

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK



**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA SEPSİS VE SEPSİS DIŞI NEDENLİ
AKUT BÖBREK HASARI GELİŞEN HASTALARDA MORTALİTE
BELİRTEÇLERİNİN SAPTANMASI VE KIYASLANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilara Deniz KILIÇ

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Devrim BOZKURT

İZMİR-2015

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
ÖNSÖZ	II
ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	IV
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
BÖLÜM I.....	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 AKUT BÖBREK HASARI	4
2.2 ETİYOLOJİ ve PATOFİZYOLOJİ.....	12
2.3 KLİNİK DEĞERLENDİRME	25
BÖLÜM II.....	35
3. MATERYAL METOD	35
3.1 Çalışma tasarımı ve hastalar	35
3.2 Hesaplamalar	37
3.3 İstatistiksel analiz yöntemleri.....	37
BÖLÜM III.....	38
4. BULGULAR	38
4.1 Demografik Özellikler	38
4.2 Laboratuvar	42
4.3 NLO	46
BÖLÜM IV	50
TARTIŞMA	50
SONUÇ ve ÖNERİLER	57
REFERANSLAR	59

ÖNSÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve hoşgörüsünden yararlandığım, desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fehmi Akçiçek'e,

Sadece bu tezin hazırlanmasındaki yol göstericiliği ve eğitimime sağladığı bilimsel katkıdan dolayı değil, tüm uzmanlık eğitimim sürecinde hekimlik mesleğinin ahlak ve etik kısmındaki sarsılmaz duruşuyla kendime örnek aldığım, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yolumu aydınlatan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Devrim Bozkurt' a,

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve eğitimime sağladıkları katkılar nedeniyle bütün İç Hastalıkları öğretim üyelerine, uzmanlarına, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları AD bünyesinde çalışan tüm hemşire ve personellere,

Tüm hayatım ve tıp eğitimim boyunca beni sabırla destekleyen ve yanımda olan, bugünlere onlarsız gelmem mümkün olmayan aileme,

Her türlü güzelliğe ve övgüye layık olan, tüm çalışmam boyunca sabırla beni destekleyen ve sevgisini esirgemeyen hayat arkadaşım, biricik eşim Salih Kılıç'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilara Deniz Kılıç

Eylül 2015-İzmir

ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ

Şekil 1. ABH tanı kriterleri

Şekil 2. Sepsis ve sepsis ilişkili-ABH patofizyolojisinde anahtar patojenik yollar

Şekil 3. Cinsiyet dağılımı

Şekil 4. Yaş dağılımları

Şekil 5. Tüm Kohort hastalarında bilinen hastalıklar

Şekil 6. Tüm Kohort hastalarında Δ NLO-mortalite ilişkisi

Şekil 7. Sepsis grubunda Δ NLO ile mortalite ilişkisi

Tablo 1. RIFLE kriterleri

Tablo 2. AKIN sınıflandırması

Tablo 3. RIFLE ve AKIN sınıflamalarının kıyaslanması

Tablo 4. KDIGO rehberine göre ABH evreleri

Tablo 5: Prerenal ABH nedenleri

Tablo 6. Renal (intrinsik) ABH nedenleri

Tablo 7. Postrenal ABH nedenleri

Tablo 8. Sepsis tanı kriterleri

Tablo 9. ABH'da hastaya yaklaşım

Tablo 10. Akut Böbrek Hasarında laboratuvar incelemeler

Tablo 11. ABH nedenleri ve idrar sediment bulguları

Tablo 12. Üriner sistem US bulguları

Tablo 13. Tahmini SCr değerleri

Tablo 14. ABH etiyolojisi

Tablo 15. Bilinen hastalık öyküsü dağılımı

Tablo 16. Grupların başvuru anındaki ortalama değerleri ve karşılaştırılması

Tablo 17. KDIGO evreleri ve tedavi

Tablo 18. ABH evreleri dağılımı

Tablo 19. Mortalite öngördürücüler

Tablo 20. Sepsis ve sepsis dışı grubun demografik özellikleri ile mortalite ilişkisi

Tablo 21. Grupların ortalama laboratuvar değerleri ve karşılaştırılması

Tablo 22. Grup A ve B’de NLO-1 ve 2 ile Δ NLO ortalamaları

Tablo 23. NLO değerleri ve değişimi ile mortalite ilişkisi

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	:	Ailesel Akdeniz Ateşi
ABH	:	Akut Böbrek Hasarlanması
ABY	:	Akut Böbrek Yetmezliği
ADE	:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ADH	:	Anti Diüretik Hormon
ADQI	:	Acute Dialysis Quality Initiative, Akut Diyaliz Kalite İnisiyatifi
AGN	:	Akut Glomerulonefrit
AİN	:	Akut İnterstisyel Nefrit
AKIN	:	Acute Kidney Injury Network, Akut Böbrek Hasarı Ağı
APACHE II	:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 2, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi 2
aPTT	:	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AT-II	:	Anjiotensin-II
ATN	:	Akut Tübüler Nekroz
ARB	:	Anjiotensin Reseptör Blokeri
BK	:	Beyaz Küre
BUN	:	Kan Üre Nitrojeni

CRP	:	C Reaktif Protein
Cys-C	:	Sistatin-C
DKB	:	Diyastolik Kan Basıncı
DM	:	Diyabetes Mellitus
DNase B	:	Anti-deoksiribonükleotidaz-B
ds-DNA	:	Çift sarmal deoksiribonükleik asit
eGFH	:	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
FiO2	:	Fraction of Inspired Oxygen, İn hale edilen oksijen fraksiyonu
GFR-GFH	:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HKABH	:	Hastane Kökenli Akut Böbrek Hasarı
hsCRP	:	Yüksek Duyarlı C Reaktif Protein
HÜS	:	Hemolitik Üremik Sendrom
IL	:	İnterlökin
JVB	:	Juguler Venöz Basıncı
KIM-1	:	Kidney İnjury Molekül- 1,Böbrek hasar molekülü-1
KBH	:	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	:	Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	:	Konjestif Kalp Yetmezliği
KDIGO	:	Kidney Disease Improving Global Outcomes
L-FABP	:	Liver Fatty Acid Binding Protein ,karaciğer yağ asidi bağlayan protein
MAMPs	:	Mikrobiyal ilişkili moleküler kalıplar
MIF	:	Migrasyon İnhibitör Faktör
MDRD	:	Modification of Diet in Renal Disease, Renal Hastalıkta Diyet Modifikasyonu Çalışması
mg/dL	:	Miligram/desilitre
mg/kg/s	:	Miligram/kilogram/saat
micL-µL	:	Mikrolitre
micromol/L-µmol/L	:	Mikromol/litre
ml/dak	:	Mililitre/dakika
mmHg	:	Milimetre civa
MMP-9	:	Matriks metalloproteinaz-9

MPO	:	Myeloperoksidaz
NGAL	:	Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
NLO-N/L	:	Nötrofil/Lenfosit Oranı
NSAİİ	:	Non-steroid Anti-inflamatuvar İlaç
PaO2	:	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PAF	:	Trombosit Aktive Edici Faktör
PAMPs	:	Patojen ilişkili moleküler kalıplar
PMNL	:	Polimorfonükleer lökosit
PR3	:	Proteinaz 3
PR3Ab	:	Proteinaz 3 antikor
RAS	:	Renin-anjiotensin sistemi
RIFLE	:	-risk –injury –failure –loss –end stage renal disease
RRT	:	Renal Replasman Tedavisi
SKB	:	Sistolik Kan Basıncı
SAPS II	:	Simplified Acute Physiology Score 2, Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru 2
SCr	:	Serum kreatinini
SDBY	:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SIRS	:	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SLE	:	Sistemik Lupus Eritematozus
SOFA	:	Sepsis-related Organ Failure Assessment , Sepsis ilgili organ yetersizliğinin değerlendirilmesi
SS	:	Standart Sapma
SVB	:	Santral Venöz Basıncı
TGF	:	Tümör Büyüme Faktörü
TKABH	:	Toplum Kökenli Akut Böbrek Hasarı
TLO-T/L	:	Trombosit/Lenfosit Oranı
TLR	:	Toll-like reseptör
TNF	:	Tümör Nekrozis Faktör
sTNFR	:	Çözünür tümör nekrozis faktör reseptörü
TTP	:	Trombotik Trombositopenik Purpura
YBÜ	:	Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA SEPSİS VE SEPSİS DIŞI NEDENLİ AKUT BÖBREK HASARI GELİŞEN HASTALARDA MORTALİTE BELİRTEÇLERİNİN SAPTANMASI VE KIYASLANMASI

Giriş :

Akut böbrek hasarı (ABH) glomerüler filtrasyon hızında ani ve devam eden düşme, nitrojenöz artıkların birikimi, böbreklerin sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesini sağlayamaması ile karakterize, yoğun bakımlarda sık görülen, artmış morbidite ve mortalite ile sonuçlanan bir durumdur. Sepsis ise, enfeksiyona karşı sistemik yanıtın yol açtığı belirli derecede organ işlev bozukluğunu içinde barındıran ciddi bir klinik tablodur. Gerek sepsis gerekse ABH tek başlarına ciddi mortalite nedenleri olup ikisinin birlikteliğı hem mortaliteyi artırmakta hem de sağ kalan hastalarda ciddi morbiditeye neden olmaktadır.

Amaç:

Çalışmamızdaki amaç yoğun bakıma yatırılan ve takiplerinde ABH gelişen hastalarda mortalite ve morbidite üzerinde etkili olabilecek risk faktörleri ile laboratuvar parametrelerini saptamak ve inflamasyon göstergesi olarak kullanılan basit bir parametre olan NLO ve Δ NLO değerlerini incelemek ve ABH nedeni olarak sepsis ve sepsis dışı diğer nedenler arasındaki mortaliteyle ilişkili öngördürücü belirteçleri ortaya koymaktır.

Yöntem:

Çalışmamıza Ocak 2012 - Haziran 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi gören, ABH tanılı ve verilerine retrospektif olarak ulaşılabilen 201 olgu dahil edildi. Tüm Kohort hastaları (n= 201) ABH nedenlerine göre; sepsis zemininde ABH gelişen hastalar, Grup A (n= 112) ve sepsis dışı etiyolojilerle ABH gelişenler, Grup B (n= 89) olarak sınıflandırıldı.

Bulgular :

Hastaların % 51,7'si erkek ve yaş ortalaması 72.5 ± 14.80 (19-96) olup gruplar arasında fark saptanmadı. Takipte hastaların %26,9'u sonlanım noktası olan ölüm gerçekleşti. Grup A' da 42 (%36,6), Grup B' 13 hasta (%14,6) takipte excitus oldu ($p= 0.002$). ABH

etiyojisi; sepsis %54.2 (n=109), KKY %14.9 (n=30) , ilaç %13.9 (n=28) ve diğ er nedenler %17.2 (n=34) şeklinde sıralanmaktadır. Hastaların %40.3 DM , % 52,1 KVK , %22,9 evre 1,2 veya 3 kronik KBH olup DM ve KVK ağısından gruplar arasında fark yok iken KBH Grup A' da belirgin olarak daha sık saptandı ($p=0.01$). Başvuruda Grup A'da sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalaması daha düşük ve inotrop ihtiya ı belirgin olarak daha fazla idi ($p=0.001$). Yatış s uresi; tüm kohortta $11,9 \pm 8,9$ gün olup Grup B' de anlamlı olarak daha kısa saptandı (Grup A 'da ortalama $12,8 \pm 2,2$ Grup B'de $10,2 \pm 2$ $p<0.001$) . Tüm Kohort hastalarında tek değışkenli analizde; ≥ 65 yaş, sepsis varlığı, KVK  yk s , inotrop ihtiya ı, taburculuk kreatinin, CRP, albumin, WBC, NLO ve MPV değıerlerinin mortalite ile ilişkili olduğı saptandı. Multivariate analizlerde ise; başvuru anındaki hemoglob n ve taburculuk esnasındaki kreatinin, CRP, albümin ve NLO değıerlerinin mortalitenin bağımsız öngördürücüleri olduğı ve sepsis varlığının mortaliteyi bağımsız olarak 5.95 kat arttırdığı saptandı [OR: 5.95 (1.25-28.48)]. Tüm Kohortta ve her iki grupta DM, KBH ve tanı anındaki ABH evreleri ile başlangıçta ya da takipte HD tedavisi almış olmanın mortalite ilişkili olduğı saptanmadı. Tüm gruplarda başvuru NLO değıerleri tek başına mortalite ile ilişkili saptanmadı. Ancak sonlanım NLO değıerleri; hem tüm kohortta hem de her iki grupta mortalite ile ilişkili saptandı ($p<0,001$). Ayrıca Δ NLO (sonlanım NLO – başvuru NLO), tüm kohortta ve sepsis grubunda mortalite ile ilişkili saptandı ($p<0,001$) . Ancak sepsis dışı grupta istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Bu sonuç ışığında, bir hastada yatışındaki NLO değıerinden ziyade asıl önemli olan hastalarda yatışı boyunca NLO' da olan değıışimin mortaliteyi öngörmede daha değıerli olduğı sonucuna ulaşıldı.

Sonuç:

Çalışmamızda, septik bir hastada başvuru NLO değıerine göre takipte NLO değıerinin artması ve/veya sabit kalması veya belirgin olmayan bir düşüş izlenmemesi hastalarda devam eden inflamasyonun önemli bir göstergesi olup mortalite ile belirgin ilişkisi mevcut olduğı saptanmıştır.

ABSTRACT

IDENTIFICATION AND COMPARISON OF THE MARKERS OF MORTALITY IN INTENSIVE CARE PATIENTS WITH SEPTIC OR NON-SEPTIC ACUTE KIDNEY INJURY

Introduction:

Acute kidney injury (AKI) is characterized by an abrupt and progressive decline in glomerular filtration rate, in addition to accumulation of nitrogenous waste products and failure of the kidneys to maintain fluid/electrolyte and acid/base balances. AKI is common among intensive care patients and is associated with increased morbidity and mortality. Sepsis, on the other hand, is a serious clinical condition resulting from systemic response to infection and it involves a certain level of organ dysfunction. Both sepsis and AKI alone can result in significant mortality, whereas coexistence of these two entities leads to an even higher rate of mortality among the patients and a significant rate of morbidity among the survivors.

Objective:

Objectives of the present study include identification of the risk factors and laboratory parameters that can potentially affect the rates of mortality and morbidity, and to investigate the NLR and Δ NLR values as basic markers of inflammation in patients who are hospitalized in intensive care unit and develop AKI during follow-up.

Methods:

A total number of 201 patients, who were diagnosed with AKI while receiving inpatient treatment at Internal Diseases Department Intensive Care Unit of Ege University Medical Faculty Hospital between January 2012 – June 2014 and whose data could be retrospectively retrieved, were included in this study. Depending on the cause of AKI, all patients included in the study cohort (n=201) were assigned to one of the following groups: Group A, including the patients with septic AKI (n=112), and Group B, including the patients with AKI due to non-septic etiologies (n=89).

Findings:

Mean age of the patients included in this study was 72.5 ± 14.80 years (19-96 years) and 51.7% of them were male. There was no significant difference between the study groups in terms of mean age and gender distribution. Endpoint of death was reported in 26.9% of the patients during follow-up; 42 (36.6%) patients in Group A and 13 (14.6%) patients in

Group B died during follow-up period ($p=0.002$). The most common etiologies of AKI were sepsis (54.2%, $n=109$), CCF (14.9%, $n=30$), medications (13.9%, $n=28$) and other causes (17.2%, $n=34$), respectively. Of all patients included, 40.3% had DM, 52.1% had CVD and 22.9% had stage 1, 2 or 3 chronic KD. While there was no significant difference between the two groups with respect to the frequency of DM and CVD, the frequency of CKD was significantly higher in Group A ($p=0.01$). At hospital admission, Group A had lower mean systolic and diastolic blood pressures and a markedly elevated inotrope requirement ($p=0.001$). Mean duration of hospital stay was 11.9 ± 8.9 days in the study cohort, being significantly shorter in Group B (mean duration of hospital stay: 12.8 ± 2.2 days in Group A vs. 10.2 ± 2 days in Group B, $p<0.001$). Univariate analysis of the data obtained from the whole cohort indicated that age ≥ 65 years, presence of sepsis, history of CVD, inotrope requirement, and the levels of creatinine, CRP, albumin, WBC, NLR and MPV at discharge were all associated with mortality. Multivariate analyses demonstrated that hemoglobin levels at hospital admission and creatinine, CRP, albumin and NLR values at discharge were independent predictors of mortality and the presence of sepsis independently increased the rate of mortality by 5.95 folds [OR: 5.95 (1.25-28.48)]. Presence of DM or CVD, the stage of AKI at diagnosis and use of hemodialysis at disease onset or during follow-up were not associated with mortality in neither of the groups nor in the whole study cohort. Baseline NLR values alone were not associated with mortality in both groups, whereas discharge NLR values were significantly associated with mortality in both groups as well as in the whole study cohort ($p<0.001$). In addition, Δ NLR (discharge NLR – baseline NLR) was significantly associated with mortality in the septic group and in the whole study cohort ($p<0.001$), but it did not reach the level of statistical significance in the non-septic group. Based on these findings, it may be argued that the change observed in NLR values of the patients during hospitalization is more important than their baseline NLRs and this change is a more valuable predictor of mortality.

Conclusion:

The present study demonstrated that compared to the baseline NLR values of septic patients, any NLR increase and/or a stable NLR, or even the absence of an insignificant decrease in NLR during follow-up is an important marker of the ongoing inflammatory process in these patients and is apparently associated with the rate of mortality.

BÖLÜM I

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Önceki yıllarda akut böbrek yetmezliği (ABY) tanımı tüm böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaları kapsarken günümüzde her olgu organ yetmezliği ile sonuçlanmadığı için akut böbrek hasarı (ABH) ifadesi kullanılmaya başlanmıştır.

Akut böbrek yetersizliği (ABY), glomerüler filtrasyon hızının saatler, günler içinde ani azalması sonucu azotlu atıkların (üre) vücuttan atılmasının engellendiği, vücudun sıvı-elektrolit dengesinin bozulduğu böbrek fonksiyonlarındaki değişim olarak tanımlanmaktadır. Akut böbrek yetersizliğinin biyokimyasal tanımlamasındaki eksiklikten dolayı 35'ten fazla tanım geliştirilmiştir. ABY, sıklıkla akut diyaliz ihtiyacı ile yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar için kullanılan konvansiyonel bir terimdir. Ancak elde edilen kanıtlar sonrası böbrek fonksiyonundaki minimal azalmanın dahi mortalite ve morbiditede belirgin etkisi olduğu görülmüştür[1, 2]. ABY kavramında yetersizlik tablosu kliniğe hakim olduktan sonra tanı konulabilirken ABH kavramında ise yetersizlik öncesi böbrek hasarı belirlenebilmektedir. Bu nedenlerle ABY tanımının yerini Akut Diyaliz Kalite İnsiyatifi (ADQI) grubunca sunulan akut böbrek hasarı (ABH) terimi almıştır. ABH; saatler, günler ya da haftalar içerisinde gelişen, GFH'nin azalması ve böbreğin fonksiyonlarındaki kısmi ya da tam kayıp ile ortaya çıkan klinik bir sendromdur. Potansiyel olarak geri döndürülebilir olmakla birlikte, ABH kronik böbrek yetmezliğinin önemli bir kaynağıdır.

Akut böbrek hasarı (ABH) yoğun bakım hastalarında sık karşılaşılan ve klinik seyri olumsuz yönde etkileyen bir klinik tablodur. Genellikle altta yatan sorunun ortadan kaldırılmasıyla tedavi edilebilir veya önlenabilir olması nedeniyle yoğun bakım çalışanlarının ilgi odağıdır. Her geçen gün daha yeni tedavi yöntemleri ve böbrek destek sistemleri gelişmektedir. Bu tedavi yöntemlerini deneyen, birbiriyle karşılaştırılan pek çok çalışma vardır. Çalışmaların büyük kısmı ABH tedavisi ile ilgilidir.

Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre 2007 yılında Türkiye genelinde ABH olan 5498 hastada mortalite oranı %15.1 olarak saptanmıştır[3]. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2012 yılında yayımlanan son rakamlara göre hastanede yatan hastalarda ABH görülme sıklığı %22.7 olarak bildirilmiştir[4]. İleri yaş, siyah ırk, mevcut böbrek fonksiyon bozukluğu risk

faktörleri arasında yer almaktadır. Yaş, başlangıç serum kreatinin düzeyi ve hastalığın ciddiyetine göre uyarlandığında ABH hastane mortalitesini arttıran bağımsız bir risk faktörüdür[4]. Hastanede yatan hastalarda ABH %1-25 oranında görülür; ölüm oranı çalışmalarda %20-60 arasında bildirilmiştir[5].

Herhangi bir enfeksiyon bölgesinden kaynaklanan bakteriler, mantarlar ve nadiren virüsler olmak üzere değişik mikroorganizmalar tarafından oluşturulan sistemik inflamatuvar yanıt sepsis denir[6]. Başlangıçta basit bir enfeksiyon nedeniyle gelişen vücudun sistemik inflamatuvar yanıtı, engel olunamaz ise sepsis, ağır sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyerek hastanın kaybedilmesine yol açabilir. Sepsis tek başına bir hastalık değil ilerleyici olma olasılığı yüksek bir klinik sendromdur. Sepsis ve daha ileri evrelerinde ortaya çıkan inflamatuvar yanıtta patofizyolojik bozukluk, başlangıçta enfeksiyon alanından uzakta bulunan organlarda da gelişen kontrol altına alınmayan enfeksiyona karşı vücudun kontrolü dışında jeneralize inflamatuvar yanıt ve endojen mediyatörler ile ilişkilidir[7].

ABH ve sepsis insidansının sürekli artmasının önemli bir klinik ve halk sağlığı sorunu haline geldiği vurgulanmaktadır[8]. Yoğun bakım hastalarının yaklaşık %35'inde ABH görülür. ABH'nın %50'sinden fazlasında en önemli neden sepsis ve septik şoktur. Sepsis ilişkili ABH'nın mortalitesi hasarın şiddetine göre %20,9 ile %56,8 arasında değişmektedir[8]. Günümüzde sepsis ilişkili ABH yoğun bakım ünitesinde yaygın ve önemli bir sorun haline gelmiştir[9]. ABH yalnızca sepsisin seyrini kötüleştirmez, aynı zamanda sepsis gelişiminde predispozan bir faktördür[10]. Akut böbrek hasarı birçok klinik durumda morbidite, mortalite ve hastane dışı uzun dönem sağkalımı etkilemektedir[1, 11, 12]. Bu durum kritik hastalarda sepsis ve ABH birlikteliğinde daha belirgindir. Birçok gözlemsel çalışmada sepsis ilişkili ABH'nın sepsis dışı nedenlerle gelişen ABH ve sepsisten demografik ve klinik özellikler bakımından farklılık gösterdiği görülmüştür. Sepsis ilişkili ABH'sı olan hastaların sepsis dışı ABH olanlara oranla birçok yandaş hastalığa sahip olduğu, akut hastalığın daha ciddi olduğu ve fizyolojik değişikliklerin daha belirgin olduğu saptanmıştır. Sepsis ilişkili ABH hastanede yatış süresi böbrek işlevlerinin geri dönüşü ve ölüm hızını da ciddi olarak etkiler[13].

Tüm bu sınıflamalar ve prognostik tanımlamalara rağmen akut böbrek hasarı özellikle yoğun bakımda yatmakta ve sepsisin eşlik etmekte olduğu hastalarda sık karşılaşılan, önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Yapılan tüm risk sınıflamalarının hastaların sonlanımlarını öngörmede kısıtlılıkları mevcuttur. Bu risk sınıflamalarının dışında hastaların

böbrek yetmezliği ile birlikte mevcut yandaş hastalıkları, kullanmakta oldukları ilaçlar, genel durumları, yatış esnasındaki ek durumları da hastaların sonlanımları açısından önem arz etmektedir. Günümüzde birçok çalışmadaki temel amaç bu hastalardaki olası kötü sonlanımları ve istenmeyen olayları ön görebilecek parametreleri ve risk faktörlerini tanımlamaktadır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, Ocak 2010 - Haziran 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı yoğun bakım birimine ABH tanısıyla yatırılan hastaların dosyalarından bakılan demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, uygulanan tedaviler ve ABH nedenleri incelenerek sepsise bağlı ve sepsis dışı nedenlerle gelişen ABH olguları arasında olası kötü sonlanıma neden olabilecek risk faktörlerini belirlemek ve bu risk faktörlerinin karşılaştırılarak farklılıklarını ve ortak yönlerini ortaya koymaktır. Öncelikli amacımız yatan her hastada bakılan hemogram değerlerinden nötrofil ve lenfosit değerlerini hesaplamak ve nötrofil/lenfosit oranının bir inflamasyon belirteci olarak yoğun bakımda yatan hastalarda istenmeyen olayları öngörmeye yerinin olup olmadığını saptamaktır. Yine nötrofil/ lenfosit oranının, ABH nedenleri içinde sepsis grubunda belirlenebilir bir farklılık oluşturup oluşturmadığını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AKUT BÖBREK HASARI

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

ABH, saatler, günler ya da haftalar içerisinde gelişen, GFH'nin azalması ve böbreğin fonksiyonlarındaki kısmi ya da tam kayıp ile ortaya çıkan klinik bir sendromdur. Potansiyel olarak geri döndürülebilir olmakla birlikte, ABH kronik böbrek yetmezliğinin önemli bir kaynağıdır. Şiddetli hastalıklara yaygın biçimde eşlik eden ABH, mortalitede ve morbiditede anlamlı artışa yol açmaktadır. Yoğun bakımda takip edilen hastalarda ABH sıklığı %1-25'tir ve bunların %5'inde diyaliz ihtiyacı ortaya çıkmaktadır[11, 14, 15]. Yine yoğun bakım hastalarında ABH mortalitesi % 28-90, son dönem böbrek yetmezliği görülme oranı %11-16 olarak bildirilmektedir[11, 15-17].

