

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ İLE
TAKİP EDİLEN HASTALARIN SINIFLANDIRILMASI VE
MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Uzmanlık Tezi

Dr. C.ALPER USLUOĞULLARI

Ankara / 2008

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ İLE
TAKİP EDİLEN HASTALARIN SINIFLANDIRILMASI VE
MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Uzmanlık Tezi

Dr.C. Alper USLUOĞULLARI

Tez danışmanı

Doç. Dr. Siren SEZER

Ankara / 2008

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN SINIFLANDIRILMASI VE MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

ÖZET

Akut böbrek yetmezliği (ABY), saatler-günler içinde böbrek fonksiyonlarının bozulmasıyla ve glomerüler filtrasyon hızında azalmayla seyreden bir tablodur. ABY, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda, kritik tabloya %5-20 oranında eşlik etmekte ve sıklıkla “çoklu organ yetmezliği sendromunun” bir parçası olarak yer almaktadır ve mortalite oranı %35–65 arasında değişmektedir. Sağ kalan hastalarda, kronik renal replasman tedavisi ihtiyacı yalnızca %5 oranında görülmektedir. Bu nedenle, bu hastalarda temel amaç, zamanında uygun koruyucu tedavi stratejileriyle ve etkili renal replasman tedavisi ile gelişebilecek üremik ve diğer komplikasyonların önlenmesidir.

Yoğun bakımdaki kritik hastalarda, diyabet hastalığından bağımsız olarak hiperglisemi ve insülin direnci sık ortaya çıkan bir durumdur. Bu konuda kontrollü çalışmalar olmamasına karşın kritik hastalarda belirgin hipergliseminin ve insülin direncinin morbidite ve mortalite oranlarında artmaya neden olduğu gösterilmiştir. Metabolik ve hormonal fonksiyonlardaki bozulmalar ABY'nin eşlik ettiği çoklu organ yetmezliğinde bir parçası olabileceği gibi ABY gelişen hastalarda mortalite ve morbiditenin artmasına da katkıda bulunabilirler. Biz de çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde ABY gelişen hastaların prognozuna etki eden faktörleri değerlendirirken özellikle hiperglisemi ve insülin direncinin etkilerini değerlendirdik. Bu amaçla ABY tanısıyla yatırılan hastaların yatırıldığı günden itibaren, herhangi bir nedenle hastaneye yatıp hastanede ABY gelişen hastaların ise ABY tanısı aldığı günden itibaren prospektif takipleri yapıldı. Hastaların bu süredeki kan glukoz değerleri günde 4 kez olmak üzere yakın takip edildi ve ortalama günlük glukoz değerleri kaydedildi.

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne ABY tablosuyla başvuran veya hastaneye yattıktan sonraki dönemde ABY gelişen ve yoğun bakım ünitesinde yatan toplam 50 hasta dahil edildi. Hastaların ABY tanı kriteri olarak, bazal kreatinin düzeyinin en az %50 oranında yada 0,5 mg/dL ve üzerinde üzerinde artış göstermesi öngörüldü. RIFLE

sınıflamasına göre hastalar risk (riskli) grubunda 25(%50), injury (hasar) grubunda 9(%18), failüre (yetmezlik) grubunda 16(%32) kişi olmak üzere gruplara ayrıldı. Hasta grupları klinik ve laboratuvar tetkikleri açısından karşılaştırıldı. İnsülin değerleri ve insülin direnci (HOMA-IR), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu ($P=0,034, P=0,004$). Hastaların IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1), IGFBP3 (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein3), PTH (paratiroid hormon), TSH (tiroid sitümulan hormon) değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmadı. Hastaların takibinde hemodiyaliz ihtiyacı olup olmaması, yoğun bakımda yatış süreleri ve mortalite oranları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı ($P=0,017, P=0,010, P=0,001$).

Hastaların takibinde 24 hasta yaşamış ve renal fonksiyonları diyalizden bağımsız olarak iyi seyretmiş; 26 hasta ise eksitus olmuştur. Bu iki grup karşılaştırıldığında exitus olan grupta kan glukoz değerlerinin ortalaması ve insülin direnci (HOMA-IR) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($P=0,004, P=0,001$). Bu sonuçlar, hiperglisemiyle beraber insülin direncinin yoğun bakımda ABY olan hastalarda mortaliteye eşlik eden en önemli nedenlerinden biri olduğunu destekler nitelikteydi. İdrar çıkışı göreceli olarak azalan ve diyaliz ihtiyacı olan hastalarda, mortalitenin istatistiksel olarak çok daha yüksek oranda olduğu saptandı (Sırasıyla $P=0,001$ ve $P=0,011$).

