1986;44:240-4
- 88) Nakamoto M, Shapiro JI, Shanley PF, Chan L, Schrier RW. In vitro and in vivo protective effect of atriopeptin III on ischemic acute renal failure. *J Clin Invest*. 1987;80:698-705
- 89) Rahman SN, Kim GE, Mathew AS, Goldberg CA, Allgren R, Schrier RW, et al. Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. *Kidney Int*. 1994;45:1731-8
- 90) Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, Weisberg LS, Fenves AZ, Lafayette RA, et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336:828-34
- 91) Lewis J, Salem MM, Chertow GM, Weisberg LS, McGrew F, Marbury TC, et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:767-74

- 92) Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P, Benjamin E, Minei J, Albertson T, et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 1999;55:2423-32
- 93) Acker CG, Singh AR, Flick RP, Bernardini J, Greenberg A, Johnson JP. A trial of thyroxine in acute renal failure *Kidney Int.* 2000;57:293-8
- 94) G. Van den Berghe, P. Wouters, F. Weekers, C. Vervaest, F. Bruyninckx, M. Schetz, D. Vlasselaers, P. Ferdinande, P. Lauwers, R. Bouillon. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Eng J Med*, 2001, 8;345:1359-67
- 95) G.R. Bernard, J.L. Vincent, P.F. Laterra, S.P. LaRosa, J.F. Dhainaut et al. Efficacy and safety of human recombinant activated protein for severe sepsis. *N Eng J Med*, 2001, 8;344(10):699-709
- 96) Solez K, Morel-Maroger L, Sraer JD. The morphology of "acute tubular necrosis" in man: analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model. *Medicine Baltimore.* 1979;58:362-76
- 97) Adams PL, Adams FF, Bell PD, Navar LG. Impaired renal blood flow autoregulation in ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 1980;18:68-76
- 98) Conger JD, Robinette JB, Schrier RW. Smooth muscle calcium and endothelium-derived relaxing factor in the abnormal vascular responses of acute renal failure. *J Clin Invest.* 1988;82:532-7
- 99) Kelleher SP, Robinette JB, Conger JD. Sympathetic nervous system in the loss of autoregulation in acute renal failure. *Am J Physiol.* 1984;246:379-86.
- 100) Conger JD, Schultz MF, Miller F, Robinette JB. Responses to hemorrhagic arterial pressure reduction in different ischemic renal failure models. *Kidney Int.* 1994;46:318-23
- 101) Wu AW, Rubin HR, Rosen MJ. Are elderly people less responsive to intensive care? *J Am Geriatr Soc.* 1990;38:621-7

- 102) Zion MM, Balkin J, Rosenmann D, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, et al. Use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction. Analysis of experience in 5,841 patients in the SPRINT Registry. SPRINT Study Group. *Chest*. 1990;98:1331-5
- 103) Polanczyk CA, Rohde LE, Goldman L, Cook EF, Thomas EJ, Marcantonio ER, et al. Right heart catheterization and cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: an observational study. *JAMA*. 2001;286:309-14
- 104) Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA*. 1996;276:889-97
- 105) Dalen JE, Bone RC. Is it time to pull the pulmonary artery catheter? [Editorial] *JAMA*. 1996;276:916-8
- 106) Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994;330:1717-22
- 107) Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1025-32
- 108) Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, Brun-Buisson C. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med*. 1996;24:517-24
- 109) Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care*

Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340:409-17

110) Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ. Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? *Crit Care Med.* 1996;24:525-37

111) Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, Popma JJ, Pichard AD, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol.* 1999;83:260-3

112) Chertow GM, Sayegh MH, Allgren RL, Lazarus JM. Is the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcomes in acute renal failure? Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Med.* 1996;101:49-53

113) 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;50:4-14

114) Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:97-104

115) Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet.* 2000;356:2139-43

116) Lerverve X, Bamoud D. Stress metabolism and nutritional support in acute renal failure. *Kidney Int.* 1998;53(suppl 66):62-6.

117) Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, Irwin RS, Jeejeebhoy K, Katz DP, et al. Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1997;111:769-78

118) Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey BL, Peterson VM. TEN versus TPN following major abdominal trauma—reduced septic morbidity. *J Trauma*. 1989;29:916-22; discussion 922-3.

119) Sandström R, Drott C, Hyltander A, Arfvidsson B, Scherstén T, Wickström I, et al. The effect of postoperative intravenous feeding (TPN) on outcome following major surgery evaluated in a randomized study. *Ann Surg*. 1993;217:185-95

120) Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325:525-32

121) Battistella FD, Widergren JT, Anderson JT, Siepler JK, Weber JC, MacColl K. A prospective, randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition. *J Trauma*. 1997;43:52-8; discussion 58-60

122) Conger JD. Interventions in clinical acute renal failure: what are the data? *Am J Kidney Dis*. 1995;26:565-76

123) Abel RM, Beck CH Jr, Abbott WM, Ryan JA Jr, Barnett GO, Fischer JE. Improved survival from acute renal failure after treatment with intravenous essential L-amino acids and glucose. Results of a prospective, double-blind study. *N Engl J Med*. 1973;288:695-9

124) Feinstein EI, Kopple JD, Silberman H, Massry SG. Total parenteral nutrition with high or low nitrogen intakes in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 1983;26(suppl 16):319-23.