1951'den bu yana ABH için 30'dan fazla tanım yapılmıştır. Bunlardan bazıları; 24 saatte serum kreatinin düzeyinde 0.25 mg artış, 24 saatte GFH'de %25 azalma şeklindedir. Tüm bu kriterler, ABH konusunda kafa karıştırıcı olmaktan ileriye gidememiştir[18].

ABH 2004 yılında ADQI (Akut Diyaliz Kalite Girişim Grubu, Acute Dialysis Quality Initiative Group) tarafından ortak bir uzlaşa ile tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır. RIFLE sınıflaması olarak adlandırılan bu sınıflama içerisinde akut böbrek yetmezliği yerine *akut böbrek hasarı* terimi kullanılmıştır. RIFLE sınıflamasına göre akut böbrek hasarı *risk* (Risk), *hasar* (Injury), *yetmezlik* (Failure), *kayıp* (Loss) ve *son dönem böbrek yetmezliği* (End stage renal disease) olarak derecelendirilmiş ve her birinin baş harfi bu sınıflandırmayı oluşturan RIFLE kelimesini oluşturmuştur[19].

2004 yılında, ADQI grup ve üç nefroloji derneğinin temsilcileri tarafından Akut Böbrek Hasarı Ağı (AKIN) kurulmuştur. Pek çok nefroloji ve yoğun bakım derneği 2005 yılında bir araya gelerek 2 günlük konferans sonucunda RIFLE sınıflaması zemininde ABH sınıflamasını oluşturmuşlardır[20].

Mart 2012 yılında RIFLE ve AKIN kriterlerine dayanarak basit bir tanım ile ABH tanısı koymak üzere yayımlanan klinik uygulamalar kılavuzu (Using the Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO]) ABH tanı kriterleri ve yeni sınıflama kriterleri ortaya konmuştur[21].

2.1.2 Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri

2.1.3 RIFLE Kriterleri

ADQI çalışma grubu RIFLE kriterlerini oluştururken akut böbrek yetmezliği ABY/ ABH tanımında; klinik açıdan uygulanabilirlik, farklı hasta grupları ve araştırmalar için yüksek özgünlük ve duyarlılık, bazal kreatinin düzeyinin değerlendirmeye dahil edilmesi ve kronik böbrek yetmezliği zemininde akut alevlenmeleri tanımlamak için uygun oluşu gibi özellikleri göz önünde bulundurmuştur[22]. İdrar çıkışı, serum kreatinin düzeyindeki değişiklik ve GFH temel alınarak oluşturulan RIFLE, ABH şiddetini 3 aşamalı olarak (risk, hasar, yetmezlik) tanımlamasının yanı sıra 2 ayrı klinik sonuçtan (kayıp, son dönem böbrek hastalığı) bahseder[14]. Buna göre risk evresi, serum kreatinin değerinde 1.5-2 kat arasında yükselme ya da GFH değerinde % 25-50 arasında düşme; hasar evresi, serum kreatinin değerinde 2-3 kat arası yükselme ya da GFH değerinde %50-75 arasında düşme; yetmezlik evresi ise, serum kreatinin değerinde 3 kat ve üzerinde yükselme ya da bazal serum kreatinin değeri 4 mg/dl iken aniden 0.5 mg/dl’lik artış gözlenmesi veya GFH değerinin %75’ten fazla düşüşü olarak tanımlanmıştır. İdrar çıkışının 6 saat boyunca saatte 0.5 ml/kg’dan az ise hasta risk evresinde, bu durum 12 saat boyunca sürüyorsa hasar evresindedir. Yirmi dört saat boyunca idrar çıkışının 0.3 ml/kg/sa hızından düşük seyretmesi ya da 12 saat süreyle anüri gözlenmesi yetmezlik evresini karşılar(Tablo 1). Yapılan birçok çalışmada RIFLE kriterleri kullanılarak tanımlanan ABH şiddeti ile yoğun bakım dahil hastane mortalitesindeki artış arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. RIFLE kriterlerinin kullanıldığı bir çalışmada ABH oranının evrelere göre dağılımı; “R (risk-risk)” evresinde % 37.7, “I (injury-hasar)” evresinde % 35.1, “F (failure-yetmezlik)” evresinde % 27; bu evrelerdeki mortalite oranları ise sırasıyla %38.3, %50, %74.5 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada yoğun bakımlarda mortaliteyi öngörmek amacıyla kullanılan APACHE II ve SAPS II gibi diğer skorlama sistemleri ile birlikte RIFLE kriterlerinin kullanımının, yoğun bakımlardaki ABH tanılı hastalarda değerli bir prognostik

gösterge olabileceği belirtilmiştir[23]. 2004-2007 yılları arasında RIFLE kriterleri kullanılarak yapılan çalışmaların derlendiği ve ABH şiddeti ile mortalite ilişkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde, böbrek hasarı bulunmayan gruba kıyasla göreceli risk artışı; risk grubunda 2.4, hasar grubunda 4.15 ve yetmezlik grubunda 6.37 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada göreceli risk artışı; risk grubuna kıyasla hasar grubunda 1.51, yetmezlik grubunda 2.14 iken, hasar grubuna kıyasla yetmezlik grubunda 1.45 olarak bildirilmiştir[24].

Tablo 1. RIFLE Kriterleri

Sınıf	GFH veya Serum Kreatinin Kriterleri	İdrar Çıkış Kriterleri
R-Risk	SCr x1.5 yükselmesi veya %25<GFH azalışı	6 saattir < 0,5 ml/kg/saat
I-Injury(Hasar)	SCr x2 yükselmesi veya %50<GFH azalışı	12 saattir <0.5 ml/kg/saat
F-Failure(Yetmezlik)	SCr x3 yükselmesi veya %75<GFH azalışı ya da SCr>4mg/dl	24 saattir <0.3 ml/kg/saat veya 12 saattir anüri
L-Loss(Kayıp)	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
E-End-Stage Renal Disease (Son Dönem Böbrek Yetmezliği-SDBY)	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

SCr:Serum kreatinin değeri, GFH:Glomerüler filtrasyon hızı.

İlk 3 evre (risk, hasar, yetmezlik) ABH tanımını kapsarken, son 2 evre (kayıp, son dönem böbrek yetmezliği) ABH seyrindeki klinik sonuçları kapsamaktadır.

2.1.4 RIFLE Kısıtlılıkları

Yaygın biçimde kabul görmekle birlikte RIFLE bazı kısıtlılıklara sahiptir. Bu kriterlerin kullanıldığı çalışmaların büyük kısmında (Çalışmaya dahil olan hastaların çoğunda bazal serum kreatinin değeri bilinmediği için) ABH tanımını ve evrelemesini belirlerken, MDRD formülüne göre 75 ml/dk kreatinin klirensini sağlayan serum kreatinin değeri bazal değer olarak alınmıştır[25]. Çalışmaların az bir kısmında idrar çıkışı da kriterlere dahil edilmiştir ve birçok çalışmada başlangıç SCr değeri zaten yüksek olan hastalar dışlanmıştır[2, 26]. Serum kreatinin seviyesindeki değişim, hastanın belirli bir RIFLE seviyesine atanmasını gerektiren

gerçek GFH' daki değişiklik ile direkt olarak ilişkili değildir. Serum kreatinin seviyesi birinci günde 1.0 ila 1.5 mg/dL, ikinci günde 2.5 mg/dL, ve üçüncü günde 3.5 mg/dL artabilir. RIFLE kriterlerine göre, hastanın durumu 1. günde "risk" evresinden, 2. günde "hasar" evresine ve 3. günde "yetmezlik" evresine ilerliyor görünecektir, ama aslında gerçek GFH'si hep < 10 ml/dk olmuştur. Yirmi bin hastanın veritabanındaki kayıtlarının incelenerek yapıldığı bir çalışmada ABH vakalarının üçte birinin hastalıksız toplumda görüldüğü ve birçok vakanın serum kreatinin değerlerine bakılarak atlandığı saptanmıştır[27]. Ek olarak, hemodiyaliz ihtiyacının tanısal sürece ve klinik gidişe etkisi göz ardı edilmiştir. Bu kısıtlılıklardan yola çıkılarak AKIN kriterleri oluşturulmuştur.

2.1.5 AKIN Kriterleri

Acute Kidney Injury Network (AKIN) grubu tarafından 2007 yılında RIFLE kriterleri tekrar gözden geçirilmiş ve bir takım düzeltmeler yapılmıştır. RIFLE kriterlerinin modifikasyonu niteliğinde olan bu skrolama sisteminde, serum kreatinin düzeyindeki 0.3 mg/dl'lik artışın akut böbrek hasarı açısından anlamlı olduğu belirtilmiştir. Bu tanımlamada, ABH üç evreye ayrılmış, oluşma süresi 48 saat kabul edilmiştir[28]. Buna göre serum kreatinin değerinde 0.3 mg/dl artış veya 1,5-2 kat artış evre 1; serum kreatinin değerinde 2-3 kat arası yükselme evre 2; serum kreatinin değerinde 3 kattan fazla yükselme veya serum kreatinin değeri 4mg/dl iken 0.5 mg/dl ve üzerinde ani yükselme evre 3 olarak sınıflandırılır. İdrar çıkışının 6 saat boyunca saatte 0.5 ml/kg'dan az ise hasta evre 1'de; bu durum 12 saat boyunca sürüyorsa evre 2'de; 24 saat boyunca idrar çıkışı 0.3 ml/kg/sa hızından düşükse ya da 12 saat süreyle anüri gözlenmişse evre 3'tedir(Tablo 2). ABH tanımlanırken 48 saat içindeki değişiklikler dikkate alınmaktadır.

Tablo 2 AKIN Sınıflandırması

Evre	Serum kreatinin kriteri	İdrar çıkışı kriteri
1	0.3 mg/dl ve üzerinde veya; %150-%200 (1.5-2 kat) oranında yükselme	6 saatlik zaman diliminde saatlik idrar çıkışı 0.5 ml/kg.dan düşük
2	%200-%300 (2-3 kat) oranında yükselme	12 saatlik zaman diliminde saatlik idrar çıkışı 0.5 ml/kg.dan düşük
3^a	%300 (3 kattan fazla) yükselme veya; serum kreatinin 4 mg/dl iken 0.5 mg/dl ve üzerinde ani yükselme	24 saatlik zaman diliminde saatlik idrar çıkışı 0.3 ml/kg.dan düşük veya; 12 saat boyunca anüri

a: Diyaliz tedavisi diğer kriterlerden bağımsız olarak ABH'nın evre 3 olarak sınıflandırılmasını gerektirmektedir. [29]

RIFLE-“risk” kategorisi AKIN evre 1’e, “hasar” ve “yetmezlik” kategorileri sırasıyla AKIN evre 2 ve 3’e karşılık gelmektedir. RIFLE kriterlerindeki farklı olarak son 2 evre (“kayıp” ve “son dönem böbrek hastalığı”) ABH’nın sonuçları olarak kabul edilmiş ve tanı kriterlerine dahil edilmemiştir. Ayrıca AKIN kriterlerinde bazal serum kreatinin değeri, hastanın böbrek yetmezliğine girmeden hemen önceki kreatinin değeri olarak kabul edilir ve 48 saat içindeki ikinci bir serum kreatinin ölçümüne göre ABH evrelemesi yapılır. Böylece, RIFLE kriterlerinden farklı olarak, bazal kreatinin değerine olan bağımlılık ortadan kaldırılmıştır. Bununla birlikte, yeterli sıvı tedavisinin sağlanmasından sonraki kreatinin değerinin dikkate alınması önerilmektedir. Yine RIFLE kriterlerinden farklı olarak diyaliz ihtiyacının doğması hastayı (serum kreatinin değerinde ve idrar çıkışından bağımsız olarak) doğrudan evre 3’e dahil eder. İdrar miktarı ile ilişkili kriterleri RIFLE ile benzerlik göstermektedir. 22303 hastanın dahil edildiği ve böbrek hasarının AKIN kriterlerine göre sınıflandırıldığı bir çalışmada, yoğun bakım izleminde böbrek hasarı olmayan grupta (%65.6) mortalite %10.7 iken, herhangi bir evrede böbrek hasarı saptanan grupta (%35.4) mortalite %31.1 olarak belirlenmiştir. Evrelere göre dağılım oranlarının; evre 1 için % 53.9, evre 2 için % 10.7, evre 3 için % 35.3 olduğu aynı çalışmada, evrelere ait mortaliteler sırasıyla; %20.1, %25.9, %49.6 olarak bildirilmiştir[20](Tablo 3).

Tablo 3 RIFLE ve AKIN sınıflamalarının kıyaslanması

RIFLE Sınıflaması	AKIN Sınıflaması
• Risk,hasar (injury) ve yetersizlik (failure) • Akut böbrek hasarı sonrası dönem kayıp (loss) ve son dönem (end stage) olarak isimlendirilmiştir. • Kreatinin veya glomerüler filtrasyon hızı değişiklikleri ve idrar miktarını kullanır. • Risk:Kreatininde 1.5 kat artış veya glomerül filtrasyon hızında >%25 azalma • Renal replasman tedavisine başlanan hastalar için herhangi bir sınıflama tanımlanmamıştır. • Akut böbrek hasarı tanısı için 1 haftalık zaman dilimi önerilmiştir. • Özellik belirtilmemiştir.	• Evre 1,2,3 • Bu terimler kullanılmamıştır. • Kreatinin değişiklikleri ve idrar miktarını kullanır. • Evre 1:Kreatininde 1.5 kat artış veya ≥ 0.3 mg/dl artış. • Renal replasman tedavisine başlanan hastalar, idrar miktarı ve kreatinin değerinden bağımsız olarak evre 3 olarak sınıflanır. • ABH tanısı 48 saatlik bir dönem içerisindeki kreatinin değeri değişikliğine temellenir. • Optimal hidrasyon elde edildikten sonra değerlendirilme yapılır.

2.1.6 Karşılaştırmalı Çalışmalar

AKIN ve RIFLE kriterlerinin birlikte kullanıldığı bir çalışmada, yoğun bakıma girişinin ilk 48 saatinde değerlendirilen hastaların % 43.8'i RIFLE kriterlerine göre, %50.4 'ü AKIN kriterlerine göre ABH tanısı almıştır. Evrelere göre dağılımlar; RIFLE risk grubunda %33.5, hasar grubunda %25.1, yetmezlik grubunda %44.3; AKIN evre 1'de %41.8, evre 2'de %20, evre 3'te %38 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada mortalite; herhangi bir RIFLE evresinde olanlarda %41.3, herhangi bir AKIN evresinde olanlarda % 39.8 olarak bildirilmiştir. AKIN kriterlerinin tanısal açıdan daha duyarlı olabileceği ancak mortalite öngörmede RIFLE kriterlerine üstünlüğü olmadığı sonucu çıkarılmıştır[30]. Benzer başka bir çalışmada ise, aynı çalışma grubundaki hastaların % 36.1'i RIFLE kriterlerine göre, %37.1'i AKIN kriterlerine göre ABH tanısı almıştır. Yine aynı çalışmada mortalite; herhangi bir RIFLE evresinde olanlarda %24.2, herhangi bir AKIN evresinde olanlarda % 24.5 olarak bildirilmiştir[31]. 291 yoğun

bakım hastası üzerinde yapılan diğer bir çalışmada RIFLE sınıflamasına kıyasla yüksek riskli hastaların mortalite ve morbiditelerini tahmin etmek açısından AKIN sınıflamasının bir üstünlüğü bulunmamıştır[32].

2.1.7 AKIN Kısıtlılıkları

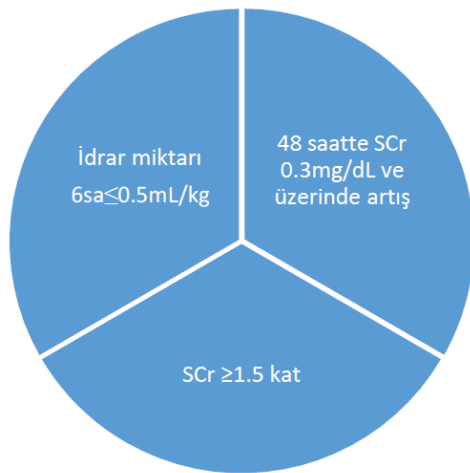
RIFLE ve AKIN, bugüne dek ABH tanı ve evrelemesinde kullanılmak üzere oluşturulmuş en sistematik kriterler olmakla birlikte, her iki tanı sistemi de, ayrı ayrı ya da karşılaştırmalı olarak kullanıldıkları çalışmaların neredeyse tümünde mortalite öngörmede birbirlerine anlamlı üstünlük sağlayamamıştır[30, 31]. Her iki tanı sisteminde idrar miktarı kriterinin oligüri esas alınarak belirlenmiş olması tanımlamadaki diğer bir yetersizlik olarak görülebilir. Oligürik ve oligürik olmayan ABH birbirinden farklı kavramlardır. Dahası oligüri, böbrek yetmezliğinin şiddetinden bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve bir hastada oligüriye yol açan birden fazla durum bir arada bulunabilir. Diğer bir kısıtlılık, serum kreatinin düzeyinde yükselmeye ve/veya oligüriye yol açan patofizyolojik mekanizmanın göz önünde bulundurulmayışıdır. Benzer şiddette ABH tanımlanan iki hastadan yalnızca üriner obstrüksiyonu bulunan hastada klinik gidişin, septik şoktaki diğer hastaninkine kıyasla belirgin biçimde daha iyi olması muhtemeldir. Görülme oranı %50'leri bulan sepsis ilişkili ABH, giderek farklı bir süreç olarak kabul görmektedir[31, 33-35].

2.1.8 RIFLE ve AKIN'e KDIGO Uyarlaması

“The Kidney Disease/Improving Global Outcomes- Böbrek Hastalığı/Küresel Sonuçları İyileştirme” (KDIGO), RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage-Risk, Hasar, Yetersizlik, Kayıp, Son Dönem) ve AKIN (Acute Kidney Injury Network- akut böbrek hasarı çalışma grubu) kriterlerinin geçerliliği temel alınarak klinik uygulamalar, araştırmalar ve halk sağlığı için tek bir basit tanımlama ile ABH tanısı koymak amacıyla geliştirilmiştir. Bu sınıflamada başlangıç serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarı kullanılmaktadır. AKIN kriterlerine benzer olarak ABH üç evreye ayrılmıştır (Tablo 4).

Aşağıdakilerin herhangi birisinin varlığı ABH olarak tanımlanır(Şekil 1):

- 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/dL artış olması
- Son 7 gün içinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde başlangıca göre $\geq 1,5$ kat artış olması (derecelendirilmemiş)
- İdrar çıkışı 6 saattir $< 0,5$ mL/kg [21]



Şekil 1 ABH Tanı Kriterleri

SCr:Serum kreatinin değeri

KDIGO kriterleri sadece serum kreatinin ve idrar çıkışındaki değişiklikleri kullanır, evreleme için GFH değişikliklerini kullanmaz. Tek istisna 18 yaşın altındaki çocuklardır; GFH deki tahmini akut azalış ABH'nın evre 3 kriterlerinde tanımlandığı gibi 1.73 m^2 başına < 35 mL/dakikadır(Tablo 4). [36]

Tablo 4. KDIGO Rehberine göre ABH Evreleri

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1,5-1,9 kat ya da $\geq 0,3$ mg/dl artış	6-12 saattir $< 0,5$ ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2-2,9 kat artış	≥ 12 saattir $< 0,5$ ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da Serum kreatinin $> 4,0$ mg dl ⁻¹ ya da RRT başlanması ya da < 18 yaşta eGFH < 35 ml/dk/1.73 m ² olması	≥ 12 saat Anüri veya 24 saat boyunca < 0.3 ml/kg/saat

2.2 ETİYOLOJİ ve PATOFİZYOLOJİ

2.2.1 Toplumda Kazanılmış ABH (TKABH)

ABH hem toplumda hem de hastanede kazanılabilen yaygın görülen, hayatı tehdit eden bir klinik sendromdur[37]. TKABH hastane dışında daha çok prerenal nedenlerden dolayı meydana gelirken, hastane kökenli ABH (HKABH) ise hastanede verilen ilaçlar, yapılan operasyonlar gibi birçok müdahalelere bağlı olarak meydana gelmektedir[38, 39]. Bir çok çalışmada TKABH'nin, HKABH'den 1.5-3.5 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Yine aynı çalışmalarda HKABH'nin, TKABH'den daha fazla mortal olduğu gösterilmiştir[40, 41]. TKABH daha çok genç yaş grubundadır ve ortalama yaşam HKABH' den daha fazladır [42].

2.2.2 Hastanede Kazanılmış ABH

Birçok çalışma ile HKABH etiyojileri araştırılmıştır[43-45]. Bir çalışmada HKABH'nin en sık nedeninin volüm azalması, hipotansiyon, KKY gibi nedenlerin renal perfüzyonu azaltması sonucunda meydana gelebileceğini bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra kullanılan medikal ilaçların, radyografik kontrast madde kullanımlarının, postoperatif faktörlerin, sepsis, transplantasyonla ilişkili faktörler (karaciğer, kalp), obstrüksiyon ve hepatorenal sendrom gibi multifaktöriyel durumlar da ABH yapabilmektedir[46].

ABH böbrek hasarlanmasının kaynağına göre; prerenal, renal (intrinsik) ve postrenal olarak 3 sınıfa ayrılır. Prerenal ABH en sık rastlanan tiptir[47].