Bu bulgular ışığında, ABY gelişen hastaları RIFLE kriterlerine göre sınıflayıp takip ederek mortaliteye eşlik eden faktörleri daha erken saptamaya çalıştık. Hiperglisemi ve insülin direncinde eşlik ettiği ABY hastalarındaki yüksek mortalite oranları göz önüne alınarak, bu hastalarda bilinen ve yeni tedavi stratejilerinin yanında yakın kan glukoz düzeyi takibi, ılımlı ve kontrollü insülin tedavisinin de yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: ABY, RIFLE sınıflaması, hiperglisemi, İnsülin direnci, Mortalite
Prognoz

ABSTRACT

Classification of Acute Renal Failure Patients in Intensive Care Unit And Factors of Effecting Mortality

Acute renal failure (ARF) is a syndrome characterized by deterioration of renal function and decrease in glomerular filtration rate (GFR) in hours to days. ARF, specially seen in patients in intensive care unit (ICU) generally as a part of “multi-organ failure syndrome” with a percentage of 5-20%, and mortality rate of 35-60%. For survivors, renal replacement treatment is required for only 5%. For this reason, the main aim in these patients is to prevent uremic complications with suitable preventive therapy strategies and with suitable and effective renal replacement therapy if needed.

Hyperglycemia and insulin resistance are common during critical illness in ICU, irrespective of pre-existing diabetes mellitus and are associated with increasing morbidity and mortality. Additionally, the development of clinical ARF is frequently associated with a number of other organ system failures, which may compound these metabolic and hormonal derangements and contribute to increased morbidity and mortality. In our study, factors which affect the prognoses of the patients in the intensive care unit who have the ARF were evaluated. Especially the effects of hyperglycemia and insulin resistance were focused. For this reason the follow up was made for the patients hospitalized with the diagnose of the ARF and the patients whose diagnose was done after hospitalizing. The patient’s glucose values are followed four times a day and their average glucose values are recorded.

For this study, a sample of 50 patients, who admitted to Başkent University Hospital with diagnose of ARF, or who developed ARF in ICU after hospitalization were included. For ARF diagnose, a basal creatinin level higher than a least 50% or an increase higher than 0,5 mg/dL was considered. Patients were separated according to RIFLE classification, as 25(50%) in (risk), 9(18%), in Injury and 16(32%) in Failure group. Patient groups were compared by their clinical and laboratory techniques. Insulin values and insulin resistance had meaningful differences as statistical between groups ($P=0,034, P=0,004$). However, when the IGF-1 (insulin-like growth factor-1), IGFBP3 (insulin-like growth factor binding protein3), PTH (parathyroid hormone), TSH (thyroid stimulation hormone) values comparison didn’t have a

meaningful differences. During the patients follow up, the hemodialysis requirement, time at intensive care unit and mortality ratios were compared but there was meaningful statistical differences ($P=0,017$, $P=0,010$, $P=0,001$).

During the follow-up of the patients 24 of them were alive and renal functions were good independent of dialysis but 26 of the patients were exitus. When this two groups were compared, at the exitus group the average value of blood glucose value and insulin resistance (HOMA-IR) statistically increased ($P=0,004$, $P=0,001$). These results showed that one of the most important reason for mortality for the patients who has ARF in ICU is insulin resistance with hyperglycemia. The mortality was significantly higher ($P=0,001$ ve $P=0,011$) at the patients whose urine output decreased gradually and who needs dialysis.

With these findings, the patients with ARF were classified with RIFLE criteria and they were followed to diagnose the factors cause mortality. When the ARF patients with high mortality ratios which caused by hyperglycemia and insulin resistance was considered, we think that in addition to known and new treatment strategies, following of the blood glucose level, mild and controlled insulin treatment will be beneficial.

Key words: ARF, RIFLE classification ,hyperglycemia,insulin resistance,Mortality, Prognosis

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO:

Özet	3
Abstract	5
İçindekiler	7
Simgeler ve Kısaltmalar	8
Tablolar ve Şekiller	9
Giriş ve Amaç	10
Genel Bilgiler	12
Materyal ve Metod	29
Bulgular ve Hastalar	31
Tartışma	42
Sonuç ve Öneriler	48
Kaynaklar	52

SİMGELELER ve KISALTMALAR

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokeri
AT	: Anjiotensin
ATN	: Akut tübüler nekroz
BKİ	: Beden kütle indeksi
Cr	: Kreatinin
CRP	: C-Reaktif Protein
DCCT	: Diabetes Complication and Control Trial
DM	: Diabetes Mellitus
EGİR	: Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu
ELISA	: Enzim İlişkili İmmun Serbest Ölçüm (Enzyme-linked immuno sorbent assay)
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı (Glomerular filtration rate)
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High density lipoprotein)
HOMA	: Homeostasis Model Assessment
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein3
IL	: İnterlökin
İSA	: İntrensek semptomimetik aktivite
NO	: Nitrik Oksit
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi
PCOS	: Polikistik over sendromu
QUICK	: Kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi (Quantitative insulin sensitivity index)
RAS	: Renin-Anjiotensin Sistemi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
TG	: Trigliserid
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TURDEP	: Türkiye diyabet epidemiyolojisi
u-PA	: Ürokinaz plazminojen aktivatörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLolar

- Tablo 4.1** : Hastaların hastaneye yatış nedenleri
- Tablo 4.2** : Hastaneye yatış öncesi ek hastalıklar
- Tablo 4.3** : Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatış nedenleri
- Tablo 4.4** : Hastaların ABY etyolojileri
- Tablo 4.5** : Hastanede geçen sürelerle ilgili bilgiler
- Tablo 4.6** : Takipteki Laboratuvar değerleri
- Tablo 4.7** : Hastanede ABY geliştiği tarihteki bazı hormon değerleri ve laboratuvar bulguları
- Tablo 4.8** : RIFLE göre hasta dağılımı
- Tablo 4.9** : RIFLE sınıflamasına göre hastalığın seyri
- Tablo 4.10** : RIFLE sınıflamasına göre mortalite oranı
- Tablo 4.11.** : RIFLE göre laboratuvar ve vital bulguların karşılaştırılması
- Tablo 4.12.** : RIFLE göre glukozun ve bazı hormonların laboratuvar düzeyleri
- Tablo 4.13.** : Bazı sosyodemografik verilerin ve ek hastalık öykülerinin gruplar arasında karşılaştırılması
- Tablo 4.14.** : Hastaneye yatıştan itibaren geçen bazı sürelerin (gün olarak) ortalamalarının gruplara göre karşılaştırılması
- Tablo 4.15.** : Akut böbrek yetmezliği geliştiğinde hastalardaki laboratuvar parametrelerinin ve vital bulgularının gruplar arasında karşılaştırılması
- Tablo 4.16.** : Hormon değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

GRAFİKLER

GRAFİK 1. RIFLE Sınıflama sistemi

GRAFİK 2. Günlük glukoz değerlerinin karşılaştırılması

GRAFİK 3. HOMA-IR skorunun gruplar arasında grafiksel gösterimi

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Akut böbrek yetmezliği (ABY), saatler-günler içinde böbrek fonksiyonlarının bozulmasıyla ve glomerular filtrasyon hızında azalmayla seyreden bir tablo olup, tanımında çeşitli farklılıklar olmakla birlikte, serum kreatinin düzeyinin; bazal düzeyin en az %50 oranında, veya 0,5 mg/dL'nin üzerinde artış göstermesi olarak tanımlanabilir (1). Akut böbrek yetmezliği, oldukça sık görülen bir komplikasyondur ve hastaneye yatan hastalarda görülme oranı % 2-5'dir (2). Günümüzde, ABY gelişme sıklığının bu derece yüksek olması ve ABY gelişen hastalarda görülen yüksek iyileşme oranları, potansiyel olarak düzeltilebilir olan bu soruna karşı ilgiyi artırmaktadır (3).

ABY, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda, kritik tabloya %5-20 oranında eşlik etmekte ve sıklıkla "çoklu organ yetmezliği sendromunun" bir parçası olarak yer almakta, mortalite oranı ise %35-65 arasında değişmektedir (4). Yoğun bakım hastalarında ABY gelişmesi hastanın ölüm riskini ciddi biçimde artırdığı gibi, yoğun bakımda kalış süresini uzatır, diyaliz ve benzeri diğer pahalı tedavi yöntemlerini gündeme getirerek; maliyeti artırır (5). Bu nedenle bu hastalarda temel amaç, uygun koruyucu tedavi stratejileriyle ve gerekirse uygun renal replasman tedavisi ile etkin ve hızlı bir şekilde müdahale edip gelişebilecek üremik ve diğer komplikasyonların önlenmesidir (5).

Yoğun bakımda gelişen ABY, böbrek işlevlerindeki kayıplar sonucunda meydana gelen metabolik ve hormonal bozukluklarla birliktelik gösterebilir. Metabolik ve hormonal fonksiyonlardaki bozulmalar ABY'nin eşlik ettiği çoklu organ yetmezliğinin bir parçası da olabilirler ve ABY gelişen hastalarda mortalite ve morbiditenin artmasına da katkıda bulunabilirler (6). Yoğun bakım hastalarında özellikle stres hormonlarının aktive olması, çeşitli sitokinlerin ve moleküllerin de etkisiyle hiperinsülinemi, insülin direnci ve hiperglisemi meydana gelir (7). Son yıllarda yapılan çalışmalar da insülin direnci ve hipergliseminin kritik yoğun bakım hastalarında mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir metabolik ve hormonal bozukluk olduğu gösterilmiştir (7).

Genel olarak yoğun bakımlarda kullanılan ve hastalığın ciddiyetini gösteren değerlendirme sistemi olan APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) sistemi ABY gelişen hastalar için ölüm riskini ve hastalığın ciddiyetini tahmin etmede yeterince başarılı değildir (8). Bunun yanında ABY sınıflandırılmasında ortak kriterler, belirlenmek üzere geliştirilen, hastalığın ciddiyetine göre derecelendirilmiş RIFLE kriterleri kullanılmaya başlanmıştır (9). Bu kriterlere göre hastalar Risk (riskli), Injury (hasar), Failure

(yetmezlik), Lost (kayıp), ESRD (Son Dönem Böbrek hastalığı) olarak sınıflandırılmaktadır (9).