- 125) Bellomo R, Seacombe J, Daskalakis M, Farmer M, Wright C, Parkin G, et al. A prospective comparative study of moderate versus high protein intake for critically ill patients with acute renal failure. *Ren Fail.* 1997;19:111-20
- 126) Sponsel H, Conger JD. Is parenteral nutrition therapy of value in acute renal failure patients? *Am J Kidney Dis.* 1995;25:96-102
- 127) Kopple JD. The nutrition management of the patient with acute renal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20:3-12
- 128) Conger J. Dialysis and related therapies. *Semin Nephrol.* 1998;18:533-40
- 129) Hakim RM. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility [Editorial]. *Kidney Int.* 1993;44:484-94
- 130) Schiff H, Lang SM, König A, Strasser T, Haider MC, Held E. Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. *Lancet.* 1994;344:570-2
- 131) Hakim RM, Wingard RL, Parker RA. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med.* 1994;331:1338-42
- 132) Himmelfarb J, Tolkoff Rubin N, Chandran P, Parker RA, Wingard RL, Hakim R. A multicenter comparison of dialysis membranes in the treatment of acute renal failure requiring dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:257-66
- 133) Kurtal H, von Herrath D, Schaefer K. Is the choice of membrane important for patients with acute renal failure requiring hemodialysis? *Artif Organs.* 1995;19:391-4
- 134) Jones CH, Newstead CG, Goutcher E, Will EJ, Dean SG, Davison AM. Continuous dialysis for ARF in the ICU: choice of membrane does not influence survival [Abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:126-A

135) Jörres A, Gahl GM, Dobis C, Polenakovic MH, Cakalaroski K, Rutkowski B, et al. Haemodialysis-membrane biocompatibility and mortality of patients with dialysis-dependent acute renal failure: a prospective randomised multicentre trial. International Multicentre Study Group. Lancet. 1999;354:1337-41

136) Gastaldello K, Melot C, Kahn RJ, Vanherweghem JL, Vincent JL, Tielemans C. Comparison of cellulose diacetate and polysulfone membranes in the outcome of acute renal failure. A prospective randomized study. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:224-30

137) McCarthy JT. Prognosis of patients with acute renal failure in the intensive-care unit: a tale of two eras. Mayo Clin Proc. 1996;71:117-26

139) Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. Lancet. 2000;356:26-30

140) Schiffh H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. N Engl J Med. 2002;346:305-10

141) R.L.Mehta, B.McDonald, F.B.Gabbai,M.Pahl, M.T.A.Pascual, A.Farkas, and R.M.Kaplan, for the collaborative group for treatment of ARF in the ICU. A randomised clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. Kidney Int, 2001, 60:1154-1163

142) G.N.Cloritis, G.Khurshid, L.Waard, R.Bashir, D.A.Feinfeld, C.P.Carvounis. Prediction of acute renal failure by "bedside formula" in medical and surgical intensive care patients. Renal Failure, 2000, 22(2):235-244

143) G.Chertow, J.Lazarus, C.Cristiansen, E.Cook, K.Hammerstein, G.Frederick, J.Daley. Prospective renal risk stratification. Circulation, 1997, 95:878-884

- 144) D.Vogelaers, R.Vanholder, F.Colardyn, N.H.Lameire. Acute renal failure in an ICU population with sepsis: Retrospective analysis on risk factors for outcome (Abstract). Presented at: 3rd International Symposium on Acute Renal Failure, Halkidiki, Greece,1993
- 145) E.A.J.Hoste, N.H.Lameire, R.C.Vanholder, D.D.Benoit, J.M.A.Decruyenaere, F.A.Colardyn. Acute renal failure in patients with sepsis in surgical ICU; predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. J Am Soc Nephrol, 2003, 14:1022-1030
- 146) N.Lameire and R.Vanholder. New perspectives for prevention/treatment of acute renal failure. Curr Opin Anaesth, 2000, 13:105-112
- 147) R.Moreau. Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17:739-747
- 148) A.J.Sanyal. Hepatorenal syndrome. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17:S248-S252
- 149) L.Dagher, K.Moore. The Hepatorenal syndrome. Gut, 2002, 49: 729-737
- 150) P.Sort, M.Navasa, V.Arroyo, X.Aldeguer, R.Planas, L.Ruiz-del-Arbol, L.Castells, V.Vargas, G.Soriano, M.Guevara, P.Gines, and J.Rodes. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Eng J Med, 1999, 341:403-409

Tablo-I: ABY ve ABY olmayan hastaların SIRS/sepsis'in I. günündeki demografik ve klinik özellikleri.