2.2.3 Prerenal ABH

Glomerüler kan akımını azaltan hemodinamik bozukluklar nedeni ile gelişir. Her ne kadar altta yatan neden düzeltildiğinde tama yakın düzelme olsa da iyileştirilmediğinde hücrel hipoksi ve sonuçta akut tübüler nekroz (ATN) gelişebilir. Bu süre kişinin yaşına ve eşlik eden diğer klinik sorunlara [KKY, diyabetes mellitus (DM) vb.] göre değişebilir[48]. Hipovolemi veya hipotansiyon gibi glomerüler perfüzyonu azaltan durumlarda, vital organ (kalp, beyin, böbrek, karaciğer vb) kan akımının sürdürülmesi için sempatik hiperaktivite, vazopressin salınımında artış, renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu ve anjiyotensin-II (AT-II) sentezinde artış gibi organizmanın vazopressör sistemleri devreye girer. Böbrekte, özellikle AT-II aracılığıyla, efferent arteriyol vazokonstriksiyonu ile glomerül içi basınç yükseltilir ve filtrasyon eski normal konumuna getirilir. Bu tepki, kendisini tetikleyen neden ortadan kaldırılmadıkça geri dönmez. Efferent arteriyolden ayrılan kanın tübülointerstisyel bölgeyi besleyecek arteriyel kan olduğu göz önüne alınırsa, reaksiyonun devamı tübüler ve interstisyel bölgede önce hipoksi sonra da nekroz oluşturacaktır. Başlangıçta adaptif bir davranış olan bu tepki böylece maladaptif bir davranış haline gelir[49]. Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), prerenal ABH'nin önemli farmakolojik nedenlerindendir. Siklooksijenaz-2 için seçici veya seçici olmayan NSAİİ'ler birbirlerine üstünlükleri olmaksızın böbrekte prostaglandin sentez inhibisyonu ile glomerüler perfüzyonu bozarlar[50]. Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktif ancak hala hipovolemik olan veya etkin arter kan hacmi azalmış (özellikle kalp yetersizliği olan hastalarda) hastalarda Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü veya Anjiyotensin-II reseptör blokleri (ARB) kullanımı ABH gelişmesine neden olur[51, 52]. Başlıca prerenal ABH nedenleri tablo 5'de gösterilmiştir.[53]

Tablo 5.Prerenal ABH Nedenleri

1-Kardiyopulmoner nedenler

- A. Ciddi konjestif kalp yetmezliği
- B. Perikardiyal tamponad
- C. Pulmoner tromboemboli
- D. Ciddi aritmiler
- E. Kardiyak arrest

2-Hipovolemi

A-Böbrek dışı nedenler

- a. Gastrointestinal kayıplar (kusma, ishal, kanama, nazogastrik drenaj vb)
- b. Üçüncü boşluklara kayıp (pankreatit, peritonit, retroperitona kanama vb)
- c. Vücut dışına kanamalar
- d. Yetersiz sıvı alımı ile birlikte aşırı terlemeler
- e. Yaşlılarda yetersiz sıvı alımı

B-Böbrekle ilgili nedenler

- a-Aşırı diüretik kullanımı
- b-Ciddi ozmotik diürez (ciddi hiperglisemi vb)
- c-Adrenal yetmezlik

3-Azalmış periferik damar direnci

- A-Sepsis sendromu
- B-Sedatif intoksikasyonu
- C-Asırı vazodilatör tedavi
- D-Hepatorenal sendrom
- E-İnterlökin tedavisi

4-Intrarenal hemodinami değışiklikleri

A-Preglomerüler (afferent) arteriyoler vazokonstriksiyon

- a-Nonsteroid antienflamatuar ilaç kullanımı
- b-Hiperkalsemi
- c-Kalsinörin inhibitör toksisitesi

B-Postglomerüler (efferent) arteriyoler vazodilatasyon

- a-ADE inhibitörleri b-ARB'ler

2.2.4 İntrinsik (Renal) ABH

Böbreğin dokusundaki sorunların yol açtığı ABH tablosudur. Glomerüler, tübüler, interstisyel ve vasküler olmak üzere anatomik yapılara göre sınıflandırılır. En sık görülen form %85 ile akut tübüler nekroz (ATN)'dir. ATN patogenezi genellikle multifaktöriyeldir ve iskemi , inflamasyon ve toksin üçlüsünün değişik oranlarda karışımı ile ortaya çıkar. Böbrek medüllası organizmadaki en hipoksik dokulardan biridir; öyle ki medullada pO₂ düzeyi yaklaşık 20-25 mmHg'dır[54]. Bu durum ATN gelişimini kolaylaştırabilmektedir. Başlıca intrinsik ABH nedenleri ise tablo 6'da gösterilmiştir.[55]

Tablo 6. Renal (intrinsik) ABH nedenleri

1. Damar hasarlanmaları

A. Yapısal sorunlar

- a-Akut, iki taraflı renal arter veya ven tıkanması
- b-Ciddi renal arter darlıklarında ADE inhibitörü veya ARB kullanımı
- c-Renal arteri de içine alan aort diseksiyonları
- d-Malign hipertansiyon
- e-Skleroderma renal krizi
- f-Hemolitik üremik sendrom
- g-Ateroembolik hastalık
- h-Radyasyon nefriti

B. İsvsel sorunlar

- a-Hepatorenal sendrom
- b-Sepsis
- c-Hiperkalsemi
- d-İlaçlar (ADE-inhibitörü, kontrast madde, NSAİİ vb)

2. Glomerül hastalıkları

A-Akut glomerülofrit (poststreptokokkal, kresentik, lupus nefriti, mikroskopik polianjiit vb)

3. Tübülointerstisyel hastalıklar

A-Akut interstisyel nefrit (hipersensitivite reaksiyonu)

- a-ilaçlar (penisilin grubu antibiyotikler, NSAİİ, rifampin vb)
- b-infeksiyonlar
- c-Sistemik hastalıklar (Sarkoidoz, Sjögren sendromu vb)

B-Depolanma hastalıkları (ürik asit, miyeloma hafif zincir proteinleri vb)

C-Akut tübüler nekroz

- a-iskemik
- b-Nefrotoksik (Ağır metaller, kontrast madde, aminoglikozidler, amfoterisin B, miyoglobüni ve hemoglobüni vb)

ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, **ARB:** Anjiyotensin II reseptör blokleri, **NSAİİ:** nonsteroid antiinflamatuar ilaç

2.2.5 Postrenal ABH

Tüm ABH'nin yaklaşık %5'ini oluşturur[56]. İdrarın akımını engelleyen mesane üstü sorunlar (bilateral) , mesane ve mesane altı sorunlar postrenal ABH'ya neden olur [57]. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Bunun nedeni; erkek üretrasının daha uzun olması ve prostat patolojileridir. Diğer sık görülen nedenler ise üriner sistem neoplastik hastalıkları ve üriner sistem taş hastalığıdır. Obstrüksiyon saatler ve günler içerisinde üriner lümen içi basıncı yükseltir. Yüksek basınç pelvis renalise, oradan da toplayıcı tübüller aracılığı ile glomerüllere kadar yansır ve sonuçta GFH düşer. Obstrüksiyonun erken döneminde böbrek kan akımı artarken, sonrasında arteriolar vazokonstrüksiyon oluşumu ile GFH'nin daha da düşmesine neden olur[58]. Başlıca postrenal ABH nedenleri tablo 7'de gösterilmiştir[55].

Tablo 7 Postrenal ABH nedenleri

1. Üreteropelvik bileske sorunları (iki böbrekte iki, tek böbrekte tek taraflı)
A-Üreteropelvik darlık (doğuştan ya da kazanılmış)
B-Taş hastalığı
C-Pıhtı
2. Üreter sorunları (iki böbrekte iki, tek böbrekte tek taraflı olmalı)
A-Travma
B-Cerrahi komplikasyon olarak üreterin bağlanması
C-Lümen içi nedenler (taş, pıhtı, kanser, mantar topu vb)
D-Lümen dışı nedenler (retroperitoneal fibrozis, retroperitoneal veya pelvik maligniteler,aort anevrizması, ürinom, üreteral vaskülit vb)
3. Mesane sorunları
A-Akut nörojenik mesane (spinal kord travmaları)
B-Rüptür
C-Mesane kanseri
4. Üretra sorunları
A-Benign prostat hipertrofisi veya prostat kanseri
B-Mesane kanseri
C-Üretral kateter disfonksiyonu
D-Diğer (Taş, yabancı cisim, darlıklar vb)

2.2.6 Yoğun Bakım ve Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) klinik tablonun ciddiyetini, tedavi maliyetlerini arttıran, morbidite ve mortalitesi yüksek bir problem olmaya devam etmektedir. Hastanede yatan hastada böbrek fonksiyonlarındaki küçük değişiklikler önemli ve anlamlıdır, uzun dönemde hastanın akıbeti konusunda yol göstericidir[59]. ABH, özellikle kritik hastalarda genel bir problemdir ve prognozun kötü seyretmesi, YBÜ ve hastane kalış sürelerini uzatması nedeniyle sağlık bütçesinin sınırlı olduğu ülkelerde daha da önem arz eden bir durum haline gelmektedir[60] [61].

ABH'nın yoğun bakım hastalarının %15 ile % 20'sinde geliştiği bildirilmiştir[62]. Diyaliz gerektirecek kadar ciddi ABY ise yaklaşık hastaların % 5'inde gelişmektedir[62]. Yoğun bakım hastalarında ABH nedeni genellikle multifaktöriyeldir ve bir sendrom gibi ele alınmalıdır. Daha önce böbrek yetersizliği hikayesi olmayan YBÜ'ye kabul edilen tüm hastaların dahil edildiği bir çalışmada, ABH gelişen grubun mortalite oranı %16,4, ABH gelişme oranı %7,5 olarak bulunmuştur[36]. Yoğun bakım ünitesi hastalarında ek hastalık varlığı veya daha önceden var olan renal fonksiyon bozukluğu da ABH gelişme riskini artırır[64].

YBÜ'de ABH'nın en sık nedeni prerenal nedenlerdir. YBÜ'ye kabul edilen çoğu hastada hemodinamik bozukluklar, hipoperfüzyon, iskemi, hipoksi gibi pre-renal problemler mevcuttur. Yoğun bakım hastaları su içememeleri, sıvı kayıpları, sıvı yüklenmesine müsait olmaları ve renal disfonksiyon nedeniyle sıvı dengesizlikleri yaşamaya yatkındırlar. Daha az sıklıkta olsa da böbreğin parankimal bozuklukları da yoğun bakım ünitelerinde ABH'nın önemli nedenlerindendir. Bu tip hasarlardan genellikle nefrotoksik ajanlar sorumludurlar [63-67].

ABH tedavisindeki gelişmelere ve renal replasman tedavisinin artık daha yaygın olarak kullanılıyor olmasına rağmen yoğun bakım ünitelerinde ABH hala yüksek mortalite ile seyreden bir klinik tablodur. Renal replasman tedavisi gereken hastalarda mortalite riski daha yüksektir. Altta yatan neden de önemlidir. Tek başına ABH'da %38 olan mortalite oranı, çoklu organ yetersizliği de mevcut ise %63-80'lere çıkmaktadır[68]

2.2.7 Sepsis

Herhangi bir enfeksiyon bölgesinden kaynaklanan bakteriler, mantarlar ve nadiren virüsler olmak üzere değişik mikroorganizmalar tarafından oluşturulan sistemik inflamatuvar

yanıta sepsis denir[6]. Başlangıçta basit bir enfeksiyon tablosu iken vücudun sistemik inflamatuvar yanıtı ile başlayan sepsis engel olunamaz ise ağır sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyerek hastanın kaybedilmesine yol açabilir. Sepsis tek başına bir hastalık değil ilerleyici olma olasılığı yüksek bir klinik sendromdur. Sepsis ve daha ileri evrelerinde ortaya çıkan inflamatuvar yanıtta patofizyolojik bozukluk, başlangıçta enfeksiyon alanından da uzakta bulunan organlarda da gelişen kontrol altına alınmayan enfeksiyona karşı vücudun kontrolü dışında jeneralize inflamatuvar yanıtı ve endojen mediyatörler ile ilişkilidir[7].

Ortak bir terminoloji geliştirebilmek için yapılan çalışmalar sonucu SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu), sepsis, ağır sepsis ve septik şok kavramları ilk kez 1991 yılında tanımlanmıştır[69]. Ardından 2002 yılında Sepsiste Sağkalım Kampanyası: Uluslararası Ağır Sepsis ve Septik Şokun Yönetimi Kılavuzu (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock) ile tanımlamalar geliştirilmiş, 2012 yılında yenilenen kılavuz ile (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012) sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanımları revize edilmiştir[70]. Buna göre belgelenmiş ya da şüpheli enfeksiyon varlığında genel değişiklikler, inflamatuvar değişiklikler veya hemodinamik değişkenler başlıklarındaki parametrelerden herhangi birinin bulunması sepsis tanısı koymak için yeterlidir(Tablo 8) [71, 72]

Tablo 8. Sepsis Tanı Kriterleri

Genel değişkenler - Ateş (> 38.3°C) veya hipotermi (santral sıcaklık < 36°C) - Kalp atış hızı yaş için normal değere göre > 90/dk ya da yaşa göre 2 Standart Sapma (SS) yukarısı - Takipne - Bilinç durumunda değişiklik - Belirgin ödem ya da pozitif sıvı dengesi (24 saat boyunca > 20 mL/kg) - Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukozu > 140 mg/dL ya da 7.7 mmol/L) - Lökositoz (BK>12,000 /μL) veya lökopeni (BK<4000/μL)
İnflamatuvar değişkenler - Normal lökosit sayısı ve immatür formların % 10'dan fazla olması - Normal değer 2 SS'dan daha fazla plazma C-reaktif proteini ve plazma prokalsitonin
Hemodinamik değişkenler - Arteriyel hipotansiyon (erişkinde SKB < 90 mm Hg, OAB < 70 mm Hg, veya SKB'ında >40 mmHg azalma veya normal yaşa göre iki SS daha düşük olması)
Organ disfonksiyon değişkenleri - Arteriyel hipoksemi (PaO₂/FiO₂ < 300) - Akut oligüri (uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen en az 2 saat boyunca idrar çıkışı < 0.5 L/kg/saat) - Kreatinin artışı > 0.5 mg/dL ya da 44.2 μmol/L - Koagülasyon anormallikleri (INR > 1.5 ya da aPTT > 60 saniye) - İleus (barsak sesleri yok) - Trombositopeni (trombosit sayısı < 100,000 μL⁻¹) - Hiperbilirübinemi (plazma toplam bilirübini > 4 mg/dL ya da 70 μmol/L) - Doku perfüzyon değişkenleri - Hiperlaktatemi (> 1 mmol/L) - Azalmış kapiller yeniden dolum ya da deride beneklenme ➤ Bilirubin > 2 mg/dL ➤ Trombosit sayısı < 100.000 μL⁻¹ ➤ Koagulopati(INR > 1,5)

BK:Beyaz küre, **SKB:**Sistolik kan basıncı, **OAB:**Ortalama arter basıncı, **PaO₂:**Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, **FiO₂:** İn hale edilen oksijen fraksiyonu, **INR:**International normalized ratio.

Ciddi sepsis; bu kriterlere ek olarak sepsis ilişkili doku hipoperfüzyonu(infeksiyon ilişkili hipotansiyon, kan laktat düzeyleri artışı (≥ 4 mmol/L veya oligüri) veya organ disfonksiyonu (infeksiyona bağlı olduğu düşünülen, belirtilen bulgulardan herhangi birinin olması) bulunması olarak tanımlanır[73]. Organ disfonksiyonu aşağıda sıralanmıştır:

- Arteriyel hipotansiyon(erişkinde SKB < 90 mmHg, OAB < 70 mmHg, veya SKB'ında >40 mmHg azalma veya normal yaşa göre iki SS daha düşük olması, diğer hipotansiyon nedenlerinin yokluğunda)
- Laktatin kandaki değerlerinin laboratuvar üst sınırından yüksek olması
- Akut oligüri (uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen en az 2 saat boyunca idrar çıkışı<0.5 ml/kg/saat)
- Akut akciğer hasarı PaO₂/FiO₂ < 250, infeksiyon kaynağı pnömoni değilken
- Akut akciğer hasarı PaO₂/FiO₂ <200, infeksiyon kaynağı pnömoni iken
- Kreatinin > 2.0 mg/dl
- Bilirubin > 2 mg/dl
- Trombosit sayısı < 100.000 μL^{-1}
- Koagulopati(INR > 1,5)

Septik şok ise sepsisli bir olguda yeterli sıvı replasmanına rağmen devam eden hipotansiyon olarak tanımlanır[73].

2.2.8 Sepsis ve ABH

ABH ve sepsis insidansının sürekli artmasının önemli bir klinik ve halk sağlığı sorunu haline geldiği vurgulanmaktadır[8]. Yoğun bakım hastalarının yaklaşık %35'inde ABH görülür. ABH'nın %50'sinden fazlasında en önemli neden sepsis ve septik şoktur. Sepsis ilişkili ABH'nın mortalitesi hasarın şiddetine göre %20,9 ile %56,8 arasında değişmektedir[8]. Yoğun bakım ünitelerinde bu kadar büyük sorun haline gelen ABH'nın erken tanınması ve patogenezinin iyi bilinmesi önemlidir.

2.2.9 Sepsis ve ABH Arasındaki İki Yönlü İlişki

Kritik hastalarda sepsis ve ABH'nin insidansı giderek artmaktadır ve her biri kötü prognozu belirtmektedir[8]. ABH ve sepsisin birlikteliği ise mortaliteyi ciddi oranda arttırmaktadır[74]. ABH insidansı sepsisin ciddiyeti ile orantılı olarak artmakta; sepsis hastalarının %19'unda, ağır sepsis hastalarının %23'ünde, septik şok hastalarının %51-64'ünde ABH'ya rastlanmaktadır[74, 75].

Günümüzde sepsis ilişkili ABH yoğun bakım ünitesinde yaygın ve önemli bir sorun haline gelmiştir[9]. ABH yalnızca sepsisin seyrini kötüleştirmez, aynı zamanda sepsis gelişiminde predispozan bir faktördür[10]. Bir çalışmada kontrast maddeye bağlı ABH gelişen ve sonrasında ölen hastaların %45'inde böbrek hasarının bir komplikasyonu olarak sepsis geliştiği görülmüştür[76]. Bir başka çalışmada ABH gelişen ve böbrek replasman tedavisi gereksinimi olan hastalarda kan kaynaklı enfeksiyon gelişme insidansı böbrek hasarı olmayanlara oranla daha yüksek saptanmıştır[77]. Çok merkezli gözlemsel bir ABH çalışmasında sepsis gelişmeyen hastalarla ABH tanısı sonrası sepsis gelişen ve ABH tanısı almadan önce sepsis gelişen hastalar karşılaştırılmıştır. ABH tanısı alan hastaların %40'ında hastanede yatışları sırasında sepsis geliştiği ve bunların yarısında tanı aldıktan sonraki beş gün içinde sepsis geliştiğini gözlenmiştir[78].

Akut böbrek hasarı birçok klinik durumda morbidite, mortalite ve hastane dışı uzun dönem sağkalımı etkilemektedir[1, 11, 12]. Bu durum kritik hastalarda sepsis ve ABH birlikteliğinde daha belirgindir. Birçok gözlemsel çalışmada sepsis ilişkili ABH'nın sepsis dışı ABH ve sepsisten demografik ve klinik özellikler bakımından farklılık gösterdiği görülmüştür. Sepsis ilişkili ABH'sı olan hastaların sepsis dışı ABH olanlara oranla birçok yandaş hastalığa sahip olduğu, akut hastalığın daha ciddi olduğu ve fizyolojik değişikliklerin daha belirgin olduğu saptanmıştır. Sepsis ilişkili ABH hastanede yatış süresi böbrek işlevlerinin geri dönüşü ve ölüm hızını da ciddi olarak etkiler[13]. Hatta hafif pnömoni geçiren hastalarda ABH, komplikasyonlardan birisidir ve mortalite riskini arttırır[79].

Hastaneden taburcu olan sepsis ilişkili ABH gelişen hastaların uzun dönem sonuçları hakkında yeterli bilgiye sahip olmamakla birlikte, böbrek fonksiyonlarının çoğu hastada geri dönmesine rağmen iki yıl içinde ölüm riskinin 3,2 kat arttığını göstermişlerdir. Benzer şekilde aynı çalışmada hastaneden taburcu olduktan sonra uzun süre toplum kaynaklı pnömonisi devam eden hastalarda ABH ilişkili ölüm riskinin arttığı saptanmıştır[79]. Sepsis ilişkili ABH sonrası uzun dönemdeki kötü prognozun altında yatan mekanizma bilinmemektedir. Ancak sepsis ilişkili ABH gelişen hastaların stres testinde başarısız olan yüksek riskli grubunu oluşturduğu ve bu nedenle uzun dönemde morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olduğu öne sürülmüştür[80].

Genelde sepsis dışı ABH sonrası komplikasyon olarak enfeksiyon ve izleyen dönemde sepsis gelişmektedir[10]. Bir çalışmada kontrast madde sonrası ABH ve sonrasında ölüm gelişen hasta popülasyonunda sepsis, toplam mortaliteye etki eden en önemli faktör olarak

belirlenmiştir[76]. ABH sonrası sepsis gelişmesi için risk faktörleri arasında ; ≥ 3 gün süren oligüri, tanı sırasında sıvı yükünün olması, cerrahi dışı invazif girişimler, ciddi hastalık ve diyaliz gereksinimi sıralanmıştır. “Renal angina” kavramı da bu bağlamda son dönemde tanımlanmış ve sıvı yüklenmesini tanı kriterleri içinde barındırarak ABH öncesi renal aginanın bir ön habercisi olduğu vurgulanmıştır. Sıvı yüklenmesinin ABH gelişimindeki rolü sıvı yüklenmesinin yoğun bakımlarda sağ kalımı azalttığına gösterilmesi sonrasında ABH ve “renal angina” daki önemi artan sayıda yayınlara desteklenmiştir[81-83]. Hastane içi mortalite oranı akut böbrek hasarı sonrası sepsis gelişen hastalarda gelişmeyenlere oranla anlamlı olarak daha yüksek, sepsis sonrası akut böbrek hasarı gelişenlerle benzerdir. ABH sonrası sepsis gelişen hastalarda sepsis gelişmeyen hastalara oranla hastanede yatış süresi uzamakta ve diyaliz alma oranı artmaktadır. Sonuç olarak ABH sepsise organizmanın verdiği yanıtta ve septik komplikasyonların gelişiminde önemli bir rol oynar[78].

Çoğu zaman ABH, sepsis ve septik şokun erken döneminde çoklu organ yetmezliği sendromunun bir parçası olarak gelişir[84]. Diğer organların işlev yetersizliklerinden sorumlu patofizyolojik mekanizmaları paylaşmasına rağmen, nefronun yüksek derecede organize yapısı hasara karşı farklı yanıtı neden olur. Bununla birlikte yeni kanıtlar sepsis ilişkili ve sepsis dışı ABH’ların farkı patolojik mekanizmalara sahip olduğunu göstermiştir[85].

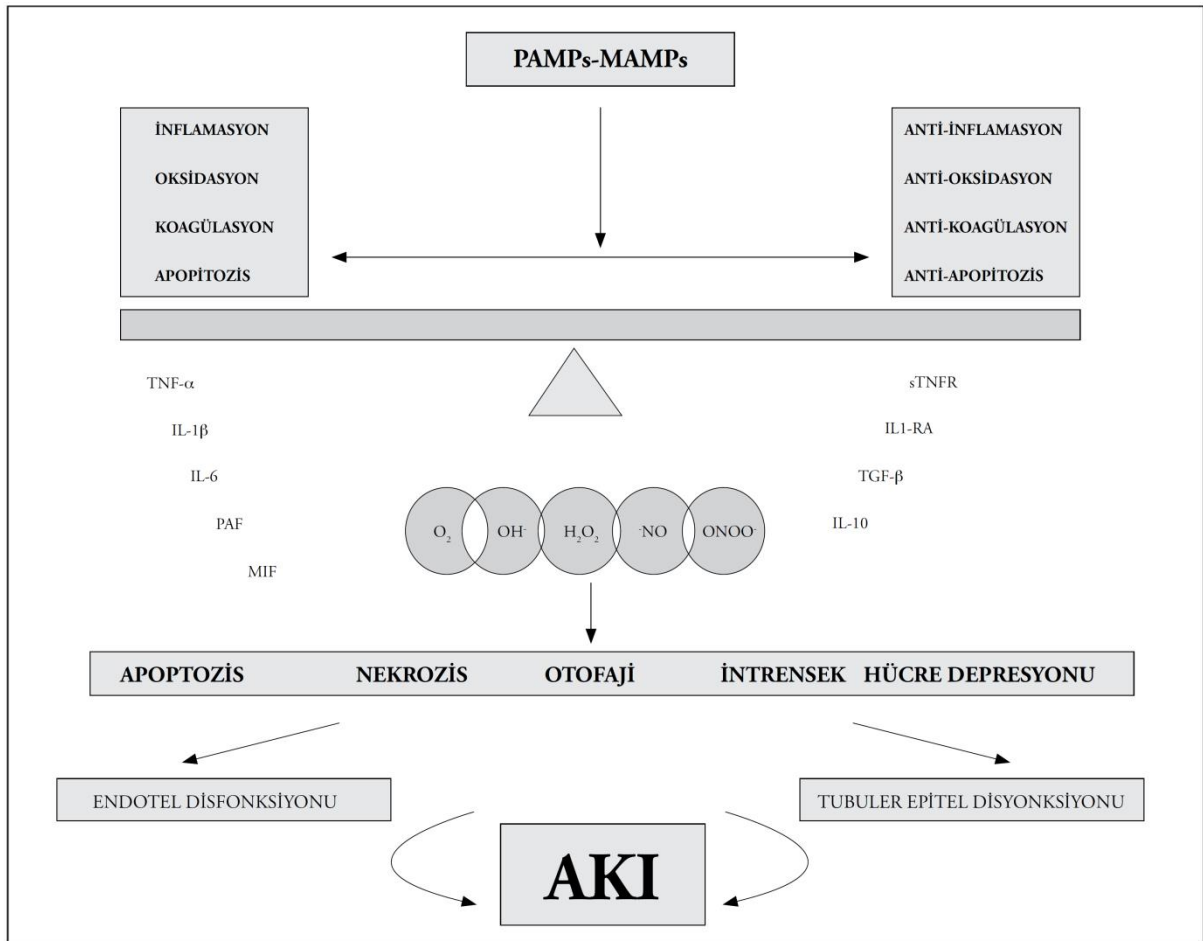
Sepsis ilişkili ABH, sıvı tedavisine rağmen yüksek oranda oligürik seyreder[13]. Bunun sonucunda nozokomiyal enfeksiyonlar ve sepsis riski artar, yara iyileşmesi gecikir, interstisyel ödemin ağırlaştırdığı organ işlev bozukluğu gelişir ve organ fonksiyonlarının normale dönüşü gecikir[78, 86]. Bunun yanında üremik toksinler gibi organik atıkların toksik etkileri oksidatif strese, inflamasyona ve insülin direncine neden olarak sepsisteki yüksek morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur[87]. Diğer taraftan yapılan deneysel çalışmalar üreminin tek başına değil de böbrek yetmezliğinin uzak organ disfonksiyonunda kritik rol oynadığını göstermiştir[88].