ABY gelişiminde olduğu gibi, prognozunda da etkili birçok faktör vardır. Bu faktörlerden olan hiperglisemi ve insülin direnci üzerine son yıllarda yapılan bir çok insan ve hayvan çalışması da böbreğin glukoz dengesi ve insülin direnci üzerinde hem önemli bir role sahip olduğunu hem de gelişebilecek insülin metabolizması bozukluğundan etkilenebileceğini göstermiştir (42). Böbrek sistemik glukoz üretiminin %25 kadarını glukoneogenez yoluyla sağlar. Böbreğin glukoz dengesi üzerine etkisi insülin tarafından kontrol edilir. İnsülinin ettiği major hedef organ olan böbrekte meydana gelen fonksiyon kaybı da insülin direnci gelişimine katkıda bulunabilir (6,42). Yoğun bakım hastalarında mevcut olan hiperglisemi ve insülin direncinin farklı mekanizmalarla böbrek hasarı gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (6,42). Yapılan çalışmalarda yoğun bakımda yatan kritik hastalarda uygulanan yakın kan glukoz değeri takibi ile, ılımlı ve kontrollü insülin tedavisiyle hem ABY gelişme sıklığı azalmış, hem de ABY gelişen hastalarda morbidite ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (6,7,41,42,43). Akut böbrek yetmezliğinde, prognozu etkileyen faktörlerin belirlenmesi, gelecekte bu klinik sorunun tedavisinde yeni yaklaşımlara ışık tutacak ve belki de mortalite ve morbidite oranlarında azalma sağlayacaktır (11,12).

Çalışmamızda, hastanemize akut böbrek yetmezliği tablosuyla başvuran ve hastaneye yattıktan sonraki dönemde ABY gelişmesi sonucu yoğun bakım ünitesinde izlenen ve RIFLE kriterlerine göre sınıflandırılan toplam 50 hastanın prospektif takiplerini yaparak; hastaneye yatış öncesinde kullandıkları ilaçlar, komorbid durum, ABY gelişmeden önceki, ABY geliştiği tarihteki ve takip eden dönemdeki vital bulguları, kan gazları, kan glukoz, insülin, IGF, IGFBP3, PTH, TSH değerleri olmak üzere laboratuvar parametrelerini, kullandığı ilaç tedavileri, varsa renal replasman tedavisi ihtiyacı ve süresi değerlendirilerek, ABY gelişen hastaların prognozu üzerinde etkili olabilecek faktörleri, özellikle kan glukoz değerleri, insülin direnci düzeylerini ortaya koymayı ve bu sorunun takibinde, tedavisinde yeni açılımlara katkıda bulunabilmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ TANIMI, BELİRTİ ve BULGULARI

Akut böbrek yetmezliği (ABY), saatler-günler içinde böbrek işlevlerinin bozulmasıyla ve glomerular filtrasyon hızında azalmayla seyreden bir tablodur. Tanımında çeşitli farklılıklar olmakla birlikte; en yaygın kabul edileni serum kreatinin düzeyinin; bazal düzeyin en az %50'si oranında, veya 0,5 mg/dL'nin üzerinde artış göstermesidir (1). Akut böbrek yetmezliğinde; böbrek işlevlerinin bozulması sonucunda, atılamayan metabolik ürünlerin serum düzeylerinin artmasıyla karakterize olan tabloya üremi adı verilir. Üremi gelişen bir hastada meydana gelen başlıca belirti ve bulgular; pulmoner ödem, hiponatremi, hiperkalemi, asidoz, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, iştahsızlık, bulantı, kusma olarak sıralanabilir (1). Üremik tablo, tüm sistemleri etkilemektedir. Bozulan kalsiyum, fosfor metabolizması ve sekonder hiperparatiroidi sonucunda kemik metabolizması bozuklukları gelişmektedir. Hematolojik anormallikler, anemi, bozulmuş hemostaz, enfeksiyona yatkınlık şeklinde kendini göstermektedir. Üremi, ayrıca sinir-kas-iskelet sistemi bulguları, gastroenterolojik ve endokrinolojik sorunlarla karşımıza çıkabilmektedir (10).

ABY yoğun bakıma gerek duyulan durumlar dışında genellikle tamamı ile geri dönebilen iyi klinik gidişli bir tablodur. Son yıllarda yoğun bakım ve yapay böbrek tedavi olanaklarının çok gelişmesine rağmen, yoğun bakım hastalarında diğer organ yetmezlikleri ile birlikte görüldüğünde ölüm oranının%50-70'leri bulduğu bildirilmiştir (2). ABY'de kendisini oluşturan nedene ve birlikte bulunan diğer hastalıkların ciddiyetine bağlı olarak ölüm riski farklılık gösterir. Örneğin, nefrotoksik ilaçların neden olduğu ABY'de bu oran %30 iken, olay solunum, karaciğer yetmezliği ve diğer organ yetmezlikleri ile birlikte gelişmişse ölüm riski %90'ları bulur. Bu nedenle, bu hastalarda temel amaç; uygun koruyucu tedavi stratejileriyle ve eğer gerekirse uygun ve etkili renal replasman tedavisi ile bu hastalarda gelişebilecek üremik komplikasyonların önlenmesidir (11).