	ARF(n=29)	No-ARF(n=228)	P
Yaş	65.2±13.3	55.4±17.2	0.003
Cins/male	21(72%)	153(68%)	ns
APACHE-II Derecelendirme	19.2±7.2	17.1±6.6	ns
Cerrahi nedenle başvuru	17(59%)	118(52%)	ns
Nefrotoksik ajan kullanımı	10(34%)	119(53%)	ns
Primer hepatif yetmezlik	8(27%)	15(6%)	0.001
Vasküler cerrahi girişim	4(14%)	7(3%)	0.025
KOAH	5(17%)	25(10%)	ns
Diuretik kullanımı	21 (72%)	43 (19%)	<0.001
Mekanik solunum desteği uygulaması	25 (86%)	184 (81)	ns
Kalp-damar hastalıkları	3(10%)	38(15%)	ns
Diabetes Mellitus	4(14%)	26(10%)	ns
Immunosupressif durum	8(28%)	32(14%)	ns
Hipoalbuminemi	24(83%)	154(67%)	ns
Günün en yüksek sistolik kan basıncı (mmHg)	153.0±26.5	158.0±27.3	ns
Günün en yüksek ortalama kan basıncı (mmHg)	99.3±13.3	104.9±16.6	0.05
Günün en yüksek diyastolik kan basıncı (mmHg)	74.3±9.5	80.6±15.5	0.004
Günün en düşük merkez ven basıncı (cmH₂O)	9.4±4.4	5.2±3.6	0.006
İdrar miktarı (ml/24h)	1347.1±649.4	1849.8±916.0	0.005
Vasopressör uygulaması	25(86%)	102(45%)	<0.001

Tablo-II:ABY ve ABY olmayan hastaların SIRS/sepsis'in 1. günündeki laboratuvar bulguları.

	ARF(n=29)	no-ARF(n=228)	p
Kreatinin (mg/dl)	1.3\pm0.4	1.0\pm0.3	<0.001
BUN (mg/dl)	30\pm20	20\pm10	<0.001
pH	7.41\pm0.0	7.44\pm0.0	0.03
pCO ₂	45.5 \pm 10.1	44.6 \pm 12.5	ns
pO ₂	85.0 \pm 23.7	85.0 \pm 29.4	ns
BE	2.3 \pm 4.0	2.5 \pm 4.4	ns
HCO₃	20.4\pm6.7	23.0\pm4.3	0.009
Günün en yüksek potasyumu (mEq/L)	4.0 \pm 0.5	4.0 \pm 0.5	ns
Günün en yüksek sodyum (mEq/L)	139.5 \pm 4.5	138.7 \pm 5.0	ns
Klorür (mEq/L)	107.8 \pm 5.8	105.6 \pm 6.2	ns
Kalsium (mg/dl)	7.9 \pm 0.9	8.2 \pm 0.8	ns
Fosfor (mg/dl)	3.6 \pm 1.4	3.2 \pm 1.2	ns
RBC(x10 ⁶ /ul)	3.4 \pm 0.6	3.3 \pm 0.8	ns
Hct (%)	32.0 \pm 5.0	32.3 \pm 6.3	ns
Hb (g/dl)	9.6 \pm 2.2	11.0 \pm 7.4	ns
WBC(x10 ³ /ul)	11.4 \pm 7.5	11.1 \pm 7.9	ns
Trombosit sayısı (x10³/ul)	151.2\pm92.6	201.1\pm123.3	0.037
Albumin (g/dl)	2.2\pm0.6	2.7\pm1.4	0.050
Bilirubin (mg/dl)	1.9 \pm 2.7	1.3 \pm 2.7	ns
PT (%)	57.5\pm19.1	68.8\pm20.1	0.006
aPTT (san)	51.8 \pm 53.6	4164 \pm 29.1	ns

BUN; Blood Urea Nitrogen, BE; base excess. RBC; red blood cell count.

Hct; hematocrit, Hb; hemoglobin, WBC; white blood cell count, PT; prothrombin time.

aPTT; activated partial thromboplastine time.

Tablo-III: Çokdeğişkenli logistic regresyon.