2.2.10 Sepsis ilişkili ABH’nın Patogenezi

Sepsis ilişkili ABH’da mortalite hızı çok yüksek olduğu için, tanının hızla konması ve uygun tedavinin başlanması gereklidir. Fakat sepsis ilişkili ABH hakkında çelişkili bilgiler ve genel bir uzlaşa sağlanamaması tanı konulmasını ve tedaviye başlamayı geciktirir[84, 89]. Sepsis sırasında ABH’nın patofizyolojisi kompleks ve multifaktöriyeldir; böbrekteki

hemodinamik değişiklikler, endotel işlev bozukluğu, böbrek parankimine inflamatuvar hücre infiltrasyonu, intraglomerüler tromboz, tübüllerin nekrotik hücreler ve atıklar tarafından tıkanmasını içerir[89]. Sepsis ilişkili immün yanıt pro-ve anti-inflamatuvar mekanizmaların sıralı şekilde aktivasyonunu içerir [90, 91] (Şekil 2).

Şekil 2. Sepsis ve sepsis ilişkili-ABH patofizyolojisinde anahtar patojenik yollar



PAMPs: patojen ilişkili moleküler kalıplar; **MAMPs:** mikrobiyal ilişkili moleküler kalıplar; **TNF:** tümör nekrozis faktör; **IL:** interlökin ; **PAF:** proteaz aktive edici faktör; **MIF:** migrasyon inhibitör faktör; **sTNFR:** çözünür tümör nekrozis faktör reseptörü; **AKI:** akut kidney injury-ABH

Konak ve mikroorganizmanın ilk etkileşiminden sonra, humoral ve hücrel bileşenleri içeren geniş tabanlı immün yanıt oluşur [92]. IL-1, TNF-α, IL-6 gibi çeşitli sitokinlerin salınmasına yol açar; sonrasında süreç sitokin fırtınası, hemodinamik instabilite, organ disfonksiyonu ve septik şoka doğru ilerler[93-95]. Bu pro-inflamatuvar fazı kompanse eden anti-inflamatuvar faz takip eder. Bu immünsuprese durum monositlerdeki sitokin üretiminde

ve antijen sunumunda değişme, lenfosit proliferasyonunda azalma ve apoptozisin artışı ile karakterizedir. Bu iki faz kısa süreliğine iç içe geçebilirler[96]. Çeşitli proinflatuvar sitokinler sepsis gelişimine katkıda bulunurlar, örneğin rekombinant IL-1 ve TNF- α uygulanmasıyla oluşan yanıt, lipopolisakkaridlerle karşılaşınca oluşan veya sepsisteki yanıtı benzerdir[93, 94]. Anti-TNF- α monoklonal antikorlarının yararlı etkileri hayvan sepsis modellerinde görülse de, klinik çalışmalarda ne bunların ne de diğer sitokin antikorlarının yararlı etkileri saptanmamıştır[97, 98]. Yeni yapılan pre-klinik çalışmalarda trombomodülinin ABH'da anti-inflatuvar rolü olduğu, MMP-9 tarafından kök hücre faktörünün salınımının c-Kit aktivasyonu ile antiapoptotik etkilerinin olduğu öne sürülmüştür[98, 99]. Toll-like reseptörler (TLR) kalıp tanıma reseptörlerinin bir çeşididir ve doğuştan gelen immün sistemin ilk basamağında savunma bariyeri olarak rol oynarlar. TLR'nin böbrek hasarında rolü vardır. Patojenlerde, konakta bulunmayan, patojen ya da mikrobiyal ilişkili moleküler kalıplar (Pathogen associated molecular patterns; PAMPs veya "Microbial associated molecular patterns"; MAMPs) olarak adlandırılan bileşenler bulunmaktadır. Enfeksiyon sırasında sadece immün hücreler (monosit/makrofaj serisi) değil endotel hücreleri de patojen ilişkili moleküler kalıpları TLRs aracılığı ile tanırlar. ABH'da TLR-4 anahtar inflamatuvar rol oynar[100]. Sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında sepsis hastalarında monositik TLR-4 ve TLR-2 tanımlanmasında önemli bir artış görülmektedir. Farelerdeki deneysel peritonit modelinde hepatik ve splenik makrofajlarda TLR-4 ve TLR-2 tanımlanmasında önemli bir artış görülmektedir[101]. Bu bulgular sepsiste organ hasarı tedavisinde TLRs modülasyonunun yeni hedef olabileceğini göstermektedir. Sepsis aynı zamanda kompleman kaskadı, koagülasyon sisteminin aktivasyonu, damar yaralanması gibi birçok sistemi etkilemektedir. Sonuç olarak sepsisin bu karmaşık yapısı, kendisini etkileyen birçok sistemden sadece birini tedavide hedef seçen modalitelerin başarısızlığını açıklar.

Sepsis ilişkili ABH patofizyolojisinde en tartışmalı noktalardan biri, böbrek kan akımının nasıl değiştiğidir. Hipodinamik şokta ABH'nın, uzamış hipoperfüzyon ve böbrek iskemisi sonucu oluştuğu düşünülmüştür. Ancak bazı hayvan çalışmalarında, ağır sepsis ve septik şokta böbrek kan akımının ve medüller kan akımının arttığı gösterilmiştir. Bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde ABH tanısı almış sekiz hastaya perkütan olarak termodilüsyon böbrek kan akımı kateteri yerleştirilmiş ve normal böbrek kan akımına rağmen sepsis ilişkili ABH oluşabileceğini gösterilmiştir[102]. Deneysel ABH modelleri üzerine yapılan bir derlemede böbrek kan akımının en önemli belirleyicisinin kalp debisi

olduğu belirtilmiştir. Yüksek kalp debili sepsiste böbrek kan akımı artarken veya korunurken düşük kalp debili sepsiste böbrek kan akımı azalmaktadır. Dişi merinos cinsi koyunlarda E.coli infüzyonuyla oluşturulan deneysel gram-negatif bakteriyemi ve sepsis modelinde böbrek kan akımının arttığı ve damar direncinin azaldığı gösterilmiştir. Bu hiperdinamik sepsis modelinde, glomerül filtrasyon hızı belirgin olarak azalmış, serum kreatinini dört kat artmış ve kreatin klirensi azalmıştır. İyileşme döneminde ise, kalp debisi düşmüş, böbrek damar direnci artmış ve kreatinin klirensi azalmıştır[103]. Daha önce domuzlarda yapılan sepsis modelinde de benzer sonuçlar elde edilmiş, global böbrek kan akımında ve medüller kan akımında artış gözlenmiştir [104]. Bu gözlemler, sepsisin ilk 24- 48 saatinde, böbrek vasküler aktivitesinin glomerül filtrasyon basıncı kaybında önemli olduğunu düşündürmektedir. Sepsis ilişkili ABH hiperemik bir böbrek hasarı olarak düşünülmektedir. Öne sürülen mekanizma böbrek kan akımında belirgin artışa rağmen efferent arteriolün afferent arteriole göre daha fazla dilate olması nedeniyle glomerül içindeki basıncın düşmesidir[105]. Ancak insandaki sepsis ilişkili ABH tablosunda bu mekanizmanın ne kadar geçerli olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır.

2.3 KLİNİK DEĞERLENDİRME

Akut böbrek hasarı ile gelen hastada tanı aşamasında ilk yapılması gereken işlem, iyi bir öykünün alınması ve eksiksiz bir fizik muayenenin yapılmasıdır (Tablo 9). Prerenal ABH'nın önemli klinik bulguları arasında ortostatik hipotansiyon belirtileri, taşikardi, juguler venöz dolgunlukta azalma, deri turgorunda azalma, mukozalarda kuruluk, aksiller terlemede azalma yer almaktadır. Kronik karaciğer, portal hipertansiyon, ileri derecede kalp yetmezliği, sepsis veya efektif arteriyel kan volümünü azaltan diğer durumların saptanabilmesi için klinik incelemeler gereklidir.[106]

Tablo 9 Akut Böbrek Hasarında Hastaya Yaklaşım

Akut mu, Kronik mi?	- Anamnez ve fizik muayene - Daha önceki kreatinin düzeyleri - USG’de küçük böbrek boyutları(diyabet hariç)
Obstrüksiyon ekarte edildi mi?	Komplet Anüri - Mesane palpe ediliyor mu? - Böbrek USG
Hastanın volüm durumu nedir?	- Nabız, JVB/SVB, postural kan basıncı, günlük vücut ağırlığı, sıvı dengesi - Üre/kreatinin oranında orantısız artış - İdrar sodyum konsantrasyonu (diüretik Kullanmıyorsa)
Renal parankim hasarı var mı?	Anamnez ve Fizik Muayene - İdrar dipstick ve mikroskopisi
Majör damar oklüzyonu var mı?	- Aterosklerotik damar hastalığı - Renal asimetri - Yan ağrısı - Makroskopik hematüri - Komplet anüri

İntrensek ABH’nın önemli bir kısmı, septik veya hipovolemik şok ya da major bir cerrahi girişim sonrası böbrekte şiddetli bir hipoperfüzyon sonucu gelişmektedir. Hemodinamik tablonun düzeltilmesinden sonra da ABH devam ediyorsa iskemik ABH olma olasılığı artmaktadır. Nefrotoksik ABH tanısında, hastanın kullandığı ilaçlar, radyokontrast ajanlar, endojen toksinler (hemogloblin ,myogloblin, ürik asit, myelom proteini, serum kalsiyum artışı) araştırılmalıdır.

Postrenal azotemide mesane, böbrek kapsülü ve toplayıcı sistemin gerilmesinden dolayı suprapubik ve yan ağrısı görülebilir. Kasıklara yansıyan kolik tarzında yan ağrısı akut üreter obstrüksiyonunu düşündürür. Tanı radyolojik incelemeler ve obstrüksiyon tedavi edildikten sonra böbrek fonksiyonlarında hızlı düzelme ile konur[107].

Kronik böbrek yetmezliğini akla getiren bulgular arasında anemi, nöropati, renal osteodistrofinin radyolojik bulguları, küçük skarlı böbrekler yer almaktadır. Aneminin ABH’da da görülebileceği, amiloidoz, polikistik böbrek, diyabetik nefropatide böbrek boyutlarının normal veya artmış olabileceği de akılda tutulmalıdır.

2.3.1 Akut Böbrek Hasarında Laboratuvar İncelemeler

ABH’nın etiyolojik tanısı mutlaka yapılmalıdır(Tablo 10) [106]. Pre-renal ve postrenal faktörler hemen belirlenmeli ve düzeltilmelidir. Üriner enfeksiyonlar hızla teşhis edilmeli ve tedaviye başlanmalıdır. İlaç tedavisi gözden geçirilmeli, varsa nefrotoksik ajan kullanımı

tespit edilmelidir. Yerleşmiş ABH tedavisinin ana prensibi nedenin tedavisi mümkün olana kadar fizyolojik hemostazın korunmasıdır. Dolaşımsal veya solunumsal problemler düzeltilmeli ve oluşabilecek renal iskemi önlenmelidir. Sıvı elektrolit dengesinin korunmasına özen gösterilmeli, metabolik asidoz, hiperkalemi, pulmoner ödem gibi akut komplikasyonların ortaya çıkması önlenmelidir. Diüretik kullanımının uygunluğu gözden geçirilmeli, gerekiyorsa renal replasman tedavilerinden diyaliz veya hemofiltrasyon uygulamaya başlanmalıdır[23, 64, 108, 109].

Tablo 10 Akut Böbrek Hasarında Laboratuvar İncelemeler

İdrar Analizi Dipstik (Kan ve protein) Mikroskopi(Hücre, Kristal)	Renal inflamatuvar süreç Glomerülonefrit
Biyokimya Üre, kreatinin, elektrolit Kan gazı analizi, serum bikarbonat Kreatinin kinaz, miyoglobinüri C reaktif protein Serum immunoglobülinleri, Serum protein elektroforezi	ABH'da metabolik sorunlar hiperfosfatemi, hiperkalemi, hipokalsemi, metabolik asidoz Rabdomiyolizde yüksek kreatinin kinaz Enfeksiyon ve enflamasyonda nonspesifik Myelomada monoklonal band ve Bence Jones proteinürisi
Hematoloji Tam kan sayımı, periferik yayma Koagülasyon incelemeleri	Akut interstisyel nefrit, Kolesterol embolisi ve vaskülitlerde eozinofili Trombotik mikroanjiopatide trombositopeni ve Eritrosit fragmantasyonu Sepsiste dissemine intravasküler koagülasyon
İmmünoloji ANA(Anti nükleer antikor) Anti -çift sarmal DNA Antikorları Antinötrofil toplazmik antikor (ANCA) Antiproteinaz 3(PR3) antikorları Antimyeloperoksidaz(MPO) antikorlar Kompleman Konsantrasyonları Antiglomerüler bazal membran antikorları Antistreptolizin O ve Anti –DNase B	Otoimmün hastalıklarda ANA (+),SLE'ye özgül anti-dsDNA antikorları,Sistemik vaskülitde: c-ANCA,Wegener Granülamatozis'de PR3Ab Mikroskopik polianjiitide p-ANCA ve anti-MPO Antikorları SLE,Akut postenfeksiyöz GN ve Kriyoglobunemide düşük Goodpasture hastalığı Streptokok enfeksiyonu sonrası
Viroloji HBV, HCV, HIV	Dializ hastalarında artmış risk
Radyoloji Renal USG	Böbrek boyutları, simetri

Serum kreatinin konsantrasyonu:

Akut böbrek hasarı olan hastalarda böbrek fonksiyonu, serum kreatinin konsantrasyonundaki günlük değişimlerle izlenir.

Serum BUN/kreatin Oranı:

Plazma BUN/kreatinin oranı normal bireylerde ve ABH'da 10-15/1 dir. Prerenal ABH'da ürenin pasif reabsorbsiyonunun artışıdan dolayı oran 20/1 in üzerine çıkabilir. Yüksek oran sıklıkla prerenal ABH'yı düşündürür. Bununla birlikte BUN; gastrointestinal kanama, doku yıkımı, yüksek katabolik durum (sepsis) gibi üre üretiminin arttığı ve kortikosteroid, tetrasiklin kullanımı gibi protein üretimin azaldığı durumlarda güvenilir değildir. Plazma BUN/ kreatinin oranının >20/1 olduğu kronik hastalıklı veya yaşlı hastalarda, kas kütlesi kaybından dolayı GFH'da değişiklik olmadan da kreatinin üretimi düşer.

Tam idrar tahlili:

İdrar tahlili, ucuz ve ABH tanısında yapılması zorunlu bir tetkiktir. ABH'nın ayırıcı tanısı için önemlidir. Test çubukları (dipstick) şeklinde veya mikroskopik ve kimyasal yöntemler uygulanarak değerlendirme yapılarak, çok kısa sürede test sonuçları elde edilir. İdrar tahlili pH, glikoz, kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve protein analizlerini içermelidir.

İdrar sedimenti:

Akut böbrek hasarının ayırıcı tanısında kullanılan en sık ve en eski yöntemdir. Taze santrifüje edilmiş idrar sedimenti hücre veya kristal varlığı açısından incelenir(Tablo 11).

Tablo 11 ABH nedenleri ve idrar sediment bulguları

ABH nedeni	Dansite	Proteinüri	Hematüri	Mikroskopi
Prerenal ABH	> 1015	-	-	normal
Postrenal ABH	1010	-		piyüri
Renal ABH				
AGN	> 1020	+++	+++	dismorfik eritrositler, eritrosit silendirleri
AİN	1010	++	+	piyüri, eozinofili, lökosit silendirleri
ATN	1010	-	-	tübüler epitel hücreleri, pigmentli geniş granüler silendirler

AGN:akut glomerulonefrit, **AİN:**akut interstisyel nefrit, **ATN:**akut tübüler nekroz

İdrar osmolalitesi:

ABH'da idrar osmolalitesi genellikle 450 mOsm/kg, çoğu olguda da 350 mOsm/kg altındadır. 500 mOsm/kg üstünde olan idrar osmolalitesi daha çok prerenal ABH'yı düşündürür çünkü bu durum, hem ADH (anti-diüretik hormon) salgılamasına neden olan hipovolemik uyarıyı, hem de normal tübüler fonksiyonun devam ettiğini gösterir.

İdrar proteini:

İskemik/nefrotoksik ABH'da, tipik olarak günde <1 gr idrar protein atımı, sık karşılaşılan bir bulgudur. Tübüler proteinüri, hem hasarlanmış proksimal tübül hücrelerinde normal süzülen proteinin geri emilim başarısızlığını, hem de hücre atıklarının atımını ifade eder. >1gr proteinüri, glomerüler ultrafiltrasyon bariyerinde hasar ya da myelom hafif zincir gibi paraproteinlerin atılımını düşündürür.

İdrar sodyum konsantrasyonu:

Böbrek Na'ı korumaya çalıştığı için prerenal ABH'da idrar Na konsantrasyonu düşük olma eğilimdedir (<20mmol). İntrarenal ABH'da tübüler hasara bağlı Na geri emilimi bozulabileceğinden, idrar Na konsantrasyonu yüksek olabilir.

Fraksiyone sodyum atılımı:

Böbreğin Na tutma yeteneğini ve süzülerek idrara geçen Na yüzdesini gösterir. Prerenal azotemi ile oligürili akut tübüler nekrozun ayırıcı tanısında en iyi testtir.

Sodyumun fraksiyonel atılımı :

$$[(\text{idrarNa} \times \text{plazmakreatinin}) / (\text{plazmaNa} \times \text{idrarkreatinin})] < \%1;$$

Diüretik kullanımı, bikarbonatüri, tuz kaybıyla komplike kronik böbrek yetmezliğin öncesi, adrenal yetmezlik durumlarında >%1 olabilir.

Serum ve idrar kreatinin konsantrasyonu:

İdrar-serum kreatinin konsantrasyonu (İCr/SCr) tübüler su geri emilimini tahmin etmek için bir yoldur. Genellikle İCr/SCr <20'dir[110].

Görüntüleme yöntemleri:

Akut böbrek hasarı olan hastaların çoğunda, USG, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri, obstrüktif üropatinin ekarte edilmesi bakımından anlamlıdır. USG, BT ve MR görüntüleme yöntemleri ile böbrek boyutları ve korteks kalınlığının ölçülmesi, akut ve kronik böbrek hasarının ayırıcı tanısında yol göstericidir. Nefrolitiazis düşünülen durumlarda direk üriner sistem grafisi ilk seçenek görüntüleme yöntemidir. Renal arter veya venlerde obstrüksiyon düşünülen olgularda

doppler USG çekilmesi tanı ve maliyet açısından faydalı olmakla birlikte, altın standart anjiyografidir[111] (Tablo 12).

Tablo 12 Üriner sistem USG bulguları

Bulgu	Olası Tanı
Normal boyut, eko artışı	Akut glomerülonefrit, akut tübüler nekroz
Normal boyut, normal eko	Prerenal azotemi, renal arter oklüzyonu
Pelvikalisiyel dilatasyon	Obstrüktif nefropati
Küçük böbrekler (< 10 cm)	Kronik intrensek renal hastalık
Büyük böbrekler	Renal ven trombozu, amiloidoz, malignite

Renal biyopsi:

Glomerülonefrit, vaskülit, HÜS, TTP ve alerjik intertisyel nefrit gibi intrensek ABH düşünülen ve nedeni açıklanamayan böbrek hasarında uygulanır.

2.3.2 ABH Erken Tanısında Biyobelirteçler

Hastalar ABH'nın ileri evrelerine kadar genellikle asemptomatik seyrederler. Hastalığın geleneksel tanı yöntemleriyle erken teşhis edilememesi tedavi başarısızlığında önemli nedenlerinden biridir[112]. Deneysel hayvan çalışmalarında atriyal natriüretik peptid ABH tedavisinde etkili olmasına karşın, klinik çalışmalarda herhangi bir yararlı etkisi gösterilememiştir. Klinik çalışmalarda araştırmacıların tüm çabalarına rağmen, ABH'nın erken teşhis edilememesinin sonuca etkili olduğu düşünülmektedir[113]. Böbrek yetmezliğini değerlendirmek için kullanılan kreatinin hastanın yaşına, cinsiyetine, kas kitlesine göre değişmektedir. Ayrıca böbrek fonksiyonlarda yaklaşık %50 azalma olmadan kreatinin yükselmeyebilir. Bu nedenle ABH'nın daha erken dönemde tanınmasını sağlayacak testler üzerinde çalışılmıştır. Bunlar arasında en fazla gelecek vadedenler, serumda nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve sistatin-C (Cys-C) idi. İdrarda ölçülenler hasar görmüş tübüler hücrelerden salınan enzimlerdir. Bunlar, özellikle böbrekten sentezlenen ve ABH ile ilişkili protein, sisteinden zengin protein 61, böbrek hasar molekülü-1 (kidney injury molekül- 1; KIM-1), karaciğer yağ asidi bağlayan protein (liver fatty acid binding protein; L-FABP), sitokinler ve kemokinler (Gro- α , IL-18), böbrek tübüler yapısal ve fonksiyonel proteinleridir

(F-actin, Na⁺/H⁺ değişim isoform 3). Serum ve idrarda ölçülen bu belirteçleri kullanarak böbrek hasarının sebebi, süresi, ciddiyeti ve tedaviye yanıt tahmin edilebilir.

Akut böbrek hasarı tanısında en önemli faktörlerden biri böbreğin filtrasyon kapasitesi düşmeden önce, böbrekte meydana gelen hasarın saptanabilmesidir. Bu amaçla *erken yetmezlik belirteçleri* adı verilen biyobelirteçler kullanılmaktadır.

Önerilen belirteçler arasında plazmada bulunanlar; nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve sistatin C, idrarda bulunanlar; NGAL, KIM-1(Böbrek Hasar Molekülü-1), IL-18 (İnterlökin), α1-mikroglobulin, Fetuin-A, Gro- α, ve meprin sayılabilir. Özellikle böbrek hasar molekül-3 ve NGAL seviyeleri böbrek hasarının oluşumundan 2 saat sonra, IL-18 seviyesi ise 12 saat sonra idrarda yükselir ve ABH'nın erken tespit edilmesini sağlar[111]. Bu belirteçlerle ilgili çalışmalar devam etmekte ve yeni belirteçler ABH tanısı için gelecek vaat etmektedir.

Nötrofil jelatinaz ilişkili Lipokalin (NGAL) nötrofillerde ve proksimal kıvrımlı tübülü de içeren epitel hücrelerinde sentezlenen bir proteindir. NGAL, ABH gelişiminden sonraki 2 saat gibi kısa süre içinde hem serumda hem de idrarda saptandığı için böbreğin troponini olarak adlandırılmaktadır. Kardiyopulmoner bypass, kontrast nefropati veya sepsis ilişkili ABH'da serum kreatinini 24-48 saat içinde yükselmeye başlarken, serum ve idrarda NGAL düzeyleri 2 saat içinde yükselmeye başlar[114, 115].

Sistatin-C, 13-kD büyüklüğünde bir proteindir. Serum sistatin C, çekirdekli tüm hücrelerde sentez edilip sabit bir hızla kana karışan, nonglikolize bir proteindir. Proksimal tübülde tamamen reabsorbe olur ve katabolize edilir, sekrete edilmez, serum ve idrarda ölçülür. Serum kreatininin seviyesinde meydana gelen değişikliklerin monitarizasyonu ile karşılaştırıldığında, ABH gelişim riskini 1-2 gün daha önceden belirlemektedir[15, 116]. Serum konsantrasyonu yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi, hidrasyon durumundan etkilenmez. Ancak sistatin-C düzeyi tiroid disfonksiyonu, maligniteler, inflamasyon, steroid tedavisinden etkilenmektedir[117]. Yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir çalışmada, RIFLE sınıflamasına göre risk grubunda olanlarda serum sistatin-C düzeyi ABH'yı serum kreatinin düzeyine göre 1,5 gün önce tespit etmiştir[118]. Glomerül filtrasyon hızını, 24 saatlik kreatinin klirensine göre değerlendiren çalışmada, serum sistatin düzeylerinin kreatinin klirensi ile korele olduğu saptanmıştır[119].

Böbrek hasar molekülü-1(KIM-1) tübüler kaynaklı bir transmembran proteindir. Hayvan deneylerinde iskemik veya toksik ABH'ya cevap olarak KIM-1 mRNA'nın hasar ve yeniden yapılanmanın görüldüğü proksimal tübül epitel hücrelerinde belirgin arttığı

gösterilmiştir[120]. ABH tanısı ve prognozunda KIM-1'in klinik kullanılabilirliği değerlendirildiğinde, kalp ameliyatlarından 2 saat sonra ABH gelişenlerde gelişmeyenlere oranla KIM-1 düzeylerinde anlamlı derecede artış görülmüştür. Kalp cerrahisinden sonraki 24 saat içinde ABH'nın öngörülmesinde KIM-1 duyarlılığı %92-100 arasında bulunmuştur[121].