2.2 FİZİK MUAYENE ve LABORATUVAR BULGULARI

Akut böbrek yetmezliği belirtileri geliştiğinde, belirtiler sıklıkla azotemiye bağlıdır. Bulantı, kusma, halsizlik ve algıda bozukluk görülebilir. Hipertansiyon nadir görülse de, sıvı hemostazı sıklıkla bozulmuştur. Prerenal ABY'de hipovolemi görülebilirken, intrinsek ve post renal ABY'de hipervolemi gelişmektedir. Azotemiye bağlı perikardiyal effüzyon oluşabilir ve oskültasyonda sürtünme sesi duyulabilir. Efüzyonlar, kardiyak tamponada

ilerleyebilir. Kardiak aritmiler, sıklıkla hiperpotasemiye bağlıdır. Akciğer muayenesinde de hipervolemiye bağlı raller duyulabilir. Nonspesifik diffüz ağrı, ileus ve trombosit işlev bozukluğuna bağlı kanamalar görülebilir. Nörolojik muayenede, konfüzyon ve asteriksis bulunabilir. Eğer ABY uygun şekilde tedavi edilmezse, sıvı ve elektrolit bozukluklarına bağlı pareteziler, fosfat retansiyonuna ikincil hipokalsemi görülebilir.

Başlıca laboratuvar bulguları artmış serum BUN ve serum kreatinin düzeyleridir. Potasyum atılımındaki bozukluğa bağlı hiperpotasemi saptanabilir. Organik asid klirensinin azalmasına bağlı olarak anyon açığı ile seyreden metabolik asidoz sıklıkla görülür. Fosfor, hasarlı tübül epitellerinden salınmadığı için, artmış hücresel katabolizmanın da etkisiyle, hiperfosfatemi gelişir. Hipokalsemi, metastatik kalsiyum-fosfor depolanmasına bağlı olabilir ki, bu durumda kalsiyum ile fosforun çarpımı 70 mg/dL'nin üzerindedir. Azalmış eritropoietin yapımına bağlı olarak anemi gelişebilirken, eş zamanlı trombosit işlev bozukluğu tipiktir (12).

2.3 SINIFLAMA VE ETYOLOJİ

ABY'li bir hastaya yaklaşımda, altta yatan nedeni aydınlatmak önemlidir (1). ABY başlıca 3 kategoride sınıflanabilir: (1) prerenal azotemi, (2) intrinsek renal bozukluk ve (3) postrenal azotemi.

2.3.1 Prerenal azotemi:

ABY'nin en sık görülen nedenidir ve %40-80 sıklıkta olduğu düşünülmektedir. Altta yatan sebep renal hipoperfüzyondur. Renal hipoperfüzyon halinde, başlangıçta, renal dokuda bir hasar olmadığı için, eğer renal kan akımı hızla düzeltilebilirse, renal parankim hasarının oluşmasının önüne geçilebilir ve böbrek yetmezliği geri döndürülebilir. Fakat, renal hipoperfüzyon sürerse, renal iskemi ve buna bağlı intrinsek renal hasar gelişimi kaçınılmazdır (13).

Renal perfüzyondaki azalmanın başlıca 3 sebebi olabilir: Bunlar; intravasküler hacimde azalma olması, vasküler rezistansta gelişen değişiklikler ve düşük kardiak atım olarak sıralanabilir (14).

Hacim kaybının nedenleri arasında, hemoraji, gastrointestinal sistem kayıpları, dehidratasyon, aşırı diürez, ekstravasküler boşluğa sekestrasyon, pankreatit, yanıklar, travma ve peritonit sayılabilir (13). Sistemik vasküler rezistanstaki değişiklikler, sepsis, anafaksi, anestezi ve ardyükü azaltan ilaçlara bağlı olarak gelişebilir. ACE inhibitörü grubu ilaçlar, efferent arteriolar konstrüksiyonunu afferent arteriyollerden bağımsız olarak korumaktadırlar

ve bunun sonucunda glomerular filtrasyon oranı(GFR) düşmektedir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ise, prostaglandinlerin etkilerini engelleyerek afferent arteriyollerin vasodilatasyonuna neden olurlar (14). Bu nedenle, siroz ve kalp yetmezliği gibi durumlarda renal kan akımını artırmak amacıyla gelişen prostaglandin miktarındaki artışa engel olduklarından, böbrek işlevlerinde kötüye gidişe katkıda bulunmaktadır. Epinefrin, norepinefrin, yüksek doz dopamin, anestezi ajanları ve siklosporinin de renal vasokonstrüksiyona yol açan etkileri bilinmektedir (15). Renal arter stenozu da artmış rezistans ve renal perfüzyonda azalmaya yol açmaktadır. Özellikle, bilateral renal arter stenozu olan hastalarda ve soliter böbreği olup renal arter stenozu olan hastalarda, ACE inhibitörü ve Anjiotensin II reseptör blokeri grubu ilaç kullanımıyla, akut böbrek yetmezliği oranları % 38'e kadar yükselebilmektedir (30).