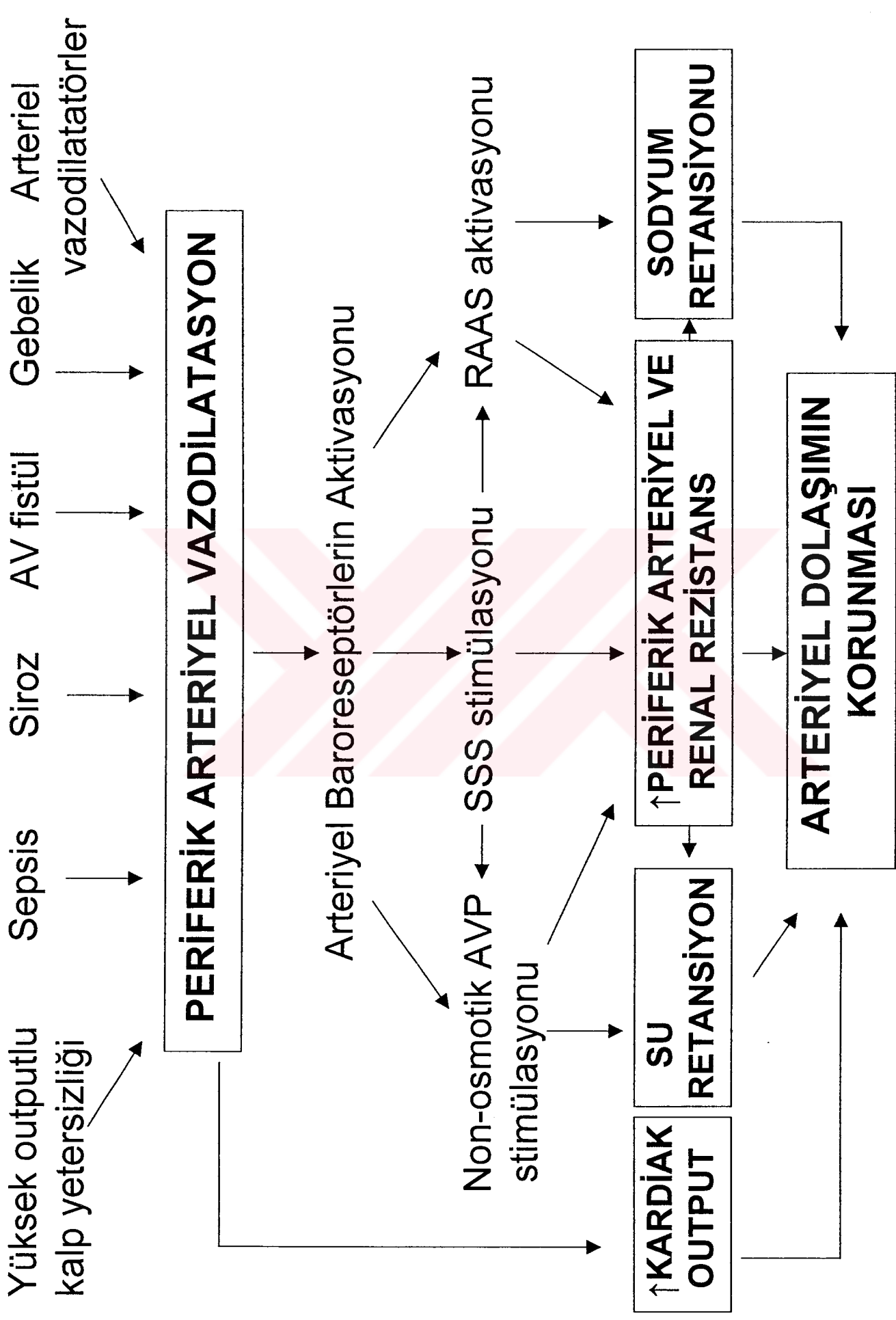
A: Kullanılan tüm değişkenler

	Koeffisient Beta	SE koeff Beta	Exp Beta	P-değeri
Trombosit	-0.008	0.005	0.99	0.1
Bilirubin> 1.5 (var/yok)	3.87	1.87	48	0.04
Yaş (her yıl)	0.12	0.05	1.1	0.008
Diürez (Her ml/24 saat)	-0.001	0.001	0.99	0.32
Ortalama kan basıncı (her mmHg)	0.02	0.06	1.02	0.71
Kreatinin (her mg/dl)	0.046	0.015	1.048	0.002
Albumin (her g/dl)	-1.66	1.13	0.19	0.14
CVP (her mmHg)	0.60	0.21	1.81	0.005
pH	4.0	7.1	55.1	0.57
HCO ₃ (mmol/l)	0.042	0.186	1.043	0.82
Sabite	-46.1	52.9	0.000	0.38