Proinflamatuvar bir sitokin olan interlökin-18 (IL-18) inflamasyon ve iskemik doku hasarının bir belirtecidir. Deneysel çalışmalarda caspase-1 aracılı IL-18 aktivasyonunun ABH'nın oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir[120]. ABH'yı takiben proksimal tübülde salınımı artar ve idrarda tespit edilir. İdrar IL-18 düzeylerinin kalp cerrahisi sonrası 4-6 saatte arttığı ve 12 saatte zirve yaptığı gösterilmiştir[122]. İdrarda IL-18 düzeylerinin iskemik ABH için daha özgül olduğu ve kronik böbrek hasarı, idrar yolu enfeksiyonu veya nefrotoksik hasardan etkilenmediği düşünülmektedir[123].

L-FABP serbest yağ asitlerini hücre içi taşıyıcısı olan küçük sitoplazmik bir proteindir. Böbrekte proksimal tübülde sentezlenir. Deneysel hayvan çalışmalarında idrar L-FABP düzeyinin tübülointerstisyel hasarın derecesini yansıttığı saptanmıştır[124]. Koroner by-pass ameliyatı geçiren pediyatrik hastalarda girişim sonrası 4. saatteki düzeyleri ABH'nın risk belirleyicisi olarak değerlendirilmiştir[125].

Buradaki asıl sorun erken dönemde bize neyin ABH'yı düşündürerek biyobelirteç testlerine yönlendireceğidir. Bir grup araştırmacı kritik hastalarda bu ikilemi aşmak için böbrek anjina sendromunu önermektedirler ve ayrıca biyobelirteçlerin böbrek anjina sendromu ile birlikte ABH tanısının konulmasındaki duyarlılık ve özgüllüğünü artıracığını öne sürmektedirler. Araştırmacılar koroner arter hastalığı gibi ABH için de risk faktörleri olduğunu; bunların sırasıyla: >65 yaş, diyabet, karaciğer yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, kardiyopulmoner bypass olduğunu belirtmişlerdir. ABH için risk faktörü olan hastalarda klinisyenlerin böbrek anjinası için dikkatli olmaları gerektiği vurgulanmıştır. Oligüri, serum kreatinin değerinde küçük artışlar ve aşırı sıvı yüklenmesini böbrek anjina bulguları olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgulardan birinin varlığında ABH için araştırma yapılması önerilmiştir[81].

2.3.3 İnflamasyon Göstergesi Olarak Nötrofil/Lenfosit Oranı

İnflamasyonun en temel hücrelerinden beyaz küre sayısı ve onun alt tipleri birçok hastalıkta istenmeyen olaylardan sorumlu tutulmakta ve inflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılmaktadır[126]. Nötrofil artışının yanı sıra akut strese bağlı görülen lenfopeni

de immün sistemdeki akut değişiklikleri yansıtan bir durumdur. Lenfopeninin stres ile ilişkili kortizol salınımına bağlı olduğu ve akut koroner sendrom sonrası erken bulgulardan biri olduğu da önceki çalışmalarda gösterilmiştir[127]. Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır[128, 129]. Son yıllarda, hem inflamasyondaki akut durumu yansıtan nötrofil y ksekliliğini hem de akut fizyolojik stres sonrası oluşan lenfopeniyi yansıtan bir endeks kullanılmaya başlanmıştır. Nötrofil ve lenfositin oranı ile elde edilen bu endeks çalışmalarda diğer inflamatuvar belirteçler ile birlikte kullanılmış ve inflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir[130]. Hemogram basit, non-invaziv , ucuz ve sık uygulanan bir test olduğundan, hemogramdan hızlıca saptanabilen bir endeks olan NLO ilerleyen dönemde özellikle prognostik gösterge olarak daha sık kullanılmaya adaydır.

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve nötrofil lenfosit stres faktörü adı verilmiştir[131].

Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olarak nötrofil/lenfosit oranının(NLO) koroner arterlerdeki aterosklerozun ilerleyişi ile ilişkili olduğu ve akut miyokart enfarktüsünde hastane içi istenmeyen olayların ve primer perkütan girişim sonrası başarısız reperfüzyonun CRP ile birlikte bağımsız birer öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir[132, 133]. ST yükselmeli miyokart enfarktüslü hastaların 4 yıl süre ile izlenmesinde de nötrofil/lenfosit oranının uzun dönemde istenmeyen kardiyovasküler olay riskinde %23'l k bir artışa neden olduğu bildirilmiştir[134]. Sadece aterosklerotik kalp hastalığında değil damarsal anevrizmalar ve koroner ektazisi ile birlikte olan koroner arter hastalığında da inflamasyon araştırılmıştır. Bu konuda yapılan bir çalışmada tıkayıcı koroner arter hastalığı, izole koroner arter ektazisi ve normal koroner arterlere sahip çalışma popülasyonunu üç gruba ayırarak CRP düzeylerinin tıkayıcı koroner arter hastalığı ve koroner ektazisi ile ilişkisini araştırılmış ve CRP düzeylerinin koroner ektazili hastalarda tıkayıcı koroner arter hastalığı olan hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu  alışma ile koroner arter ektazili olgularda da inflamasyonun önemli rolünün olduğu tespit edilmiştir[135].

 nflamatuvar romatizmal hastalıklardan Ailesel Akdeniz Ateşi(AAA) ile NLO ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada NLO düzeylerinin AAA hastalığında inflamasyon ve sistemik

amiloidoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır[136]. Behçet Hastalığı tanısı olan, aktif ve aktif olmayan hastalığı olan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastalığı aktif olan hastaların NLO değerleri hastalığı aktif olmayanlarınkinden belirgin olarak yüksek tespit edilmiştir[137]. Bir başka çalışmada NLO kestirim noktası 4.68 alındığında, normal popülasyon ile akut apandisitli hastaların NLO değerleri ile belirgin olarak birbirinden ayrılabilirdiği gösterilmiştir[138].

NLO değeri akciğer kanserli, kolorektal kanserli ve hepatoma için karaciğer nakli uygulanmış hastalarda araştırılmış ve kansere özgül ve toplam yaşam süreleriyle orantılı bulunmuştur[139]. Artmış preoperatif NLO değerleri kolon, akciğer ve karaciğer kanserlerinde inflamatuvar durum, kanser evresi ve prognoz ile ilişkili saptanmıştır[140-142]. Ayrıca artmış nötrofil sayısı ve/veya azalmış lenfosit sayısı lenfokin ile aktive olan doğal öldürücü hücrelerin indüksiyonunu baskılayarak metastaz olasılığını da arttırdığı öne sürülmektedir[143].

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında kandaki inflamatuvar belirteçlerin ve markerların yüksek olduğu bilinmektedir[144]. Yapılan çalışmalarda SDBY hastalarının kanlarında yüksek saptanan IL-6, hsCRP gibi inflamasyon belirteçlerinin NLO ile korele olduğu saptanmıştır[145].

Yine artmış oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili bir hastalık olan non-alkolik steatohepatit ile ilgili bir çalışmada ciddi histolojik hastalığı ve fibrozisi olan komplike olmuş steatohepatit hasta grubundaki NLO değerleri, histolojik olarak komplike olmamış, basit steatozlu hastalara göre belirgin olarak yüksek bulunmuş böylece ciddi hastalığı öngörmede non-invaziv bir parametre olabileceği belirtilmiştir[146].

BÖLÜM II

3. MATERYAL METOD

3.1 Çalışma tasarımı ve hastalar

Bu çalışma; Ocak 2012 - Haziran 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı yoğun bakım birimine ABH tanısı ile yatırılan hastaların (N=295) dosyaları retrospektif incelenerek yapıldı. Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan 26.08.2014 tarihli etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. On sekiz yaş ve üstü olgular içinde, başvuru sırasında ve ilk 48 saat içinde yapılan laboratuvar değerlendirmesine göre, ABH ya da kronik böbrek hastalığı zemininde gelişen ABH saptanan olgular çalışmaya alındı. Hastaların adı, soyadı, protokol numaraları, cinsiyeti, tanı anındaki yaşları, ABH nedenleri, tanı anındaki arteriyel kan basınçları, kalp hızları, komorbid durumları, diyaliz ve inotrop ihtiyaçları, diyaliz endikasyonları, idrar çıkış miktarları, fraksiyone sodyum atılımı hesapları, AKIN sınıflamaları, bazal kreatinin değerleri, böbrek boyutları, GFH değerleri, yatış süreleri ile laboratuvar verileri; üre, kreatinin, ürik asit, elektrolit, albümin, globülin, kan sayımı, CRP verileri ile sonlanım verileri her bir hasta için hazırlanan, olgu formuna kaydedildi. Hastaların başvuru anında, uygulandı ise hemodiyalize (HD) başlangıç anında ve sonlanım (ölüm veya taburculuk) anındaki laboratuvar değerleri kaydedildi.

Dışlama Kriterleri:

- | | | |
|-----|---|--------|
| 1. | Hematolojik veya solid organ malignitesi | (N=38) |
| 2. | Transplantasyon hikayesi | (N=1) |
| 3. | Devam eden gebelik | (N=1) |
| 4. | Evre 4-5 kronik böbrek hastalığı | (N=28) |
| 5. | Primer glomerüler hastalık | (N=7) |
| 6. | Böbrek tutuluşu yapabilecek sistemik bağ doku hastalığı | (N=3) |
| 8. | Karaciğer hastalığı | (N=4) |
| 10. | Hospitalizasyonun ilk günü eksitus | (N=12) |

Erkeklerde <1.2, kadınlarda <0.9 kreatinin değeri normal olarak değerlendirildi. Bazal kreatinin değerleri, bilinmeyen hastalar için Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) tarafından önerilen ve AKIN grubu tarafından da kabul edilen Renal Hastalıkta Diyet Modifikasyonu

Çalışmasının (Modification of Diet in Renal Disease Study- MDRD) denklemi kullanılarak tahmin edildi[147]. Buna göre bazal eGFH, 1.73 m² başına 75 ml/dk olarak kabul eden bir denklem yardımıyla tahmin edilmektedir. Bu denkleme göre tahmini glomerüler filtrasyon oranı formülü:

$$75 \text{ (ml/dk/1.73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{serum kreatinin [S}_{cr}\text{]}) - 1.154 \times (\text{yaş}) - 0.203 \times (0.742 \text{ kadın ise}) \times (1.210 \text{ zenci ise}) = \exp(5.228 - 1.154 \times \ln[\text{S}_{cr}]) - 0.203 \times \ln(\text{yaş}) - (0.299 \text{ kadın ise}) + (0.192 \text{ zenci ise}) \text{ [148].}$$

Tablo 13’de yaş, cinsiyet ve ırk kategorileri için geriye dönük hesaplamalarla elde edilmiş çeşitli tahmini SCr aralıkları gösterilmektedir[148].

Tablo 13 Tahmini SCr değerleri

Yaş (yıl)	Erkekler* mg/dl	Kadınlar* mg/dl
20-25	1.3	1.0
25-29	1.2	1.0
30-39	1.2	0.9
40-54	1.1	0.9
55-65	1.1	0.8
>65	1.0	0.8

*Değerler siyahi olmayan kadınlar ve erkekler içindir.

Kırk sekiz saat içinde serum kreatinin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/dL artış olması ,son 7 gün içinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde başlangıca göre $\geq 1,5$ kat artış olması veya idrar çıkışı 6 saattir $< 0,5$ mL/kg olan hastalar ABH olarak kabul edildi[21].

Böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın derecelendirilmesi Mart 2012’de yayınlanan The Kidney Disease/Improving Global Outcomes- Böbrek Hastalığı/Küresel Sonuçları İyileştirme” (KDIGO) rehberindeki ABH evrelemesine göre belirlendi. Buna göre; serum

kreatinin düzeyi bazal değerden 1,5-1,9 kat ya da $\geq 0,3$ mg/dL artan veya idrar çıkışı 6-12 saattir $< 0,5$ mL/kg/saat olan hastalar evre 1 ABH; serum kreatinin düzeyi bazale göre 2.0-2.9 kat artan veya idrar çıkışı ≥ 12 saat boyunca < 0.5 ml/kg/saat olan hastalar evre 2 ABH ve serum kreatininini bazale göre 3 kat artan veya ≥ 4.0 mg/dl değerinde olan veya başlangıçta renal replasman tedavisi(hemodiyaliz) uygulanan ya da idrar miktarı 24 saat boyunca < 0.3 ml/kg/saat olan veya ≥ 12 saat boyunca anürik olan hastalar evre 3 ABH olarak kabul edildi[36].

Sepsis tanısı 2012de yayınlanan Uluslararası Ciddi Sepsis ve Septik Şok Tedavi Klavuzu'nda(Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012) belirtilen daha önce bahsedilen tanı kriterlerine göre belirlendi [70].

3.2 Hesaplamalar

Hastaların eGFH değerleri “Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD) formülü: $GFH = 170 \times [Scr]^{-0.999} \times [yas]^{-0.176} \times (\text{kadın hasta ise } 0.762) \times (\text{zenci hasta ise } 1.180) \times [BUN]^{-0.170} \times [Albumin]^{0.318}$ ile hesaplandı.

Δ NLO: sonlanım NLO – başvuru NLO

3.3 İstatiksel analiz yöntemleri

İstatistiksel analizi için SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chichago, IL, USA) programı kullanıldı. Nitelik değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığı ki kare testi ile araştırıldı. İki grup arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımlarının karşılanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile, karşılanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayım-sayı, yüzde (%) olarak özetlenirken devamlı değişkenler de ortalama, ortanca, standart sapma, çeyrekler arası aralık, minimum, maksimum olarak özetlenmiştir. Bağımsız parametrelerin diyaliz ve mortalite üzerindeki etkilerini değerlendirmek için Cox orantılı-hazard regresyon modeli ve çok değişkenli regresyon analizi kullanılmıştır. Sonlanım NLO değeri ve NLO oranlarındaki değişiklikler için cut-off değerleri ROC analizi ile değerlendirilmiştir.

BÖLÜM III

4. BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler

Çalışmamıza Ocak 2012 -Haziran 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi gören, ABH tanılı ve verilerine retrospektif olarak ulaşılabilen 201 olgu dahil edildi. Tüm Kohort hastaları (n= 201) ABH nedenlerine göre; sepsis zemininde ABH gelişen hastalar, Grup A (n= 112) ve sepsis dışı etiyolojilerle ABH gelişenler, Grup B (n= 89) olarak sınıflandırıldı. Grup A , Grup B ve tüm Kohort hastaları demografik özellikleri, başvuru anındaki sistolik ve diyastolik kan basınçları, ABH tanısı ile hesaplanan ilk MDRD değerleri, ABH tanısı aldıkları andaki ABH evreleri, laboratuvar değerleri ve tüm bu verilerin sonlanım noktası olarak kabul edilen mortalite ve taburculuk üzerine etkileri her grupta ve gruplar arasında karşılaştırılarak değerlendirildi.

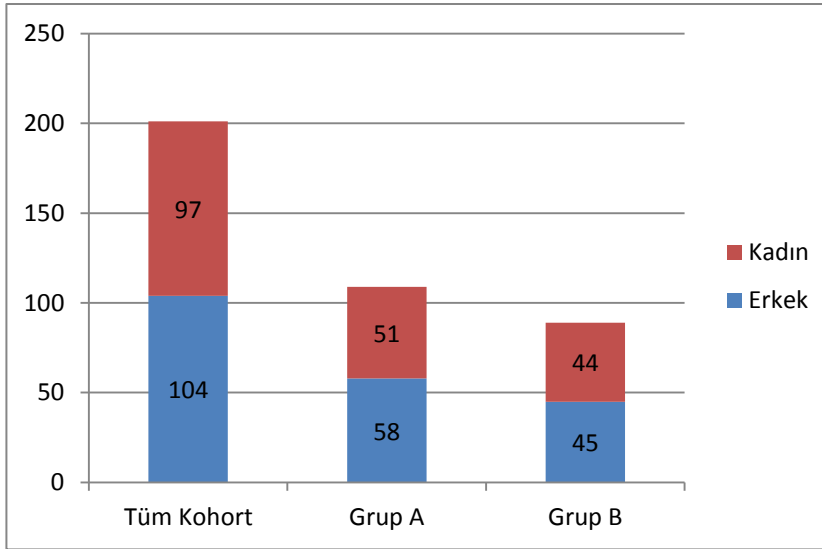
Yoğun bakım biriminde takipleri sonucu tüm hastaların %26,9'unda sonlanım noktası olan ölüm gerçekleşti. Grup A' daki hastaların %36,6' sı (n=42) excitus olurken Grup B' de bu oran %14,6 (n= 13) saptandı. Gruplar arasında sonlanım noktası bakımından, mortalite Grup A'da istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı ($p= 0.002$).

ABH etiyolojileri; sepsis %54.2 (n=109) , KKY %14.9 (n=30) , ilaç %13.9 (n=28) , diğer nedenler %17.2 (n=34) (postobstrüktif olaylar, rabdomyoliz, serebrovasküler olay, gastrointestinal sistem kanaması, dehidratasyon vs.) şeklinde idi. Tüm nedenler içinde sepsisin en sık görülen ABH nedeni olduğu belirlendi (Tablo 14).

Tablo 14 ABH etiyolojisi

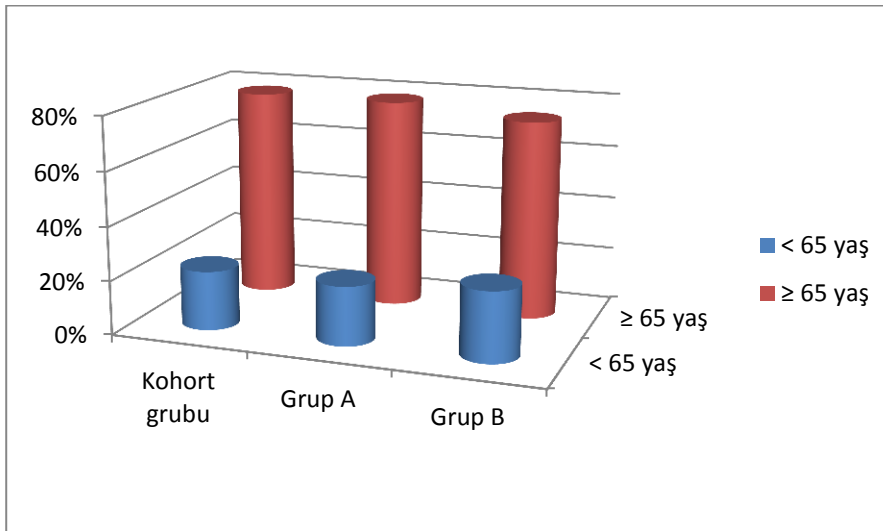
ABH Etiyolojisi	n =201	%
Sepsis	109	54.2
KKY	30	14.8
İlaç	28	13.9
Diğer	34	17.1

ABH tanısı ile yatırılan tüm hastaların % 51,7'si (n=104) erkek , % 48.3'ü (n=97) kadın olup cinsiyet dağılımının gruplar arasında benzer olduğu belirlendi ($p=0.5$) (Şekil 3) .



Şekil 3 Cinsiyet dağılımı

Tüm Kohort hastalarında yaş ortalaması 72.5 ± 14.80 (19-96) saptandı. Hastalar ağırlıklı olarak 65 yaş üstü olup, %21.92'u (n=44) 65 yaş altındaydı. Grup A' da yaş ortalaması $73.5 (\pm 13.6)$ iken, 65 yaş ve üstü hastalar %78 (n=87) oranında idi . Grup B' de ise yaş ortalaması $71.2 (\pm 16.0)$, ≥ 65 yaş hasta oranı %74.2 (n= 66) idi (Şekil 4) . Hastaların yaş dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.7$) .



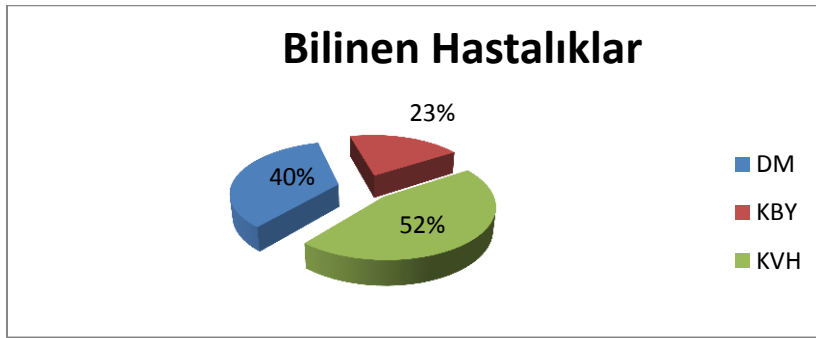
Şekil 4: Yaş dağılımları

Tüm Kohort grubunda bilinen hastalık öyküsü dağılımı sırasıyla; %40.3 DM , % 52,1 kardiovasküler hastalık (KVH) , %22,9 evre 1,2 veya 3 kronik böbrek hastalığı (KBH) şeklinde idi. Diyabet öyküsü olan hastaların %19.7' si insülin tedavisi almaktaydı. KVH öyküsü olan

hastaların %55.2'sinde (n= 56) hipertansiyon, %20.1'inde (n= 20) konjestif kalp yetmezliği, % 16,5'inde (n= 17) koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu (Şekil 5). Kalan 10 hastada (%8,2) ise birden fazla KVH öyküsü bulunmaktaydı. Grup A ve B yandaş hastalıklar açısından karşılaştırıldığında DM ve KVH'ların dağılımı benzer iken, KBH'nın Grup A' da anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ($p=0.01$) (Tablo 15).

Tablo 15 Grup A ve B'de bilinen hastalık öyküsü dağılımı

Özellik	Sepsis(n=112)	Sepsis dışı (n=89)	p
DM	%43.6(n=48)	%37.5(n=33)	0.38
KBH	%29.7(n=33)	%14.8(n=13)	0.01
KVH	%54.3(n=31)	%54.8(n=43)	0.9



Şekil 5 Tüm Kohort hastalarında bilinen hastalıklar

Başvuru anında Kohort hastalarının sistolik kan basıncı (SKB) ortalaması 116 ± 32 mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB) ortalaması 66 ± 17 mmHg idi. Grup A' da SKB ortalaması $120,5 \pm 15,8$ mmHg, DKB ortalaması $64,6 \pm 7,7$ mmHg iken Grup B'de ise sırasıyla $138,8 \pm 21,1$ mmHg ve $73,4 \pm 12,0$ mmHg olup, başvuru anında hem SKB hem de DKB ortalaması sepsis grubunda anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.001$, $p=0,032$) (Tablo 16) .

Başvuruda inotrop desteği sağlanan hastalar incelendiğinde tüm Kohort hastalarının %25.4' ü (n= 51) başvuru anında inotrop tedavisi almakta idi. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada Grup A'da inotrop ihtiyacı olan %35,5 (n= 39), Grup B'de %13,3 (n= 12) hasta bulunmakta idi. A grubunda başvuru sırasında inotrop gerektirecek hipotansiyonun , daha önce bahsedilen ortalama SKB ve DKB düşüklüğü ile paralel olarak daha sık olduğu saptandı ($p=0.001$) (Tablo 17)

Tablo 17 KDIGO ABH evreleri ve uygulanan tedaviler

	Grup A(%)	Grup B(%)	<i>p</i>
KDIGO evre			0.29
1	26,8 (n= 30)	23,6 (n= 21)	
2	24,1 (n= 27)	16,9 (n= 15)	
3	49,1 (n= 55)	59,6 (n= 53)	
İnotrop	35,5 (n= 39)	13,5 (n= 12)	0.001
HD			0.4
Başvuruda	15,2 (n=17)	30,3 (n=27)	
İzlemde	17 (n=19)	13,5 (n=12)	

Hastalar ABH tanısı aldıkları anda belirlenen ABH evrelerine göre değerlendirildi. ABH evreleri dağılımı gruplar arasında benzer saptandı ($p= 0.29$) , (Tablo 17-18) .

Tablo 18 ABH evreleri dağılımı

	ABH evre 1	ABH evre 2	ABH evre 3
Tüm Kohort(%)	25,4	20,9	53,7
Grup A (%)	26,8	24,1	49,1
Grup B (%)	23,6	16,9	59,6

Tüm Kohort grubunda %23,4 hasta başvurudaki değerlendirme sonrası, %13,9 hasta takipleri sırasında hemodiyalize alınmıştı . Bu oranlar Grup A ‘da sırasıyla %15,2 ve %17,0 iken Grup B’de %30,3 ve %13,5 olarak saptandı . Gruplar HD ihtiyacı ve zamanlaması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.07$) , (Tablo 17) .

Toplam yatış süreleri, yapılan analizlere göre tüm Kohort hastalarında $11,9 \pm 8,9$ gün olup Grup B’ de anlamlı olarak daha kısa sürede hastane yatışı olduğu izlendi (Grup A ‘da ortalama $12,8 \pm 2,2$, Grup B’de $10,2 \pm 2$ $p<0.001$) , (Tablo 16).