Düşük kardiyak atım, düşük efektif renal arteriyel kan akımıyla sonuçlanan bir durumdur. Bu tablonun nedenleri arasında, kardiyojenik şok, konjestif kalp yetmezliği, perikardial tamponad ve pulmoner emboli yer almaktadır. Kardiyak aritmiler ve kapak hastalıkları da kardiyak atımda azalmaya neden olabilir. Özellikle yoğun bakım ünitesinde pozitif basınçlı ventilasyona maruz kalan hastalarda, venöz dönüşteki azalmaya bağlı olarak, kardiyak atımda azalma söz konusudur.

GFR'nin ani olarak düştüğü durumlarda, ABY'nin prerenal nedenlere mi, yoksa intrinsek renal nedenlere mi bağlı geliştiğini ayırt etmek, tedavi yaklaşımı açısından oldukça önemlidir. Öykü ve fizik muayenenin yanısıra, idrar analizi yardımcı olabilir. Prerenal azotemide görülen, henüz hasarlanmamış tübüllerden gerçekleşen artmış üre reabsorpsiyonuna bağlı BUN/Kreatinin oranının 20:1'in üzerinde bulunması prerenal sebebi destekleyicidir. Oligürik hastalarda, bir diğer faydalı indeks, fraksiyone sodyum atılımıdır (FE_{Na}). GFR'deki azalma sonrası, eğer intrinsek tübüler disfonksiyon yoksa, böbreklerden hızla su ve sodyum reabsorpsiyonu gelişir ki, bunun sonucu olarak, prerenal azotemili hastalarda, FE_{Na} 'nın %1'in altına düştüğü gözlenir. FE_{Na} aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

$$FE_{Na} = \frac{\text{İdrar Sodyum} / \text{Plazma Sodyum}}{\text{İdrar Kreatinin} / \text{Plazma Kreatinin}} \times \% 100$$

Bu formülün oligürik durumlarda (idrar çıkışı < 500 mL/24 saat) olduğu durumlarda kullanılması daha uygundur, çünkü oligürik olmayan durumlarda böbreklerden su ve sodyum reabsorpsiyonu bu denli hızlı olmayabilir. Diüretikler de sodyum atılımını artırarak yanlış

sonuçlara neden olabilirler. Bu nedenle, diüretik kullanımını takip eden 12-24 saat içinde FE_{Na} hesaplanması önerilmemektedir. Ayrıca intrinsek bir ABY nedeni olan glomerulonefrit gelişmesinde de FE_{Na} düşük bulunabilir.

Prerenal azoteminin tedavisi, hemen daima alta yatan bozukluğun tedavisini içerir, ayrıca; övoleminin sağlanması, serum potasyumunun yakın takibi, nefrotoksik ilaçlardan uzak durulması tedavide dikkat edilmesi gereken diğer önemli noktalar. Volüm durumu, ilaç kullanımı, kardiyak fonksiyon değerlendirmesi dikkatle yapılmalıdır (1).

Renal hipoperfüzyona yol açan böbrek dışı etkenlerin düzeltilmesi halinde, prerenal azotemi de düzeltilebilmektedir. Aksi halde, uzun süreli renal hipoperfüzyonun iskemik akut tübüler nekrozla sonuçlanması kaçınılmazdır (1).

2.3.2 Postrenal azotemi:

ABY'nin en az sıklıkta görülen formu olup, vakaların %5-10'undan sorumludur, fakat tespiti halinde yüksek oranda böbrek fonksiyonlarında düzelme sağlanabildiği için mutlaka akla getirilmelidir. Post renal azotemi gelişebilmesi için ya her iki böbreğin de idrar akımının engellenmesi ya da, işlev gören tek böbreğin idrar akımının obstrüksiyonu gerekmektedir. Tüm nefronlarda intraluminal basınçta artış ve buna bağlı GFR'da azalma meydana gelir.

Post renal azotemi nedenleri arasında, üretral obstrüksiyon, mesane işlev bozukluğu ve obstrüksiyonu, her iki üreter veya renal pelvislerin obstrüksiyonu sayılabilir. Erkeklerde en sık görülen sebep benign prostat hipertrofisidir ve çeşitli nedenlerle antikolinergik ilaç kullanan hastalarda risk artar. Mesane, prostat, serviks kanserleri, retroperitoneal olaylar ve nörojenik mesane obstrüksiyon nedeni olabilmektedir. Daha nadir sebepler arasında, kan pıhtıları, bilateral üreter taşları, üretral taş veya striktür, bilateral papiller nekroz sayılabilir. İşlev gösteren tek böbreği olan hastalarda, soliter üreterin obstrüksiyonuyla postrenal ABY gelişebilmektedir.

Hastalar, oligürik veya nonoligürik olabilirler ve alt abdomende ağrı ve hassasiyetten yakınabilirler. Obstrüksiyon, sebebe bağlı olarak, geçici veya sürekli olabilir. Fizik muayenede, prostatta büyüme, distandü mesane veya abdominal kitle tespit edilebilir.