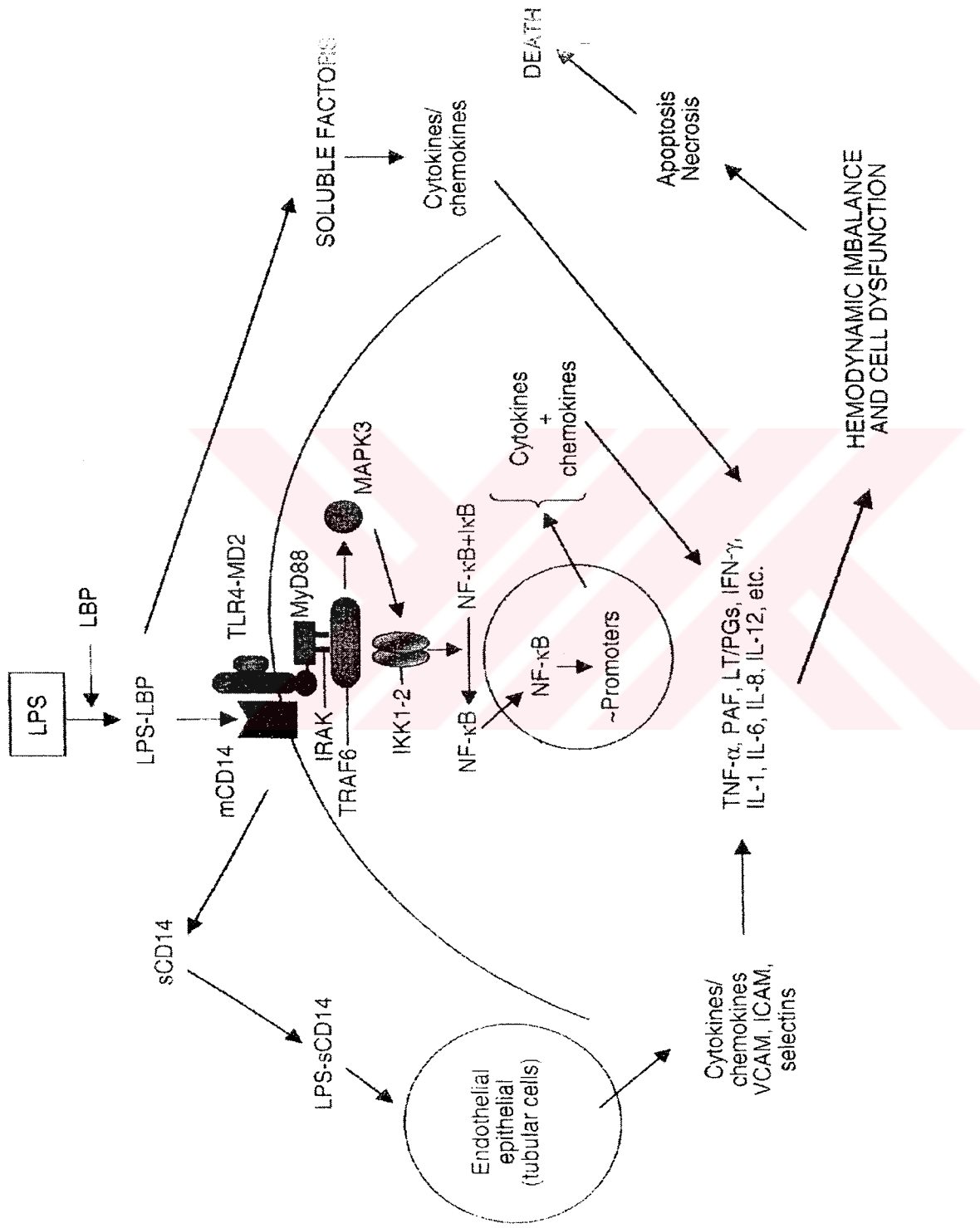
B: step forward modeli, p <0.1 ise

	Koeffisient Beta	SE koeffisient beta	Exp Beta	p-değeri
Bilirubin>1.5 yes/no	2.3	0.9	9.7	0.018
Yaş	0.074	0.025	1.1	0.003
Kreatinine	0.023	0.008	1.02	0.005
CVP	0.41	0.09	1.5	0.0001
Sabite	-12.9	2.6	0.00	0.0001
Girilen-p				
Trombosit	0.20			
Diürez	0.21			
Ortalama kan basıncı	0.59			
pH	0.92			
HCO ₃	0.90			
Serum albumin	0.55			