4.2 Laboratuvar

Hastaların ilk başvurusuna ait değerler tablo-16'da özetlenmiştir. Grup A ve B arasında başvuru değerlerinden hemoglobin, hematokrit ve albumin değerleri A Grubu'nda daha düşük iken CRP ve PMNL değerleri daha yüksek saptandı. İki grup arasında başvuruda lenfosit, trombosit, kreatinin ve ürik asit değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 16 Grupların başvuru anındaki ortalama değerleri ve karşılaştırılması

	Tüm Kohort (n=201)	Grup A (n=112)	Grup B (n=89)	
Özellikler	Mean	Mean	Mean	P*
SKB (mmHg)	116,7 ±32,3	112,5 ±15,8	138,8 ±21,1	0.001
DKB (mmHg)	66,0 ±17,1	64,6 ±7,7	73,4 ±12	0,032
Hemoglobin (g/dL)	11,07 ±2,25	10,1 ±0,5	11,3 ±0,4	0.005
Hematokrit (%)	33,6 ±6,65	31,5 ±1,5	31,8 ±1,0	0.015
PMNL (/micL)	11383 ±6053	12306 ±6946	10221 ±4467	0.043
Lenfosit (/micL)	1171 ±724	1050 ±145	948 ±220,8	0.293
Trombosit (10 ⁹ /L)	256,3 ±114,4	286,8 ±642,5	285,2 ±418,8	0.952
MPV (fL)	10,7 ±1,5	10,1 ±1,3	10,4 ±0,5	0.417
Albumin (g/dL)	3,39 ±0,7	3,1 ±0,3	3,4 ±0,2	<0.001
CRP (mg/L)	13,0 ±11,3	12,5 ±2,6	7,3 ±2,3	<0.001
Kreatinin(mg/dL)	4,43 ±2,95	5,3 ±1,2	9,4 ±2,3	0.196
Ürik asit (mg/dL)	9,4 ±3,1	9,5 ±1,9	9,2 ±1,1	0.2
MDRD eGFH (ml/dk/m ²)	21,5 ±17,4	19,16 ±8,2	6,33 ±1,6	0.075
Yatış süresi (gün)	11,9 ±8,4	12,8 ±2,2	10,2 ±2,0	<0.001

SKB:Sistolik kan basıncı,**DKB:**Diyastolik kan basıncı,**MPV:**Mean platelet volüm(ortalama trombosit volümü),

PMNL: Polimorfonükleer lökosit,**NLO:**nötrofil/lenfosit oranı, **CRP:**C-reaktif protein, **MDRD eGFH:**Tahmini glomerüler filtrasyon hızı. *:P Grup A ile Grup B'nin karşılaştırılması

Tablo 19. Tüm ABH Kohortunda mortalite öngördürücüler

	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Yaş				
< 65	reference			
≥ 65	3.54 (1.32-9.53)	0.012		
Cinsiyet				
Erkek	reference			
Kadın	0.81 (0.43-1.52)	0.512		
Etiyoloji				
Sepsis dışı	reference			
Sepsis	2.98 (1.49-5.93)	0.002	5.95 (1.25-28.48)	0.025
Diyabetes mellitus				
Yok	reference			
Var	0.99 (0.52-1.87)	0.976		
KBH				
Yok	reference			
Var	1.08 (0.52-2.24)	0.845		
KVH				
Yok	reference			
Var	2.65 (1.33-5.28)	0.005		
İnotrop				
Yok	reference			
Var	2.54 (1.28-5.02)	0.007		
SCr-1(mg/dl)	0.98 (0.87-1.09)	0.649		
SCr-2(mg/dl)	1.83 (1.43-2.34)	<0.001	2.6 (1.59-4.27)	0.001
UA-1(mg/dl)	0.97 (0.86-1.1)	0.651		
CRP-1	1.02 (1-1.05)	0.107		
CRP-2	1.17 (1.11-1.24)	<0.001	1.13 (1.02-1.25)	0.019
ALB-1 (gr/dl)	0.45 (0.27-0.74)	0.002		
ALB-2 (gr/dl)	0.31 (0.18-0.54)	<0.001	0.26 (0.08-0.84)	0.025
HB-1 (gr/dl)	0.8 (0.69-0.93)	0.004	0.55 (0.38-0.8)	0.002
WBC-1 (10³/micL)	1.01 (0.97-1.06)	0.542		
WBC-2 (10³/micL)	1.23 (1.13-1.33)	<0.001		
L-1 (10³/micL)	0.66 (0.41-1.08)	0.096		
L-2 (10³/micL)	0.41 (0.22-0.75)	0.004		
PMNL-1 (10³/micL)	1.02 (0.98-1.08)	0.336		
NLO-1	1.02 (0.99-1.04)	0.174		
NLO-2	1.31 (1.2-1.43)	<0.001	1.36 (1.18-1.57)	0.001
MPV-2 (fL)	0.995 (0.8-1.23)	0.961		
MPV-1 (fL)	1.35 (1.02-1.78)	0.038		

*:Tüm Kohort hastalarında, **L**:Lenfosit, **SCr**:Serum kreatinin, **Hb**:Hemoglobin, **-1**:Başvuru değerleri, **-2**:Sonlanım değerleri.

Tablo 19’da tüm Kohort hastalarında mortalite prediktörleri özetlenmiştir. Tüm Kohort hastalarında yapılan tek değişkenli analizde; ≥ 65 yaş, sepsis varlığı, KVH öyküsü, inotrop ihtiyacı, sonlanım kreatinin, CRP, albumin, WBC, NLO ve MPV değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğu saptandı. Yapılan multivariate analizlerde ise; başvuru anındaki hemoglobin ve sonlanım esnasındaki kreatinin, CRP, albümin ve NLO değerlerinin mortalitenin bağımsız öngördürücüleri olduğu ve sepsis varlığının mortaliteyi bağımsız olarak 5.95 kat arttırdığı saptandı [OR: 5.95 (1.25-28.48)].

A ve B gruplarının mortalite ilişkili demografik özelliklerine bakıldığında tüm Kohort hastalarında olduğu gibi Grup A’da da yaşın mortalite ile ilişkili olduğu, 65 yaş ve üzeri hastalarda mortalite daha yüksek saptandı ($p=0,02$). Bu ilişki grup B’de istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı ($p=0.8$). Grup A’da bilinen KVH öyküsü olması, tüm Kohort hastalarındakine benzer şekilde mortalite ile ilişkili idi ($p=0,018$). Başvurudaki inotrop ihtiyacı A Grubu’nda mortalite ile ilişkili değilken ($p=0,3$) B Grubu’nda tüm Kohort hastalarındakine benzer şekilde mortalite ile ilişkili saptandı ($p=0,008$). Her iki grupta, tüm Kohort hastalarında olduğu gibi bilinen DM veya KBH öyküsü olması ve başlangıçta ya da takipte HD tedavisi almış olmak mortalite ile anlamlı istatistiksel ilişki oluşturmadı. Tanı anındaki ABH evrelerinin de her iki grupta mortalite ile anlamlı istatistiksel ilişkisi saptanmadı (Tablo 20) .

Tablo 20 A ve B Grubu'nun demografik özellikleri ile mortalite ilişkisi

Grup A (n=112)				Grup B (n=89)		
	Yaşayan (n=72)	Ölen (n=40)	p	Yaşayan (n=75)	Ölen (n=14)	p
Yaş (%)			0,02			0,8
<65	29,2	70,8		74,7	28,6	
≥65	10	90		25,3	71,4	
Cinsiyet(%)			0,247			,053
Kadın	69,8	30,2		81,8	18,2	
Erkek	59,3	40,7		86,7	13,3	
DM(%)			0,561			0,652
Var 48	66,7 32	33,3 16		81,8	18,2	
Yok 62	61,3 38	38,7 24		85,5	14,5	
KVH(%)			0,018			0,81
Var	52,6	47,4		78,3	21,7	
Yok	75	25,0		92,1	7,9	
KBH(%)			0,963			0,38
Var	63,6	36,4		92,3	7,7	
Yok	64,1	35,9		82,7	17,3	
ABH Evresi(%)			0,33			0,644
1	53,3	46,7		90,5	9,5	
2	70,4	29,6		80	20	
3	67,3	32,7		83	17	
HD (%)			0,474			0,238
Yok	65,8	34,2		90	10	
Başvuruda	7,06	29,4		77,8	22,2	
Takipte	52,6	47,4		75	25	
İnotrop(%)			0,365			0,008
Var	59	32,4		58,3	41,7	
Yok	67,6	41		88,3	11,7	

Grup A ve B laboratuvar değerleri açısından incelendiğinde A Grubunda sonlanımdaki serum kreatinin, CRP, albümin ve MPV değerleri mortalite ile anlamlı olarak ilişkili saptandı (Tablo 20). B grubunda mortalite ile istatistiksel anlam oluşturan laboratuvar değerleri sonlanımdaki serum kreatinin, ürik asit ve NLO değerleri idi. Grup A'nın aksine sonlanımdaki albümin ve CRP değerleri mortalite ile ilişkili değil iken yine grup A'dakinin aksine Grup B'de sonlanım ürik asit düzeyleri mortalite ile ilişkili saptandı (p=0,004). Sonlanım MPV değeri mortalite ile tüm Kohort ve B grubunda anlamlı saptanmaz iken, grup A'da excitus olan hastaların ortalama sonlanım MPV değeri yaşayan hastalara göre daha yüksek saptandı (p=0,018) (Tablo 21) .

Tablo 21 Grupların ortalama değerleri ve karşılaştırılması

	Grup A			Grup B		
	Yaşayanlar	Ölenler	p*	Yaşayanlar	Ölenler	p*
MDRD eGFR (ml/dak/m2)	21,6 ±17,2	22,5 ±14,8	0,3	21,8 ±16,1	15,1 ±7,7	0,6
SCr-1 (mg/dl)	4,1 ±2,2	3,5 ±1,5	0,6	3,6 ±1,5	5,4 ±4,6	0,6
SCr-2 (mg/dl)	1,8 ±0,2	2,6 ±1,4	<0,001	1,4 ±0,8	4,4 ±3,7	<0,001
UA-1 (mg/dl)	8,6 ±2,6	10,0 ±3,4	0,6	10,3 ±1,0	10,7 ±1,0	0,4
UA-2 (mg/dl)	4,8 ±2,3	4,4 ±2,3	0,2	4,8 ±2,3	9,2 ±6,6	0,004
CRP-1	17,8 ±10,6	16,7 ±8,9	0,7	10,4 ±12,1	12,0 ±3,4	0,2
CRP-2	6,6 ±5,6	16,6 ±10,6	<0,001	5,8 ±8,3	3,8 ±2,5	0,1
Alb-1 (gr/dl)	3,0 ±0,5	2,8 ±0,4	0,1	3,7 ±0,3	3,4 ±0,6	0,1
Alb-2 (gr/dl)	2,8 ±0,7	2,4 ±0,6	0,002	3,3 ±0,6	3,0 ±0,8	0,6
Hb-1 (gr/dl)	10,9 ±2,3	10,1 ±2,7	0,2	11,6 ±1,4	10,0 ±1,4	0,1
Htc-1 (%)	33,3 ±1,3	31,9 ±8,1	0,3	35,9 ±5,6	30,7 ±5,2	0,1
MPV-1 (fL)	10,3 ±2,5	10,4 ±1,2	0,5	11,0 ±1,8	10,7 ±1,7	0,8
MPV-2 (fL)	10,6 ±1,6	11,6 ±1,6	0,018	10,7 ±2,0	11,7 ±0,9	0,4
SKB mmHg	115 ±30	107 ±32	0,4	125 ±37	145 ±42	0,8
DKB mmHg	69 ±18	59,5 ±17,9	0,6	72 ±14	74 ±29	0,2
Yatış süresi (gün)	13,8 ±8,8	17,1 ±10,1	0,4	7,8 ±3,5	6,5 ±3,7	0,1

*:Her gruptaki ölen ve yaşayan hastaların kendi içinde karşılaştırılması , -1: Başvuruda , -2: Sonlanımda

4.3 NLO

Hastaların NLO değişimleri (Δ NLO), başvuru ve sonlanım NLO değerleri ile mortalite ilişkileri analiz edildi. Grupların başvuru ve sonlanım NLO ortalamaları tablo-22’de gösterilmiştir. Tüm Kohort hastalarında ve her iki grupta başvurudaki ortalama NLO değerleri sonlanım değerlerinden daha yüksek saptandı. Tablo-22’de görüldüğü gibi tüm gruplarda yaşayan hastaların sonlanım NLO değerleri, ölen hastalara kıyasla başvurudakine göre daha fazla azalma göstermiştir. Hatta A Grubu’nda excitus olan hastaların sonlanım NLO ortalaması başvuruya göre artmıştır. Tüm gruplarda başvuru NLO değerleri tek başına mortalite ile ilişkili değildi. Sonlanım NLO değerleri Grup A ve Grup B de tüm Kohort grubunda da olduğu gibi mortalite ile ilişkili saptandı ($p<0,001$). Δ NLO, tüm Kohort hastalarında mortalite ile ilişkili saptandı ($p<0,001$) . Aynı şekilde sepsis grubunda da Δ NLO mortalite ile ilişkili saptandı ($p<0,001$) . Sepsis dışı grupta NLO değişimi daha belirgin olmakla birlikte grup içinde mortalite ile istatistiksel anlamlılık oluşturacak düzeyde ilişki saptanmadı ($p=0,5$). Bu da sepsis grubunda Δ NLO değerinin önemli bir mortalite belirtici olduğunu göstermektedir (Tablo 23) .

Tablo 22 Grup A ve B’de NLO-1 ve 2 ile Δ NLO ortalamaları

	Grup A		Grup B	
	Yaşayanlar	Ölenler	Yaşayanlar	Ölenler
NLO-1	12,9 $\pm$ 9,7	11,5 $\pm$ 6,3	13,3 $\pm$ 10,8	13,3 $\pm$ 6,7
NLO-2	5,7 $\pm$ 3,4	18,3 $\pm$ 12,9	8,6 $\pm$ 6,0	13,4 $\pm$ 5,1
Δ NLO	-5,2 $\pm$ 8,8	-3,4 $\pm$ 15,2	-9,6 $\pm$ 16,8	-0,78 $\pm$ 13,8

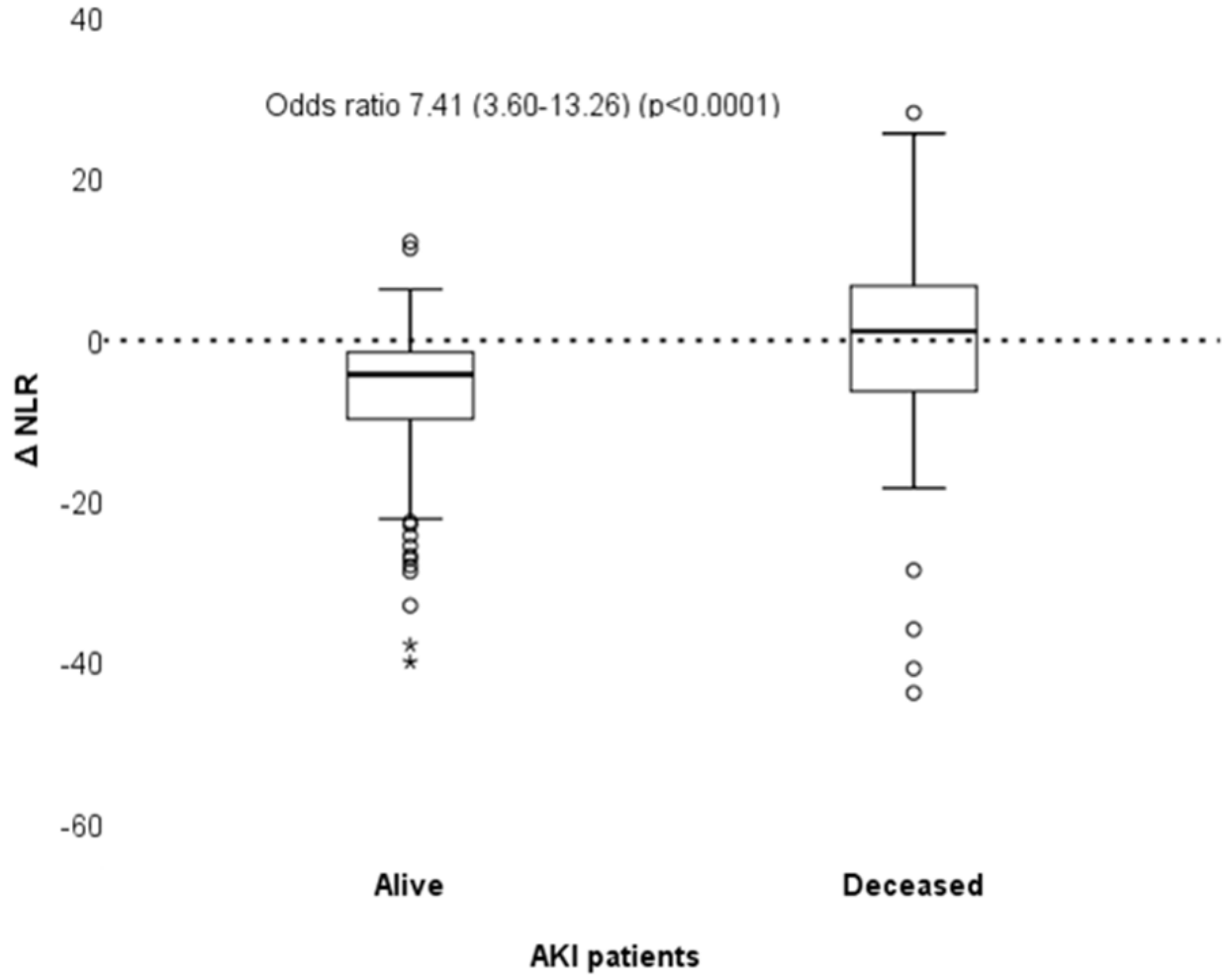
Tablo 23 NLO değerleri ve değişimi ile mortalite ilişkisi

	Tüm Kohort		Grup A		Grup B	
	Ölenler	<i>p</i> *	Ölenler	<i>p</i> *	Ölenler	<i>p</i> *
NLO Mean						
Başvuruda	12,0 $\pm$ 8,6	0,1	11,5 $\pm$ 6,3	0,1	13,3 $\pm$ 6,7	0,1
Sonlanımda	14,9 $\pm$ 10,2	<0,001	18,3 $\pm$ 12,9	<0,001	13,4 $\pm$ 5,1	<0,001
Δ(sonlanım- başvuru)	-1,47 $\pm$ 14,1	<0,001	-3,4 $\pm$ 15,2	<0,001	-0,78 $\pm$ 13,8	0,5

*: Her gruptaki ölenler ve yaşayanların karşılaştırılması

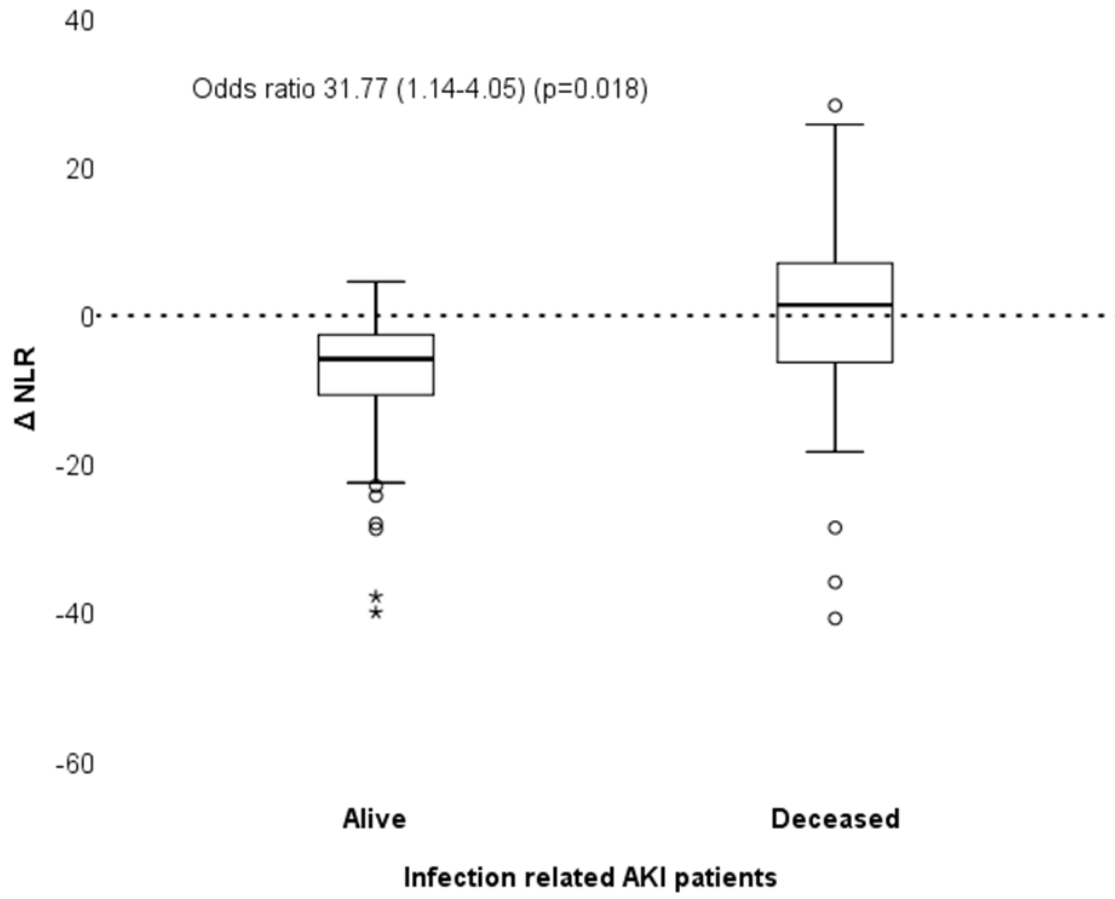
Tüm Kohort hastalarında Δ NLO’ nun pozitif değerleri mortalite için önemli bir bağımsız belirteç olarak belirlendi ($p<0,001$) . Pozitif Δ NLO değerleri varlığında mortalite 7,4 kat [OR: 7,41 (3.60-13.26)] artmakta idi (Şekil 6).

Şekil 6 Tüm Kohort hastalarında Δ NLO-mortalite ilişkisi



Şekil 7' de görüldüğü üzere sepsis grubunda Δ NLO değerleri yani sonlanım NLO düzeylerinin başvuruya göre artması mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü ($p=0,018$) ve mortaliteyi 31,7 kat [OR 31,77 (1.14-4.05)] arttırdığı saptanmıştır.

Şekil 7 Sepsis grubunda Δ NLO ile mortalite ilişkisi



BÖLÜM IV

TARTIŞMA

Akut böbrek hasarı glomerüler filtrasyon hızında ani ve devam eden düşme, nitrojenöz artıkların birikimi, böbreklerin sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesini sağlayamaması ile karakterize, yoğun bakımlarda sık görülen, artmış morbidite ve mortalite ile sonuçlanan bir durumdur. 2002 yılında yayınlanan “Acute Dialysis Quality Initiative” (ADQI) çalışmasında, bu konuya açıklık getirmek için (risk, injury, failure, loss, end stage renal failure) (RIFLE) sınıflaması önerilmiştir [149]. 2004 yılında ABH’ nın sınıflaması ve tanımlaması konusunda standart oluşturulması için ADQI ve Akut Böbrek Hasarı Birliği (AKIN: Acute Kidney Injury Network) toplanarak sınıflamayı oluşturmuşlardır [28]. En son olarak “The Kidney Disease/Improving Global Outcomes- Böbrek Hastalığı/Küresel Sonuçları İyileştirme” (KDIGO), RIFLE ve AKIN kriterlerinin geçerliliği temel alınarak klinik uygulamalar, araştırmalar ve halk sağlığı için tek bir basit tanımlama ile ABH tanısı koymak amacıyla geliştirilmiştir [21].

Yoğun bakım birimlerinde ABH artan mortaliteye, morbiditeye ve yüksek maliyete neden olmaktadır [150]. ABH, özellikle kritik hastalarda genel bir problemdir ve prognozun kötü seyretmesi, YBÜ ve hastane kalış sürelerini uzatması nedeniyle sağlık bütçesinin sınırlı olduğu ülkelerde daha da önem arz eden bir duruma gelmektedir [61] .

Sepsis, enfeksiyona karşı sistemik yanıtın yol açtığı belirli derecede organ işlev bozukluğunu içinde barındıran ciddi bir klinik tablodur [151]. Sepsis ve septik şok günümüzde yoğun bakım ünitelerinde yatışların %37’sinden sorumludur ve ölümün en sık nedenleridir [152]. Bu hastaların mortalite oranları çok yüksek olması nedeniyle yapılan çalışmalar öncelikli olarak mortalite ve morbiditeyi azaltacak risk faktörlerinin araştırılmasına yoğunlaşmıştır.

Gerek sepsis gerekse ABH tek başlarına ciddi mortalite nedenleri olup ikisinin birlikteliği hem mortaliteyi artırmakta hem de sağ kalan hastalarda ciddi morbiditeye neden olmaktadır.