Laboratuar bulgularında; başlangıçta, yüksek idrar osmolalitesi, düşük idrar sodyumu, artmış BUN/Kreatinin oranı ve düşük FE_{Na} bulunabilir ve bu tablo prerenal azotemiye taklit edebilir. Takip eden günler içinde, intrinsek böbrek hasarı gelişmesiyle, böbrekler idrarı konsantre edemez hale gelir ve idrar sodyumu artar ve sonucunda isostenüri gelişir. İdrar sedimenti sıklıkla benign görünümlüdür.

Postrenal ABY düşünölen hastalarda, genişlemiş mesaneye karşılık abdomen ultrason incelemesinde hidroüreter veya hidronefroz yoksa, hastaya derhal mesane ultrasonografisi ve mesane kateterizasyonu yapılmalıdır. Eğer idrar akımı sağlanabilirse, bu hastalarda sıklıkla postobstrüktif diürez meydana gelir ki, bu durum dehidratasyon ve hipokalemi yönünden yakın takip gerektirir. Nadiren, obstrüksiyon ultrasonografi ile gösterilemeyebilir. Örneğın, tümör veya radyoterapiye bağı retroperitoneal fibroziste, üriner sistemde dilatasyon olmayabilir. Böyle durumlarda, postrenal azotemi şüphesi sürmekteyse, bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans inceleme (MRI) ile tanı doğrulanabilir. Obstrüksiyonun geliştiğı günler içinde, kateter, stent veya diğeri cerrahi uygulamalarla düzeltilmesi halinde, böbrek işlevlerinde tam düzelme sağlanması olasılığı oldukça yüksektir (16, 17, 18).

2.3.3 İntrensek renal yetmezlik:

Tüm ABY olgularının yaklaşık %50'sinden sorumlu olup, prerenal ve postrenal azotemilerinden farklı olarak parankimal hasar mevcuttur. Hücresel hasarın meydana gelebileceğı olası bölgeler; tübüller, interstisyum, vasküler yapılar ve glomerüllerdir.

2.3.3.1. Akut Tubuler Nekroz (ATN):

. İntrensek ABY'nin en sık nedeni olup, olguların yaklaşık %85'ini kapsar. Tübül hasarı ön planda olup, en önemli 2 nedeni iskemi ve toksin maruziyetidir. İskemi, tübüller hasara sıklıkla düşük perfüzyon durumlarında yol açarken, öncesinde hemen daima prerenal azotemi söz konusudur. İskemik ABY'de, hem yetersiz GFR, hem de parankim hücrelerinde yetersiz kanlanma vardır. Bu durum, genellikle, dehidratasyon, şok, sepsis gibi uzamış hipotansiyon ve hipoksemi hallerinde görölmektedir. Major cerrahi girişimlerde de, özellikle vasodilatasyona yol açan anestezi ajanlarla daha da artan uzamış hipotansif periyodlar görülebilir (19).

ATN'nin bir diğeri önemli nedeni nefrotoksin maruziyetidir. Eksojen nefrotoksinler, endojen nefrotoksinlere kıyasla çok daha sık bu tabloya neden olmaktadır.

Eksojen nefrotoksinler, başlıca ilaçlar, radyolojik görüntüleme kullanılan kontrast ajanlar, organik çözücüler ve ağır metallere oluşur. Hastaneye yatan hastaların %25'inde, terapötik düzeylerde bile olsa, aminoglikozid grubu antibiyotiklerle tedavi edildiklerinde, ATN gelişmektedir. Bu grup ilaçlara maruziyetten genellikle 5-10 gün sonra nonoligürik ABY oluşur. Altta yatan böbrek hastalığının olması, dehidratasyon varlığı ve ileri yaşta

olmanın ATN gelişimine yatkınlaştırıcı etkenler olduğu bilinmektedir. Aminoglikozidler, böbrek dokusunda yaklaşık 1 ay boyunca tespit edilebilirken, aminoglikozid tedavisinin sonlandırılmasına rağmen nefrotoksik etkilerin sürmesi beklenir. Bu grup ilaçların serum düzeylerinin tespiti, renal toksisite için fikir verebilir. Antifungal bir ilaç olan amfoterisin B'nin ise, nefrotoksik etkilerinin doz bağımlı olduğu ve genellikle 2-3 gramın üzerindeki dozlarda ATN riskini arttırdığı gösterilmiştir. Amfoterisin B'ye bağlı olarak, özellikle distal tübüler hasar görülmekte, buna bağlı distal renal tübüler asidoz, hipokalemi ve nefrojenik diyabetes insipidus gelişebilmektedir. Vankomisin, asiklovir ve sefalosporinlerin de ATN'ye neden oldukları bilinmektedir (20). Radyografik kontrast ajanlar da direkt olarak nefrotoksik olabilmektedirler. Kontrast nefropatisi, hastanede yatan hastalardaki ABY'nin en önemli 3 sebebinden biridir. Kontrast nefropatisinin direkt tübüler epitelyal hücrelerde toksik etkisinin yanısıra, renal medullada da iskemiye yol açtığı düşünülmektedir. İleri yaş, altta yatan böbrek hastalığının olması (serum kreatinin > 2 mg/dL), hipovolemi, diyabetik nefropati varlığı, NSAID ve ACE inhibitörleri gibi diğer nefrotoksik ilaçlara maruz kalınması, kontrast nefropatisi için yatkınlaştırıcı etkenler olarak göze çarpmaktadır. Özellikle diyabetes mellitus ile renal işlev bozukluğunun bir arada olması kontrasta bağlı ATN riskini %15-50'ye kadar yükseltmektedir. Yüksek riskli hastalar için, mümkün olduğunca az miktarda kontrast madde kullanılması, ve kullanım öncesi ve sonrasında hastaların en az 12 saat, 1 L izotonik NaCl ile hidrasyonu korunma açısından son derece önemlidir. Mannitolün ve furosemidin korunma açısından hidrasyona karşı üstünlüğü gösterilmemiştir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ise, kontrast öncesi ve sonrasında her 12 saatte bir oral 600 mg dozunda verilecek asetilsistein ile kontrasta bağlı nefropati oranlarında azalma sağlandığı gösterilmiştir (21,22,23). Kontrast maruziyeti öncesi ve sonrasındaki 48 saatlik dönemde, diğer olası nefrotoksik ilaçlardan ısrarla sakınmak gereklidir (24,25).