Şekil-1

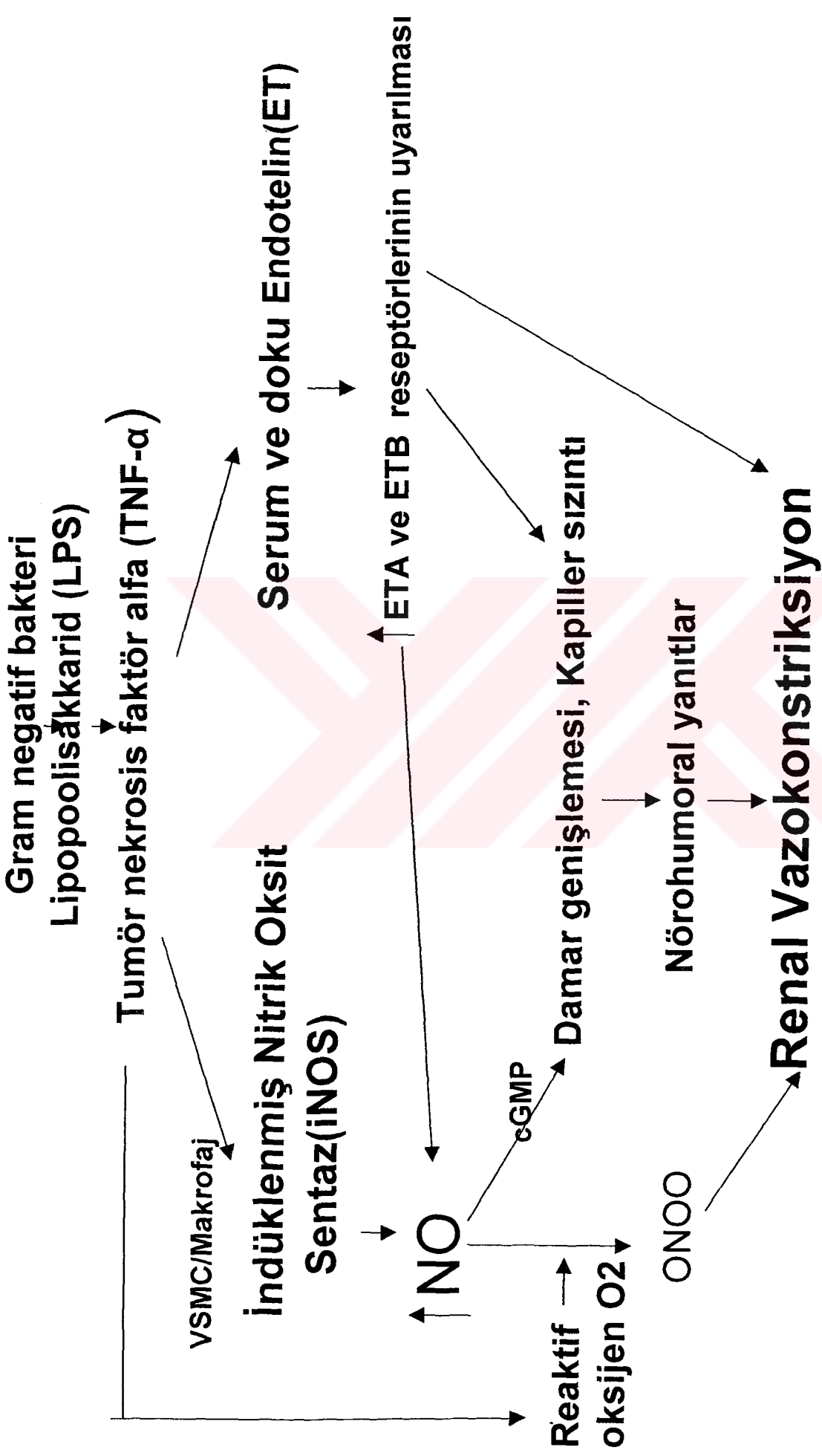


Şekil-1



Camussi et al Kidney Int, 1998, Shor N, Kidney Int, 2002

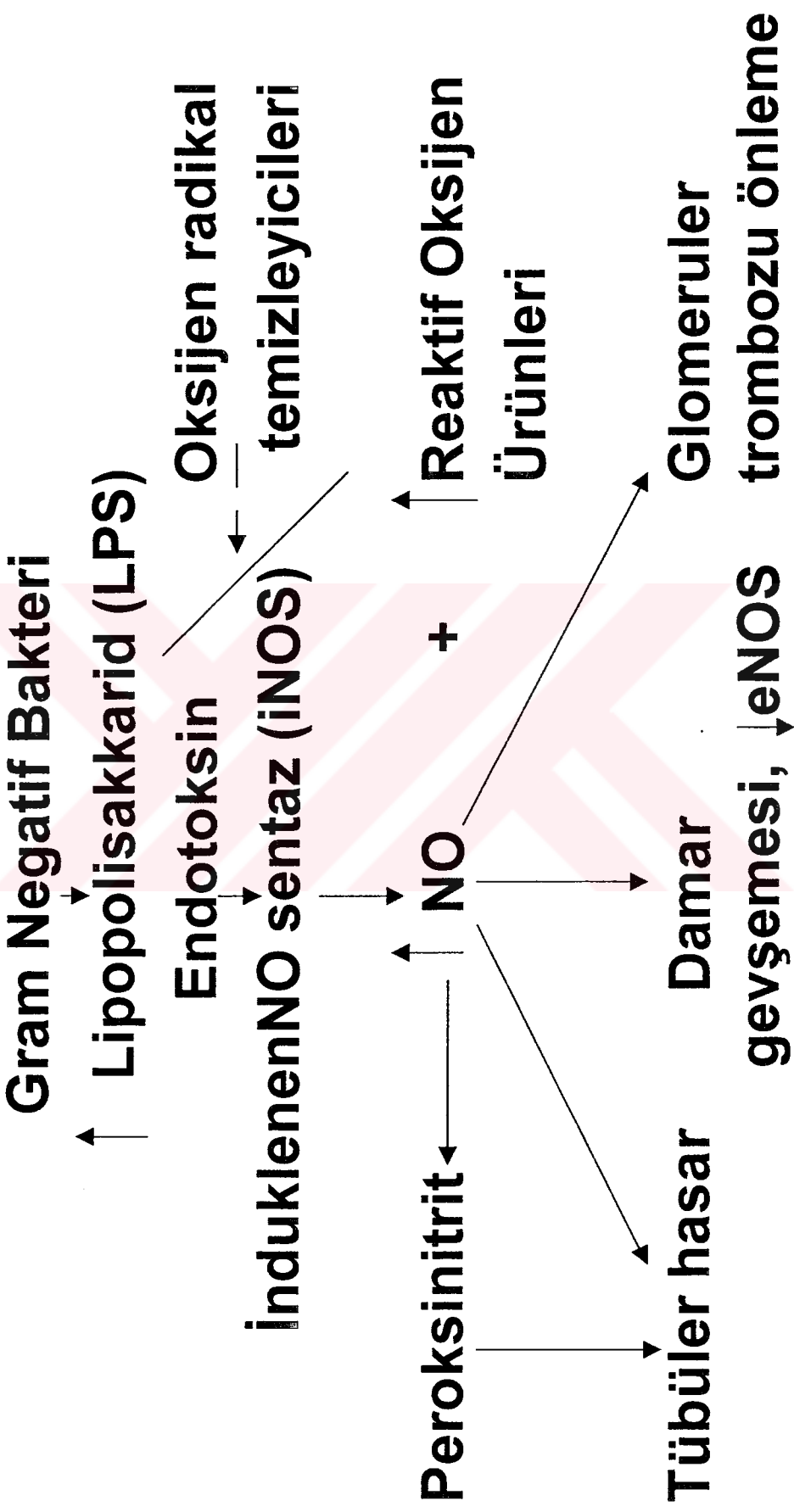
Şekil-3



Sepsiste erken vasokonstriktör fazda ABY

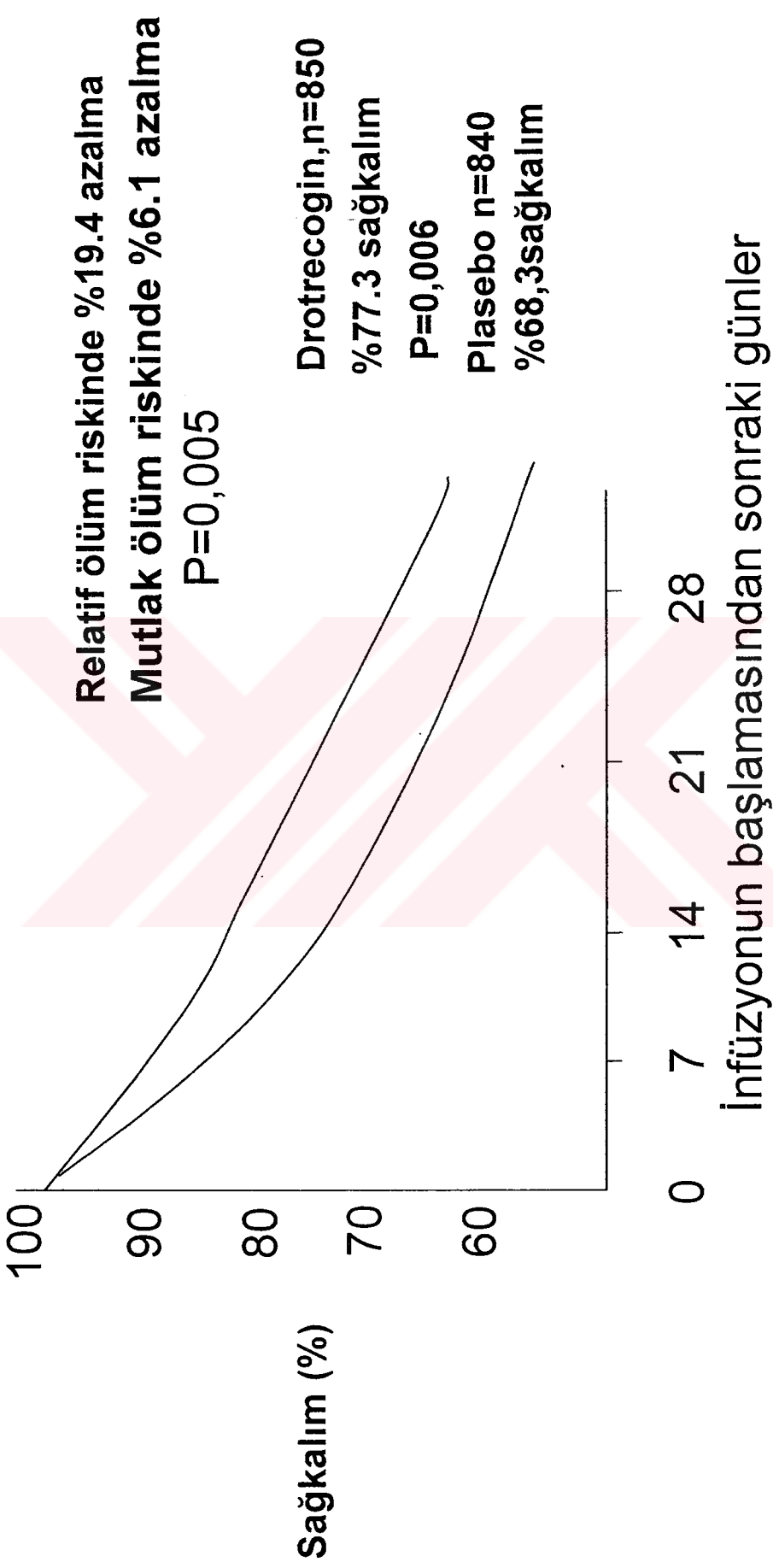
Şekil-4

Sepsiste Nitrik Oksit: Hasar ve Koruyucu Rolü



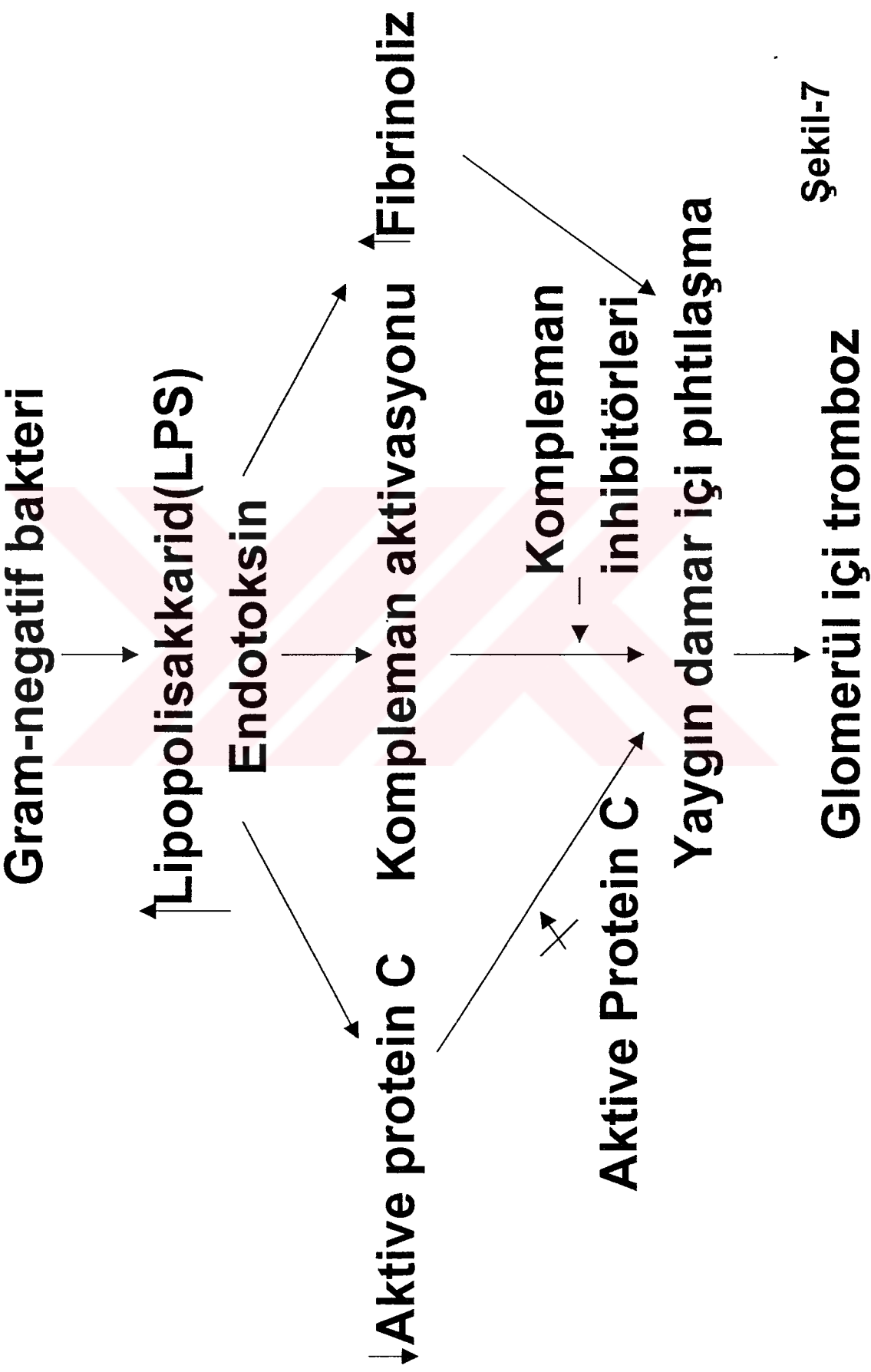
Şekil-5