Yoğun bakımlarda gelişen akut böbrek hasarı genellikle birden çok nedene bağlı olup sıklıkla sepsis ve diğer sistemik inflamatuvar durumlara bağlı olarak gelişir. Son dönemde yapılan çok merkezli kapsamlı bir çalışmada yoğun bakımda en sık akut böbrek hasarına yol açan nedenin %48 ile sepsis olduğu ve bu hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitenin %60 olduğu bildirilmiştir. Rangel ve ark.’ nın yaptığı bir araştırmada; sepsiste ABH görülme oranı

%19, ağır sepsiste %23, septik şokta ise %51 olarak bildirilmiştir [75]. Palmar ve ark. 'nın ABH tanısı alan hastalar ile ilgili yaptıkları bir başka epidemiyolojik çalışmada ise; hastaların %50'sinden fazlasında tabloya sepsis ve septik şokun eşlik ettiği tespit edilmiştir [153]. Bizim çalışmamızda ABH nedenlerinin %52,4 'ünü sepsis oluşturmakta olup literatür ile uyumlu olduğu saptanmıştır.

Literatürde cinsiyet ile ABH gelişimi arasında bir ilişki olup olmadığı konusunda farklı görüşler mevcuttur. Akut böbrek hasarının cinsiyet farklılığından etkilenip etkilenmediği üzerine Müller V. ve arkadaşlarının ratlar üzerine yaptığı çalışmada cinsiyetin renal iskemi açısından kadınlar için koruyucu olduğu gösterilmiştir [154]. Bu sonuç hormonal farklılığa dayandırılmıştır. Mehta R. ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınlanan kardiyopulmoner bypass operasyonu geçirmiş 13.734 hastanın değerlendirildiği çalışmada kadınların akut böbrek hasarına toleranslarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir [155]. Wang ve ark. [156]'nın çalışmasında; cinsiyet ve ABH gelişmesi arasında belirgin bir ilişki gösterilmemişken, Hsu ve ark. [157]'nin yaptığı bir başka araştırmada, erkeklerde ABH görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hem tüm Kohort hastalarında hem de sepsis nedenli ve sepsis dışı nedenlerle ABH gelişen hastalarda cinsiyet dağılımı açısından farklılık bulunamamıştır ($p=0.5$). Bu bulgu, 2012 yılında yayınlanan Şentürk E. ve arkadaşlarının İstanbul Tıp Fakültesi'nde retrospektif olarak gerçekleştirmiş olduğu 1031 hastayı içeren çalışmanın sonuçlarıyla uyushmaktadır [158].

İlerleyen yaşla beraber böbrekte birtakım değişiklikler meydana gelir. Bu değişimler arasında renal kortikal atrofi, glomeruloskleroz, renal kan akımında azalma sayılabilir. Ayrıca artan komorbiditeler ve çoklu ilaç kullanımı da yaşlı hastaları böbrek hasarlanmasına daha duyarlı hale getirmektedir. Yaşlı hastalarda ABH görülme sıklığının arttığı bilinmektedir [159]. Bagshaw ve ark.'nın ABH tanılı hastalarda gerçekleştirdikleri çok merkezli bir çalışmada; septik olan hastaların yaş ortalaması 63.5 yıl, olmayanların ise 62.9 yıl olduğu ve iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir [33]. Benzer bir şekilde Liano ve Pascual'ın Madrid'te yaptığı 13 merkezli çalışmada; 80 yaş üzerinde toplam 103, 65-79 yaş arasında ise toplam 256 hasta alınmış ve 65 yaş üzerinde görülebilen tüm ABH'nın %48'inin 65-79 yaş arasında, %52'sinin ise >80 yaşında olduğunu bildirmişlerdir [160]. Yaptığımız çalışmada tüm hastaların yaş ortalaması 72.5 yıldır. Hastaların %21.92'u 65 yaş altında, %78.1'i 65 yaş ve üzeridekilerden oluşmaktadır. Septik olan hastaların yaş ortalaması 73.5 yıl, olmayanların 71.2 yıldır ve yaş dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanamamıştır

($p=0.7$). Çalışmamızdaki bulguların da en azından merkezimiz itibariyle dünyadaki bulgularla benzer olduğu göze çarpmaktadır.

Yandaş sistemik hastalıkların varlığı mevcut renal hasarlanma zemini üzerinde ABH gelişme riskini artırır. Cartin-Ceba R. ve arkadaşlarının çeşitli yoğun bakımlarda yapılmış 504535 hastayı kapsayan 31 farklı çalışmayı karşılaştırdıkları meta analiz sonuçlarına göre ABH'nın en önemli risk faktörleri arasında; DM, HT, KKY ve sepsis yer almaktadır [161]. KKY olan hastalarda böbrek kan akımı azalacağından, klinik sonuçlar daha kötü olup, eş zamanlı GFR <60 ml/dk olan hastalarda mortalite riski belirgin olarak artmaktadır [162, 163]. Akut böbrek hasarının görülme sıklığı KKY'de %19 ile %45, akut koroner sendromda ise %9 ile %24 arasında değişmektedir [164]. Çalışmamızda ABH'nın en sık ikinci nedeni KKY'dir (%14.9) ve hastaların %52.1'inde bilinen kardiyovasküler hastalık (KKY, HT, KAH) öyküsü mevcuttur.

Nefropati, diyabetes mellitusta sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan biridir. Glisemik kontrolün yeterli olmaması durumunda erken dönemde hiperfiltrasyon; glomerüler hipertrofi, tubuler hücrelerde hipertrofi ve proliferasyona ikincil olarak böbrek boyutlarında artış gözlenir. Ayrıca hyalin materyal birikimine bağlı aferent ve eferent arteriyolar lezyonlar gelişir. Takiben hastalar sessiz döneme girerler. Hasarlanma devam edecek olursa mikroalbuminüriden son dönem böbrek yetmezliğine geçiş gerçekleşebilir [165]. Ayrıca diyabetik ketoasidoz veya nonketotik hiperozmolar koma tabloları hastalarda hipovolemiye sekonder prerenal ABH'na neden olur [166]. Wang ve ark. [156]'nın ABH tanılı hastalarda yaptıkları bir çalışmada; DM insidansının %24 olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ABH tanılı hastalarda DM daha sık idi ve hastaların %40.3'ünde DM mevcuttur. Bizim çalışmamız literatür ile uyumlu olmakla beraber, ABH hastalarında DM oranı literatür verilerine göre daha yüksek saptanması, çalışmamızın retrospektif olması ve hasta sayımızın az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Kronik böbrek hastalığının ABH gelişiminde risk faktörü olduğu bilinmektedir [167, 168]. KBH olan hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki ani düşüşler geri dönüşsüz böbrek fonksiyon kayıplarına neden olabileceği için, bu hastalarda altta yatan nedene yönelik tanı ve tedavi erken zamanda yapılmalıdır. KBH üzerine eklenen ABH tablosunun son dönem böbrek hastalığı gelişimini ve hastane ölüm oranlarını artırdığı bilinmektedir [169]. Çalışmamıza alınan hastalarda KBH öyküsü oranı %22,9'dir. Septik ve nonseptik ABH grupları yandaş hastalıklar açısından karşılaştırıldığında DM ve KVH'ların dağılımı benzer iken, KBH'nın sepsis grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0.01$).

Çeşitli nedenlere bağlı ortaya çıkan ve yeterli sıvı replasmanına rağmen hipotansiyonun devam ettiği durumlarda şok kavramı söz konusudur. Genel anlamıyla şok, hipovolemik, kardiyojenik veya septik nedenlerden kaynaklanabilir. Gerekli ortalama arter basıncını sağlayabilmek için inotropik ve vazopressör ajanların kullanımı gündeme gelir. Bu ajanlar kalp debisini artırabilir ya da vasküler tonusu düzenleyebilirler. Sınıflamalarına bakılacak olursa; doğal katekolaminler dopamin, noradrenalin ve adrenalin iken sentetik katekolamin grubunda dobutamin ve izoproterenol yer almaktadır [170] . Legrand ve ark. yaptıkları bir çalışmada septik hastaları incelemiş, ABH tanısı olanlar ile olmayanlar arasında inotrop ve vazopressör ajan kullanımları arasında fark bulamamıştır [171] . Çalışmamızda ABH gelişen tüm Kohort hastalarında ortalama SKB 116 mmHg, DKB 66 mmHg'dir. Sepsis grubunda ABH tanısı aldıklarında ortalama SKB ve DKB değerleri sepsis dışı gruba göre anlamlı olarak düşüktür (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0,032$) . Bu verilere paralel olarak sepsis grubunda ABH tanısı aldıkları anda inotrop tedavisi alma oranları da sepsis dışı gruptan yüksek saptanmıştır ($p=0.001$) . Çalışmamızda sepsis hastalarının fazlalığı nedeni ile inotrop destek kullanım oranı yüksek olup, % 25.4 olarak saptanmıştır.

Ostermann ve arkadaşları 22.203 erişkin YBÜ hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların %35,4'ünün ABH sınıflamasına girdiğini ve bunların %19,1'inin evre 1, %3,8'inin evre 2, %13,5'inin evre 3 ABH gruplarına dahil olduğunu göstermişlerdir [20] .Bizim çalışmamızda da KDIGO 2012 kılavuzuna göre yapılan ABH evrelemesinde tüm hastaların tanı aldıkları anda belirlenen ABH evreleri dağılımı evre 1 %25,4, evre 2 % 20,9 , evre 3 % 53,7 şeklindedir. Sepsis ve sepsis dışı nedenli alt gruplarda dağılım benzer olup anlamlı farklılık yoktur ($p=0.29$) .

Sepsis ve ABH birlikteliğinin mortaliteye etkisi birçok çalışmada ele alınmıştır. Yegenaga ve ark., sepsis hastalarının ABH ile kombine olup olmamalarına göre yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada, ABH olan sepsisli hastaların, ABH'siz sepsisli hastalara göre daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermişlerdir [172]. Neveu ve ark yaptıkları çalışmada sepsis olmadan ABH mortalitesini %45, sepsis olması durumunda ise mortalitenin %70'e kadar çıkabileceğini vurgulamışlardır. Yine Neveu ve ark. 354 hastada yaptıkları prospektif çalışmada ABH'nın mortalitesini %45.2, ABH ile birlikte sepsisin mortalitesinin ise %74.5'e kadar çıkabileceğini vurgulamışlardır [173]. Çalışmamızda yoğun bakım biriminde takipleri sonucu tüm hastaların %26,9'u excitus olmuştur. Sepsis grubunda hastaların mortalite oranı %36,6 iken sepsis dışı grupta oranı % 14,6'dır. İki grup arasında mortalite oranı sepsis

grubunda daha fazla saptanmıştır ($p= 0.002$). Multivariate analizde sepsis varlığı, mortaliteyi bağımsız olarak 5.95 kat arttırdığı saptanmıştır [OR: 5.95 (1.25-28.48)] .

İlerleyen yaşla birlikte komorbidite sayısının artmış olması ABH ve mortalite ihtimalini de beraberinde getirmektedir [174, 175]. Bununla birlikte Mehta ve ark. ortalama yaşları 59.5 yıl olan 618 yoğun bakım hastasında yaptıkları çalışmada 398 hastada diyaliz ihtiyacının olduğunu, hastaların %37'sinin excitus olduğunu bildirmişlerdir. Koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi komorbid hastalıkları bünyesinde barındıran hastaların mortalite ve diyaliz ihtiyacının daha yüksek olduğunu ve komorbid hastalık sayısı arttıkça bu oranın daha da arttığını bildirmişlerdir [176]. Bizim çalışmamızda da tüm ABH hastaları için altmış beş yaş ve üzerinde olmak ($p=0.012$) ve bilinen KVH öyküsü olması ($p=0.005$) mortalite için artmış risk faktörleridir. Sepsis ve sepsis dışı nedenlerle ABH gelişen hastalar ayrı ayrı incelendiğinde ileri yaş ve KVH öyküsünün sepsis grubunda mortalite ile belirgin ilişkili olduğu saptanmıştır ($p=0.02$) . Sepsis dışı grupta bu ilişkiyi saptayamamızın nedeni, bu gruptaki toplam ve excitus olan hasta sayımızın az olması olabilir.

Bugüne kadar sepsis ve ABH hastalarında mortaliteyi öngörmede kullanılabilecek birçok laboratuvar değeri ve parametresine yönelik sayısız çalışma yapılmıştır. Yeni Zelanda ve Avustralya'da 120.123 hasta, 57 yoğun bakımı içeren bir çalışmada 33.375 (% 27,8) sepsis, 14039 (% 42,1) septik şoka bağlı ABH tespit edilmiş olup, albümin değerleri bu gruplarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur [177] . 3917 hastayı içeren 11 çalışmayı inceleyen bir araştırmada serum albümin değerleri ABH ve ABH sonrası ölen hastalarda anlamlı derecede düşük saptanmıştır [178] . 194 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 106 hastada sistemik enflamatuvar yanıt sendromu ve sepsis görülmüş ve bu hastalarda yüksek prokalsitonin değerleri tespit edilmiştir [179]. 2000-2006 yılları arasında incelenen hastalarda ABH'li ve ABH sonrası ölen hastalarda CRP değerlerini anlamlı derecede yüksek, prealbümin düşük bulmuşlardır [180]. Çoklu organ yetmezliği olan 70 hastayla ilgili yapılan bir değerlendirmede CRP, CRP/prealbumin değerleri yüksek, prealbümin düşük tespit edilmiştir [181] . Bir başka çalışmada incelenen 1361 hasta içinde sepsise bağlı ABH görülenlerde prokalsitonin, serum amiloid A ve CRP değerleri sepsis dışı ABH gelişen hastalardan yüksek tespit edilmiştir [182]. Çalışmamızda sepsis ve sepsis dışı nedenlerle ABH gelişen hastaların başvuru sırasındaki ortalama hemoglobin, hematokrit, albümin değerleri sepsis grubunda anlamlı düşüktür. Yine sepsis grubunda başvuru sırasında CRP ve polimorfonükleer lökosit değerleri diğer gruptan

anlamli olarak yuaksektir. Bizim calismamizda tum Kohort hastalarinda basvurudaki albümin, hemogloblin ve MPV değerleri mortalite ile ilişkili saptanmiştır. Yine tum Kohort hastalarinda sonlanım anındaki serum kreatinin, CRP, lökosit ve lenfosit değerleri mortalite ile ilişkilidir. Sepsis ve sepsis dışı gruplarda mortalite ilişkili faktörlere baktığımızda; sepsis grubunda ölen hastaların, yaşayan hastalara göre sonlanım anındaki ortalama değerlerden CRP ve MPV yaşayanlara göre yüksek (ikisi için de $p < 0.001$), albümin ise yaşayan hastalara göre daha düşüktür ($p = 0.002$). Sepsis dışı grupta ise CRP ve albümindeki bu ilişkiye ulaşılamamıştır. Ancak sepsis dışı grupta sonlanım anındaki serum kreatinin değerleri ortalaması sepsis grubundakine benzer şekilde ölen hastalarda daha yuaksektir ($p < 0.001$). Ek olarak sepsis dışı grupta sonlanımdaki ortalama ürik asit değeri yaşayan grupta daha düşük saptanmıştır ($p = 0.004$). Bu ilişki sepsis grubunda belirgin değildir.

Son dönemde lökositlerin alt grupları olan nötrofil ve lenfosit sayılarının akut inflamasyondaki değişikliklerinden kaynaklanan nötrofil/lenfosit oranıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. İnflamasyonda nötrofil sayısının arttığı ve lenfosit sayısının azaldığı, bu değişikliklerin de fizyolojik stres için birer gösterge olduğu bilinmektedir [130]. Bu iki değerin birbirine oranı, yani nötrofil / lenfosit oranı (NLO) çalışmalarda diğer belirteçlerle birlikte inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır [129].

Kararlı KAH'si olan hastalarda nötrofil-lenfosit oranının kardiyak olay ve mortaliteyi öngördüdüğü gösterilmiştir [183]. Kalay ve ark., hem kararlı KAH hem de akut koroner sendromu olan hastalardaki yüksek N/L oranının koroner ateroskleroz ilerlemesinin bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu göstermiştir [132]. Bir başka çalışmada amiloidoz gelişen ve amiloidoz gelişmemiş hastaların NLO değerleri karşılaştırılmış ve amiloidoz gelişen hastalarda daha yüksek değerler saptanmıştır [136]. İleri evre gastrik ve kolorektal kanserlerde yüksek NLO'nun kötü prognozla ilgili olabileceği gösterilmiştir [184]. Aynı şekilde yüksek NLO oranlarının küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde de bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [185].

Kliniğimizde 2014 yılında yapılan ve akut böbrek hasarlanmalı hastalarda nötrofil-lenfosit oranı ve bazal karakteristiklerin prognoz üzerine etkisinin araştırıldığı bir tez çalışmasında retrospektif olarak 96 hasta incelenmiştir. Çalışmaya alınan ABH tanılı hastaların %34.4ü excitus olmuştur. En önemli ölüm nedeni sepsis ($n=16$, %48.4) olarak saptanmıştır. Çalışmada zamanla mutlak NLO değişimi (başvuru NLO-final NLO)/başvuru-final zamanı formülüyle, NLO yüzdeler değişimi (başvuru NLO-final NLO)/(başvuru

NLOx100)/başvuru-final zamanı formülüyle hesaplanmış ve bu değerlerin mortalite ile ilişkileri ortaya konmuştur. Hastaların dahiliye yoğun bakım birimine yatışları sırasında bakılan NLO'daki her 1 birimlik düşüş mortaliteyi %30, her %1'lik düşüş ise mortalitede %85 azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada NLO yüzdesinde günlük %1.16 cut-off değeri kadar artış veya düşüş %72.7 sensitivite ve %78.8 spesifite ile mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Çalışmanın sonlanım noktası olarak kabul edilen mortalite ve taburculuk anındaki NLO bağımsız bir mortalite belirteci olarak saptanmış, kestirim noktası olarak NLO ≥ 10 değeri, %73 sensitivite ve %87 spesifitede (HR: 7.31, 95% CI: 3.36-15.91; $p < 0.001$) anlamlı mortalite prediktörü olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda başvurudaki ortalama NLO değerleri sepsis ve sepsis dışı ABH gelişen hastalarda benzer bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sepsis ve sepsis dışı ABH gelişen gruplarda ölenler ve yaşayanlar arasında da benzer bir şekilde başvuru ortalama NLO değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak sonlanım NLO değerlerinin tüm kohort hastalarında ve alt gruplarda mortalite ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Hastaların takibinde kullanılacak bir parametre olarak hesaplanan Δ NLO (Sonlanım NLO – başvuru NLO) da sonlanım NLO'ya benzer bir şekilde mortalite ile hem tüm kohortta hem de sepsis grubunda anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır ($p < 0.001$). Ancak sepsis dışı grupta istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Bu sonuçtan çıkarılan anlam, bir hastada yatışındaki NLO değerinden ziyade asıl önemli olan hastalarda yatışı boyunca NLO' da olan değişimin mortaliteyi öngörmede daha değerli olduğudur. Çalışmamız sonucunda bulduğumuz veriler ışığında septik bir hastada başvuru NLO değerine göre takipte NLO değerinin artması ve/veya sabit kalması veya belirgin olmayan bir düşüş izlenmemesi hastalarda devam eden inflamasyonun önemli bir göstergesi olup mortalite ile belirgin ilişkisi mevcuttur. Sepsis dışı grupta da sepsis grubuna benzer olarak ölen hastalarda NLO değişimi yaşayanlara göre daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamasındaki en önemli neden ölen (n=14) hasta sayısının yeterli sayıda olmamasıdır. Çalışmamızda yaptığımız univariate analizlerde, hem tüm kohortta hem de sepsis grubunda Δ NLO'nun pozitif değerleri mortalitenin bağımsız öngörüsü olduğu saptanmıştır. Pozitif Δ NLO değerleri mortaliteyi sırasıyla tüm kohortta 7,4 kat [OR: 7,41 (3.60-13.26)] ve sepsis grubunda 31,7 kat [OR 31,77 (1.14-4.05)] arttırmaktadır (Şekil 6-7).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Yoğun bakım birimine ABH tanısı ile yatırılan hastalarda sepsis ve sepsis dışı nedenlerde mortalite belirteçlerinin saptanması ve kıyaslanması amacıyla yaptığımız bu çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları şu şekilde özetleyebiliriz:

1- KDIGO 2012 ve belirlediğimiz dışlama kriterlerine göre çalışmaya çalışmaya 201 hasta alındı. Hastaların 112'sinde sepsis nedeni, 89'unda sepsis dışı nedenlerle gelişen ABH bulunmakta idi. En sık ABH nedeni olarak sepsis saptandı.

2- ABH gelişen tüm hastalarda ve sepsis-sepsis dışı olarak ayrılan iki alt grupta yaş, cinsiyet ve eşlik eden hastalık dağılımında benzerlik saptandı.

3- Sepsis grubunda, ABH tanısı aldıkları andaki ortalama SKB ve DKB değerleri sepsis dışı gruptan düşük olduğu ve bununla uyumlu olarak inotrop tedavisi alma oranının daha yüksek olduğu saptandı.

4- ABH evreleri dağılımı sepsis ve sepsis dışı grupta benzer oranlarda belirlendi.

5- Tüm hastalarda ileri yaş, ABH nedeninin sepsis olması ve eşlik eden kardiyovasküler hastalık öyküsünün mortalite ile ilişkili olduğu saptandı.

6- Sepsis grubunda mortalite oranının, sepsis dışı ABH gelişen gruba göre daha yüksek olduğu belirlendi.

7- Sepsis grubunda başvurudaki hemoglobin, hematokrit, albümin değerleri sepsis dışı gruptan düşük; CRP ve polimorfonükleer lökosit değerleri sepsis dışı gruptan yüksek saptandı.

8- Sepsis grubunda sonlanımdaki yüksek CRP ve MPV değerleri ile düşük albümin değerleri mortalite ile ilişkili idi. Sepsis dışı grupta ise mortalite ile ilişkili sonlanım değeri olarak yüksek ürik asit değerleri saptandı. Tüm hastalarda ve hem sepsis hem sepsis dışı grupta sonlanım serum kreatinin değerleri yüksekliğinin mortalite ilişkili olduğu görüldü.

9- Bir inflamasyon belirteci olan NLO' nun ortalama değerlerinin başvuru anında sepsis ve sepsis dışı grup arasında benzer olduğu saptandı. Yine başvurudaki NLO değerleri ile mortalite ilişkisinin olmadığı belirlendi.

10- Sonlanımdaki ortalama NLO 'nun yüksek değerlerinin tüm hastalarda da olduğu gibi hem sepsis hem de sepsis dışı ABH gruplarında mortalite ile ilişkili olduğu görüldü.

11- Hastaların başvuru ile sonlanımı arasındaki NLO değişimini ifade eden Δ NLO değeri tüm hastalarda ve sepsis grubunda mortalite ile ilişkili bulunurken, sepsis dışı grupta Δ

NLO değerleri ile mortalite ilişkisi saptanmadı. Sepsis nedenli ABH gelişen hastalarda takipte NLO değerinin, başvuru NLO değerine göre artması ve/veya sabit kalması veya belirgin olmayan bir düşüş izlenmemesi mortalite ile belirgin ilişkili idi. Tüm kohortta ve sepsis grubunda Δ NLO'nun pozitif değerlerinin mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu saptandı.

Sepsis ve ABH birlikteliği yoğun bakım birimlerinde özellikle yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda ciddi mortalite nedenidir. Bu hastaların erken tanınması ve tedavi edilmesi, takip sürecinde hangi hastaların sonlanımlarının kötü olabileceğinin bilinmesi önemlidir. Her geçen gün bu konularla ilgili daha fazla araştırmacı çalışmakta ve daha yeni yöntemler belirlemeye çalışmaktadır. Çok sık ve basit şekilde uygulanabilen, ulaşılabilirliği yüksek bir inflamatuvar parametre olan NLO'nun popülerliği de giderek artmaktadır. Sadece sepsis ve ABH'da değil birçok tıbbi durumda kullanılabilirliği ile ilgili araştırma sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Ancak NLO halen geçerli bir takip parametresi konumuna ulaşamamıştır. Bizim alışmamızda da olduğu gibi birçok çalışmada mortalite ile bağımsız ilişkisi gösterilen NLO'nun daha geniş hasta gruplarında ve daha uzun süreli takiplerde, kullanılagelen diğer inflamasyon belirteçleri ile korele edilmesi gerekmektedir. İlerleyen günlerle birlikte yoğun bakım hastalarında yüksek mortalite nedeni olan ABH ve sepsis ile ilgili risk faktörleri ve mortalite belirteçlerinin daha net tanımlanması ve klinik pratikte daha sık kullanılması ile hem bu hastalıkların gelişiminin önlenebileceği hem de bunlara bağlı mortalite oranlarında azalma olacağı kanaatindeyiz.