Rekombinant insan aktive Protein C (Drotrecogin alpha): ağır sepsiste randomize alışma



PROWESS alıřma grubu, NEJM , 2001
şekil-6

Sepsisin kompleman, koagülasyon ve fibrinolitik kaskat üzerindeki etkileri



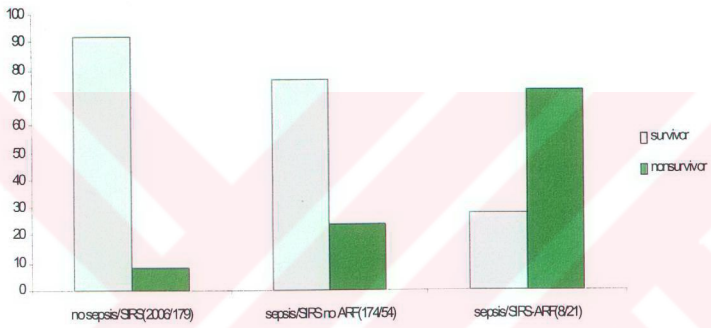
Şekil-7

Aralıklı hemodiyaliz tedavisi ve sürekli tedavilerin özellikleri

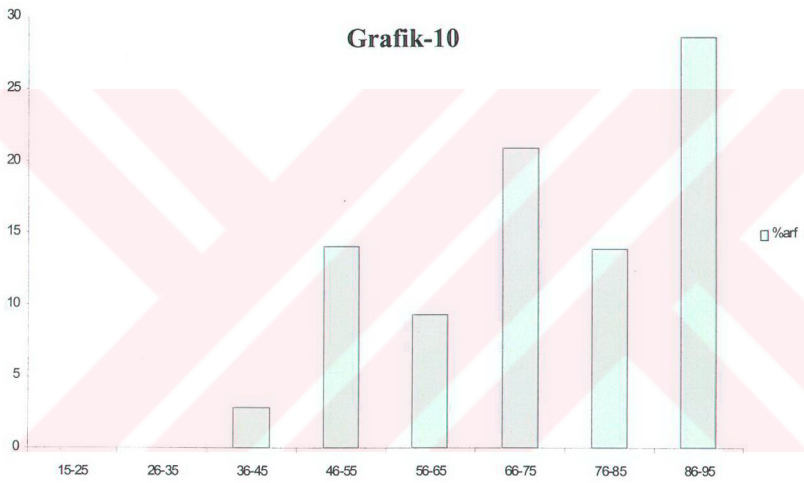
İHD	CRRT
Diffuzif	Konvektif
Low-flux	High-flux
Diyalizat akımı hızlı	Diyalizat akımı düşük
Sürekli diyalizat su sistemi ile kullanılıyor	Hazır diyalizat sol. ile kullanılıyor
Günde yalnızca birkaç saat	Teknik olarak sürekli
Teknik donanım gerektiriyor	Daha az teknik donanım gerektiriyor
Sıkı takip gerektirmiyor	Sıkı takip gerektiriyor
Daha ekonomik	Pahalı

Şekil-8

Grafik-9



Grafik-10



Grafik-11