REFERANSLAR

1. Chertow, G.M., et al., *Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients*. Journal of the American Society of Nephrology, 2005. **16**(11): p. 3365-3370.
2. Hoste, E.A., et al., *RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis*. Critical care, 2006. **10**(3): p. R73.
3. Süleymanlar G, S.K., Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de, İ.Y.D. Nefroloji – Diyaliz ve Transplantasyon.1.Baskı, and 2008.
4. Wang, H.E., et al., *Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients*. American journal of nephrology, 2012. **35**(4): p. 349-355.
5. Fieghen, H., R. Wald, and B.L. Jaber, *Renal replacement therapy for acute kidney injury*. Nephron Clinical Practice, 2009. **112**(4): p. c222-c229.
6. Hotchkiss, R.S. and I.E. Karl, *The pathophysiology and treatment of sepsis*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(2): p. 138-150.
7. for, D.R.e.a.S.S.C.I.G., I.C.M. Management of Severe Sepsis and Septic Shock, and 2013;39:165–228.
8. Martin, G.S., et al., *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(16): p. 1546-1554.
9. Curr, E.o.s.a.k.i. and D.T. 1169-78.
10. Reynvoet, E., et al., *Epidemiology of infection in critically ill patients with acute renal failure*. Critical care medicine, 2009. **37**(7): p. 2203-2209.
11. Uchino, S., et al., *Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study*. Jama, 2005. **294**(7): p. 813-818.
12. Coca, S.G., et al., *Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis*. American Journal of Kidney Diseases, 2009. **53**(6): p. 961-973.
13. Palmar A, L.C., Wan L, May CN, Bellomo R, Bagshaw, S.E.o.s.a.k.i. Curr, and D.T. 1169-78.
14. Bellomo, R., et al., *Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group*. Critical care, 2004. **8**(4): p. R204.
15. Metnitz, P.G., et al., *Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients**. Critical care medicine, 2002. **30**(9): p. 2051-2058.
16. Chertow, G.M., et al., *Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery*. The American journal of medicine, 1998. **104**(4): p. 343-348.
17. De Mendonça, A., et al., *Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score*. Intensive care medicine, 2000. **26**(7): p. 915-921.
18. Mehta, R.L. and G.M. Chertow, *Acute renal failure definitions and classification: time for change?* Journal of the American Society of Nephrology, 2003. **14**(8): p. 2178-2187.
19. Bellomo R, R.C.v.a.A.D.Q.I.W.G., o.m. Acute renal failure-definition, animal models, fluid therapy, and a.i.t.n.C.C. 2004;8:204-12.
20. Ostermann, M. and R. Chang, *Correlation between the AKI classification and outcome*. Critical Care, 2008. **12**(6): p. R144.
21. Khwaja, A., *KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury*. Nephron Clinical Practice, 2012. **120**(4): p. c179-c184.
22. Venkataraman, R. and J.A. Kellum, *Defining acute renal failure: the RIFLE criteria*. Journal of intensive care medicine, 2007. **22**(4): p. 187-193.
23. Abosaif, N.Y., et al., *The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability*. American Journal of Kidney Diseases, 2005. **46**(6): p. 1038-1048.
24. Ricci, Z., D. Cruz, and C. Ronco, *The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review*. Kidney international, 2008. **73**(5): p. 538-546.

25. 2002 K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, c., and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: S1-266.
26. Joannidis, M., et al., *Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database*. *Intensive care medicine*, 2009. **35**(10): p. 1692-1702.
27. Hackworth, L., X. Wen, and G. Clermont, *Hospital versus community-acquired acute kidney injury in the critically ill: differences in epidemiology (abstr)*. *J Am Soc Nephrol*, 2009. **20**: p. 115A.
28. Mehta, R.L., et al., *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. *Critical care*, 2007. **11**(2): p. R31.
29. Kidney International Supplements (2012) 2, d.k.
30. Lopes, J.A., et al., *Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications*. *Critical Care*, 2008. **12**(4): p. R110.
31. Bagshaw, S.M., C. George, and R. Bellomo, *A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2008. **23**(5): p. 1569-1574.
32. Chang CH, L.C., Tian YC, Jeng CC, Chang MY, Chen YC, Fang JT., A.k.i.c.c.o.A.a. RIFLE, and C.-c.S. 247-252.
33. Bagshaw, S.M., et al., *Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2007. **2**(3): p. 431-439.
34. Yegenaga, I., et al., *Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study*. *American journal of kidney diseases*, 2004. **43**(5): p. 817-824.
35. Lopes, J.A., et al., *Acute renal failure in patients with sepsis*. *Crit Care*, 2007. **11**(2): p. 411.
36. Nee, P.A., et al., *Critical care in the emergency department: acute kidney injury*. *Emergency Medicine Journal*, 2015: p. emermed-2015-204722.
37. Bellomo, R., *Defining, quantifying, and classifying acute renal failure*. *Critical care clinics*, 2005. **21**(2): p. 223-237.
38. Nolan, C.R. and R. Anderson, *Hospital-acquired acute renal failure*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1998. **9**(4): p. 710-718.
39. Kaufman, J., et al., *Community-acquired acute renal failure*. *American journal of kidney diseases*, 1991. **17**(2): p. 191-198.
40. Obialo, C.I., et al., *Epidemiology of de novo acute renal failure in hospitalized African Americans: comparing community-acquired vs hospital-acquired disease*. *Archives of internal medicine*, 2000. **160**(9): p. 1309-1313.
41. Wang, Y., Z. Cui, and M. Fan, *Hospital-acquired and community-acquired acute renal failure in hospitalized Chinese: A ten-year review*. *Renal failure*, 2007. **29**(2): p. 163-168.
42. Barrantes, F., et al., *Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients**. *Critical care medicine*, 2008. **36**(5): p. 1397-1403.
43. Kohli, H.S., et al., *Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2000. **15**(2): p. 212-217.
44. Baraldi, A., et al., *Acute renal failure of medical type in an elderly population*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1998. **13**(suppl 7): p. 25-29.
45. Lameire, N., et al., *Causes and prognosis of acute renal failure in elderly patients*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1987. **2**(5): p. 316-322.
46. Nash, K., A. Hafeez, and S. Hou, *Hospital-acquired renal insufficiency*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2002. **39**(5): p. 930-936.
47. Bagshaw SM, B.R.A.r.f.S.
48. Thadhani, R., M. Pascual, and V. Bonventre, *Medical progress*. *N Engl J Med*, 1996. **334**(334): p. 1448-1460.
49. Abuelo, J.G., *Normotensive ischemic acute renal failure*. *New England Journal of Medicine*, 2007. **357**(8): p. 797-805.

50. Schlondorff, D., *Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Kidney international, 1993. **44**: p. 643-643.
51. Toto, R., *Renal insufficiency due to angiotensin-converting enzyme inhibitors*. Mineral and electrolyte metabolism, 1993. **20**(4): p. 193-200.
52. Lee, H.-Y. and C.-H. Kim, *Acute oliguric renal failure associated with angiotensin II receptor antagonists*. The American journal of medicine, 2001. **111**(2): p. 162-163.
53. Nefroloji, T. and D.v.T.D. 15(1):5-12.
54. Coyne, J.C., *Cochrane reviews v industry supported meta-analyses*. BMJ. British medical journal, 2006. **333**(7574): p. 916-917.
55. Nefroloji, K.A.A.b.y.n.g.b.T. and D.v.T.D. 15(1):5-12.
56. Brady, H., M. Clarkson, and W. Lieberthal, *Acute kidney injury*. Brenner & Rector's The Kidney. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: p. 1215-70.
57. Brady HR, B.B.A.r.f.I.H.K., Longo B,, J.F.e.H.s.P.o.I.M.t.e. New, and York: Mv Graw Hill.
58. Fernandez, D., *Hematuria evaluation (MARCH 2008)*. Cleveland Clinic journal of medicine, 2008. **75**(5): p. 328-328.
59. Akinci, C. and N. Çakar, *Yogun Bakimda Nörolojik Hasta Grubunda Akut Böbrek Hasari Siniflamasi/Acute Kidney Injury Classification in Neuro-ICU Patient Group*. Turk Yogun Bakim Dernegi Dergisi, 2012. **10**(3): p. 97.
60. Ostermann M, C.R.R.I.P.U.G.C.b.t.A.c.a.o.C.C.
61. Ostermann, M., *Acute kidney injury on admission to the intensive care unit: where to go from here*. Crit Care, 2008. **12**(6): p. 189.
62. Akpir K, T.S.K.Y.B.B.A.R.Y., st anbul Tip and s. Kitapevi, s. 475-488.
63. Waikar, S.S., K.D. Liu, and G.M. Chertow, *The incidence and prognostic significance of acute kidney injury*. Current opinion in nephrology and hypertension, 2007. **16**(3): p. 227.
64. Schrier, R.W., et al., *Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy*. Journal of Clinical Investigation, 2004. **114**(1): p. 5.
65. Schrier RW, W.W.A.r.f.a.s.N.E.J.M.J.-.
66. Yang, Q.-h., et al., *Acute renal failure during sepsis: potential role of cell cycle regulation*. Journal of Infection, 2009. **58**(6): p. 459-464.
67. Langenberg, C., et al., *The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic*. Critical care, 2008. **12**: p. R38.
68. House AA, R.C.E.b.p.i.s.a.s.-r.a.k. and i.B.P. 2008;26(1):30-5.
69. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*. Chest Journal, 1992. **101**(6): p. 1644-1655.
70. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012*. Intensive care medicine, 2013. **39**(2): p. 165-228.
71. for, D.R.e.a.S.S.C.I.G., I.C.M. Management of Severe Sepsis and Septic Shock, and 2013;39:165-228.
72. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. Intensive care medicine, 2008. **34**(1): p. 17-60.
73. Medicine, S.o.C.C., *International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012*. 2012.
74. Schrier RW, W.W.A.k.f.a.s.N.E. and J.M. 159-69.
75. Rangel-Frausto, M.S., et al., *The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study*. Jama, 1995. **273**(2): p. 117-123.
76. Levy EM, V.C., Horwitz RI. The effect of acute kidney, f.o.m.A.c.a.J. 275:, and 1489-94.
77. Hoste, E., et al., *Effect of nosocomial bloodstream infection on the acute kidney failure treated with kidney replacement therapy*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**: p. 454-62.
78. Mehta, R.L., et al., *Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease*. Intensive care medicine, 2011. **37**(2): p. 241-248.

79. Murugan, R., et al., *Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival*. *Kidney international*, 2010. **77**(6): p. 527-535.
80. Garg, A.X. and C.R. Parikh, *Yin and Yang: acute kidney injury and chronic kidney disease*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2009. **20**(1): p. 8-10.
81. Goldstein, S.L. and L.S. Chawla, *Renal angina*. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology*, 2010. **5**(5): p. 943-949.
82. Payen, D., et al., *A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure*. *Critical care*, 2008. **12**(3): p. R74.
83. Bouchard, J., et al., *Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury*. *Kidney international*, 2009. **76**(4): p. 422-427.
84. Bagshaw, S.M., et al., *Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy*. *Intensive care medicine*, 2009. **35**(5): p. 871-881.
85. Bellomo R, W.L., Langenberg C, May C. Septic acute kidney, i.n.c.N.E.N. 109:, and e95-e100.
86. Prowle JR, E.J., Libago EV, Ronco C. Bellomo R. Fluid, b.a.a.k.i.N.R.N. 6:, and 107-15.
87. Meyer, T.W. and T.H. Hostetter, *Uremia*. *New England Journal of Medicine*, 2007. **357**(13): p. 1316-1325.
88. Hassoun, H.T., et al., *Ischemic acute kidney injury induces a distant organ functional and genomic response distinguishable from bilateral nephrectomy*. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2007. **293**(1): p. F30-F40.
89. Wan, L., et al., *Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know?* *Critical care medicine*, 2008. **36**(4): p. S198-S203.
90. Cinel, I. and S.M. Opal, *Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer**. *Critical care medicine*, 2009. **37**(1): p. 291-304.
91. Cinel, I. and R.P. Dellinger, *Advances in pathogenesis and management of sepsis*. *Current opinion in infectious diseases*, 2007. **20**(4): p. 345-352.
92. Martins, P.S., et al., *Bacterial recognition and induced cell activation in sepsis*. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 2006. **6**(2): p. 183-191.
93. Tracey, K.J., et al., *Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin*. *Science*, 1986. **234**(4775): p. 470-474.
94. Okusawa, S., et al., *Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition*. *Journal of Clinical Investigation*, 1988. **81**(4): p. 1162.
95. Nechemia-Arbely Y, B.D., Pizov G, Shriki A, Rose-John S,, e.a.l.-l.-R.a.p.a.c.r.i.a.k. Galun E, and i.J.A.S.N. 1106-15.
96. Monneret, G., et al., *Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony*. *Molecular medicine*, 2008. **14**(1-2): p. 64.
97. De Vriese AS, B.M.P.t.o.a.r. and f.i.s.C.O.C.C. 474-80.
98. Rittirsch, D., L.M. Hoesel, and P.A. Ward, *The disconnect between animal models of sepsis and human sepsis*. *Journal of leukocyte biology*, 2007. **81**(1): p. 137-143.
99. Sharfuddin AA, S.R., Berg DT, McDougal GE,, P.C. Campos SB, et al. Soluble thrombomodulin protects, and i.k.J.A.S.N. 524-34.
100. Zhang, B., et al., *TLR4 signaling mediates inflammation and tissue injury in nephrotoxicity*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2008. **19**(5): p. 923-932.
101. Tsujimoto, H., et al., *Neutrophil elastase, MIP-2, and TLR-4 expression during human and experimental sepsis*. *Shock*, 2005. **23**(1): p. 39-44.
102. Bilgili, B., M. Haliloğlu, and İ. Cinel, *Sepsis and Acute Kidney Injury*. *Turk J Anaesth Reanim*, 2014. **42**: p. 294-301.
103. Langenberg, C., et al., *Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury*. *Intensive care medicine*, 2007. **33**(9): p. 1614-1618.
104. Ravikant T, L.C.K.b.f.d.i.s. and h.p.J.S.R. 294-7.

105. Bone RC, S.C., Sibbald WJ. Definitions for sepsis and and o.f.C.C.M. 724-6.
106. Dreyer, G., *Acute renal failure: Estimated glomerular filtration rate should be entered on drug charts*. BMJ: British Medical Journal, 2006. **333**(7574): p. 917.
107. TAŞ, F.S., et al., *Akut ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Mortalite Nedenleri*. Fırat Tıp Dergisi, 2011. **16**(3): p. 120-124.
108. 7(4), A.R.F.i.n.C.A.a.I.C.M. and A. 116-118.
109. Bagshaw, S.M., *Novel biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury*. 2008.
110. Floege J, J.J.F.J.P.a.E.o.A. and K.I.C.C.N. 797-71., 2010.
111. Schmitt, R., et al., *Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis*. American Journal of Kidney Diseases, 2008. **52**(2): p. 262-271.
112. Liu, K.D. and D.V. Glidden, *Clinical trials for acute kidney injury: design challenges and possible solutions*. Current drug targets, 2009. **10**(12): p. 1190-1195.
113. Allegren RL, M.T., Rahman SN, Weisberg LS, Fenves, et al.
114. Wheeler, D.S., et al., *Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock*. Critical care medicine, 2008. **36**(4): p. 1297.
115. Bagshaw, S.M., et al., *Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness*. Intensive care medicine, 2010. **36**(3): p. 452-461.
116. Rickli H, B.K., Ammann P ve ark. Time course of serial cystatin C among and d.c.p.K.I. 2006;69:399-405.
117. MacIsaac, R.J., E. Premaratne, and G. Jerums, *Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C*. The Clinical Biochemist Reviews, 2011. **32**(2): p. 61.
118. Mazur, M.J. and R.L. Heilman, *Early detection of acute renal failure by serum cystatin C: a new opportunity for a hepatologist*. Liver transplantation, 2005. **11**(6): p. 705-707.
119. Jernberg, T., et al., *Cystatin Ca novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome*. Circulation, 2004. **110**(16): p. 2342-2348.
120. Ichimura, T., et al., *Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury*. Journal of Biological Chemistry, 1998. **273**(7): p. 4135-4142.
121. Huang, Y. and A. Craig Don-Wauchope, *The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review*. Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy), 2011. **10**(4): p. 260-271.
122. Parikh, C., et al., *Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery*. Kidney international, 2006. **70**(1): p. 199-203.
123. Parikh CR, D.P.N.b.o.a.k.i. and C.C.M. 159-65.
124. Yokoyama, T., et al., *Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage*. The American journal of pathology, 2009. **174**(6): p. 2096-2106.
125. Portilla, D., et al., *Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery*. Kidney international, 2008. **73**(4): p. 465-472.
126. Furman, M.I., et al., *Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction*. The American journal of cardiology, 1996. **78**(8): p. 945-948.
127. Thomson, S.P., et al., *Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction*. Annals of internal medicine, 1995. **122**(5): p. 335-341.
128. Jilma, B., et al., *Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia: no acute effects of aspirin*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1999. **159**(3): p. 857-863.

129. Zahorec, R., *Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill*. Bratislavské lekárske listy, 2001. **102**(1): p. 5-14.
130. Gibson, P.H., et al., *Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting*. The American journal of cardiology, 2010. **105**(2): p. 186-191.
131. Tousoulis, D., et al., *Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside*. Cytokine & growth factor reviews, 2006. **17**(4): p. 225-233.
132. Kalay, N., et al., *Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis*. Angiology, 2012. **63**(3): p. 213-217.
133. Akpek, M., et al., *Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention*. The American journal of cardiology, 2012. **110**(5): p. 621-627.
134. Kaya, M.G., et al., *Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention: a prospective, multicenter study*. International journal of cardiology, 2013. **168**(2): p. 1154-1159.
135. Turhan, H., et al., *Comparison of C-reactive protein levels in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease*. The American journal of cardiology, 2004. **94**(10): p. 1303-1306.
136. Uslu, A.U., et al., *Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever?* BioMed research international, 2013. **2013**.
137. AKKURT, Z.M., et al., *Behçet Hastalığında Artmış Nötrofil/Lenfosit Oranı*.
138. Kahramanca, S., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis*. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2014. **20**(1): p. 19-22.
139. Walsh, S., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer*. Journal of surgical oncology, 2005. **91**(3): p. 181-184.
140. Ubukata, H., et al., *Significance of preoperative evaluations of tumor necrosis factor-alpha, the granulocyte/lymphocyte ratio and their correlation with regard to outcome in gastric cancer patients*. Digestive surgery, 2010. **27**(4): p. 324-330.
141. Satomi, A., et al., *Significance of increased neutrophils in patients with advanced colorectal cancer*. Acta Oncologica, 1995. **34**(1): p. 69-73.
142. Halazun, K.J., et al., *Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. Annals of surgery, 2009. **250**(1): p. 141-151.
143. Shau, H. and A. Kim, *Suppression of lymphokine-activated killer induction by neutrophils*. The Journal of Immunology, 1988. **141**(12): p. 4395-4402.
144. Stenvinkel, P., et al., *IL-10, IL-6, and TNF- α : central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly*. Kidney international, 2005. **67**(4): p. 1216-1233.
145. Turkmen, K., et al., *Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients*. Hemodialysis International, 2013. **17**(3): p. 391-396.
146. 126. Behrman RE, K.R., Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics (16th ed.), Boxer LA, Chapter 127 Neutrophils. W.B. Saunders Company, Pennsylvania; 2000, 606-12.
147. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Annals of internal medicine, 2009. **150**(9): p. 604-612.
148. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation*. Annals of internal medicine, 1999. **130**(6): p. 461-470.
149. Bellomo, R., et al., *Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group*. Crit Care, 2004. **8**(4): p. R204-12.
150. Vandijck, D., et al., *Acute kidney injury, length of stay, and costs in patients hospitalized in the intensive care unit*. Acta Clinica Belgica, 2007. **62**(supplement2): p. 341-345.

151. Vincent JL, O.S., Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: and t.f.c.L. 774-5.
152. Vincent, J., Y. Sakr, and C. Sprung, *Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study*. Crit Care Med, 2006. **34**(2): p. 344-353.
153. Palmar A, L.C., Wan L, May CN, Bellomo R, Bagshaw SM. Epidemiology of septic acute kidney injury. Curr Drug Targets 2009;10:1169- and 78.
154. Müller, V., et al., *Sexual dimorphism in renal ischemia-reperfusion injury in rats: possible role of endothelin*. Kidney international, 2002. **62**(4): p. 1364-1371.
155. Mehta, R.H., et al., *Association of gender and lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass with acute kidney injury and operative mortality in patients undergoing cardiac surgery*. The Annals of thoracic surgery, 2013. **96**(1): p. 133-140.
156. Wang, X., et al., *Risk Factors for Mortality in Patients with Septic Acute Kidney Injury in Intensive Care Units in Beijing, China: A Multicenter Prospective Observational Study*. BioMed research international, 2014. **2014**.
157. Hsu, C., et al., *The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease*. Kidney international, 2008. **74**(1): p. 101-107.
158. Şentürk, E., et al., *Akut Böbrek Hasarlı Sepsis Olgularında RIFLE Kriterlerinin Mortalite ve Morbiditeye Prognostik Etkisi*. Journal of the Turkish Anaesthesiology & Intensive Care Society-JTAICS/Türk Anestezi ve Reanimasyon Dergisi, 2012. **40**(2).
159. MI, Y. and H. MI, *YAŞLANAN BÖBREK*.
160. Pascual, J. and F. Liaño, *Causes and prognosis of acute renal failure in the very old*. Journal of the American Geriatrics Society, 1998. **46**(6): p. 721-725.
161. Van Den Noortgate, N., et al., *Outcome in a post-cardiac surgery population with acute renal failure requiring dialysis: does age make a difference?* Nephrology Dialysis Transplantation, 2003. **18**(4): p. 732-736.
162. Damman, K., et al., *Both in-and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the coordinating study evaluating outcome of advising and counseling in heart failure (COACH)*. European journal of heart failure, 2009. **11**(9): p. 847-854.
163. Smith, G.L., et al., *Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. **47**(10): p. 1987-1996.
164. Bagshaw, S.M., et al., *Review article: Acute kidney injury in critical illness*. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie, 2010. **57**(11): p. 985-998.
165. Ritz E, W.G.P., *Clinical manifestations and Natural history of diabetic nephropathy*. In: Floege J, Johnson JR, Feehally J (eds). Comprehensive Clinical Nephrology. Fourth edition. United States of America. and p. 359-376.
166. Jovanovic, A., et al., *Distinctive characteristics and specific management of diabetic ketoacidosis in patients with acute myocardial infarction, stroke and renal failure*. 2013: INTECH Open Access Publisher.
167. Hou, S.H., et al., *Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study*. The American journal of medicine, 1983. **74**(2): p. 243-248.
168. Leblanc, M., et al., *Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks*. Current opinion in critical care, 2005. **11**(6): p. 533-536.
169. Hsu, C.-y., et al., *Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2009. **4**(5): p. 891-898.
170. 2003;17:, K.F.Ş.i.v.v.t.A.D. and 297-8.
171. Legrand, M., et al., *Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study*. Crit Care, 2013. **17**(6): p. R278.
172. Yegenaga, I., et al., *Evaluation of sepsis/systemic inflammatory response syndrome, acute kidney injury, and RIFLE criteria in two tertiary hospital intensive care units in Turkey*. Nephron Clinical Practice, 2010. **115**(4): p. c276-c282.

173. Neveu, H., et al., *Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study*. Nephrology Dialysis Transplantation, 1996. **11**(2): p. 293-299.
174. Lindeman, R.D. and R. Goldman, *Anatomic and physiologic age changes in the kidney*. Experimental gerontology, 1986. **21**(4): p. 379-406.
175. Kasiske, B.L., *Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney*. Kidney Int, 1987. **31**(5): p. 1153-1159.
176. Mehta, R.L., et al., *Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience*. Kidney international, 2004. **66**(4): p. 1613-1621.
177. Bagshaw, S.M., et al., *A multi-center evaluation of early acute kidney injury in critically ill trauma patients*. Renal failure, 2008. **30**(6): p. 581-589.
178. Anderson, R. and R. Schmidt, *Clinical biomarkers in sepsis*. Frontiers in bioscience (Elite edition), 2009. **2**: p. 504-520.
179. Gaïni, S., O.G. Koldkjær, and S.S. Pedersen, *Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study*. Critical care, 2006. **10**(2): p. R53.
180. Valdivieso, J.R.P., et al., *Impact of prealbumin levels on mortality in patients with acute kidney injury: an observational cohort study*. Journal of Renal Nutrition, 2008. **18**(3): p. 262-268.
181. Pinilla, J.C., et al., *The C-reactive protein to prealbumin ratio correlates with the severity of multiple organ dysfunction*. Surgery, 1998. **124**(4): p. 799-806.
182. Obialo, C.I., et al., *Role of hypoalbuminemia and hypocholesterolemia as copredictors of mortality in acute renal failure*. Kidney international, 1999. **56**(3): p. 1058-1063.
183. Papa, A., et al., *Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease*. Clinica Chimica Acta, 2008. **395**(1): p. 27-31.
184. Teramukai, S., et al., *Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03*. European Journal of Cancer, 2009. **45**(11): p. 1950-1958.
185. Paesmans, M., et al., *Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party*. Journal of Clinical Oncology, 1995. **13**(5): p. 1221-1230.