Siklosporin toksisitesi genellikle doz bağımlıdır ve ciddi vasokontrüksiyona bağlı olarak distal tübüler işlev bozukluğu ile sonlanır. Toksikiteden sakınmak için, düzenli serum siklosporin düzeyi takibi önerilmektedir. Renal transplant rejeksiyonunu önlemek amacıyla siklosporin alan hastalarda, transplant rejeksiyonu ile siklosporin toksisitesini ayırt etmek için renal biyopsi yapılması gerekebilir. İlacın kesilmesi veya dozda azaltmaya gidilmesiyle renal işlevler genellikle düzelmektedir.

Diğer eksojen nefrotoksinler arasında, sisplatin gibi antineoplastik ajanlar, organik çözücüler, civa, kadmiyum ve arsenik gibi ağır metaller yer alır (20).

Endojen nefrotoksinler, vücutta endojen olarak meydana gelir ve bu nefrotoksik maddeler arasında hem içeren ürünler, ürik asid ve paraproteinler yer alır. Rabdomiyolizin bir

sonucu olarak ortaya çıkan miyoglobinin, ATN'ye ilerleyebilir. Nekrotik kaslardan, büyük miktarlarda miyoglobin salınımı olması sonrası, sözkonusu miyoglobin glomerüllerden serbest şekilde filtre olur. Daha sonra, miyoglobin renal tubüllerden reabsorbe olur, ve tubüllerde doğrudan toksik hasara neden olabilir. İntrarenal vasokonstriksiyon ve pigmente silendirlerin distal tubuler obstrüksiyona yol açması sonucu da renal hasar meydana gelmektedir. Bu tip renal hasar, "crush injury" (26), uzamış bilinç kaybı sonucu kas yıkımı, epileptik nöbetler, kokain ve alkol kullanımı sonrasında görülebilir. Dehidratasyon ve asidoz, miyoglobininik ABY gelişiminde yatkınlaştırıcı etkenler olarak sayılabilir. Hastalar, kas ağrısından yakınabilirler ve kas hasarı bulguları sergilerler. Klinik rabdomiyoliz bulgularına, genellikle serum kreatinin kinaz düzeylerinin 20.000-50.000 IU/L üzerinde olduğunda daha sık rastlanır. Miyoglobininik idrar rengi koyu kahverengi olup, idrarda eritrosit bulunmamasına rağmen, idrarın dipstick ile incelemesinde hemoglobin için yanlışlıkla pozitif sonuç bulunabilir. Kas hücrelerinin lizisi ile hastalarda eş zamanlı olarak hiperpotasemi, hiperfosfatemi, ve hiperürisemi görülebilir. Tedavide öncelikli yaklaşım yeterli hidrasyondur. Ayrıca, serbest radikallerin klirensini artırabilmek, ve idrarın alkalinizasyonu ile diürezin sağlanması amacıyla mannitol kullanımı sözkonusu olabilir.

Hemoglobin de benzer şekilde ATN'a neden olabilir. Bazı hemolitik anemilerde ve transfüzyon reaksiyonlarında masif intravasküler hemoliz sonrası hemoglobinüri görülebilir. Altta yatan hastalığın tedavisi ve uygun şekilde hidrasyon tedavinin köşe taşlarıdır.

Hiperürisemi hızlı hücre yapımı ve yıkımı olduğu dönemlerde gelişebilmektedir. Germ hücre neoplazmları, lösemi ve lenfoma gibi tümör yükü yüksek olan malignitelerin kemoterapilerinin ardından, özellikle serum ürik asid düzeylerinin 20 mg/dL'den fazla ve idrar ürik asid düzeyinin 600 mg/24 saatten fazla olduğu hallerde, ürik asid kristallerinin intratubuler depolanması ile ABY gelişebilmektedir. İdrar ürik asid düzeyinin, idrar kreatinin düzeyine oranının 1,0'in üzerinde olması, akut böbrek yetmezliği için risk göstergesidir.

Multipl miyelomda ortaya çıkan Bence-Jones proteini hem doğrudan tübüler hasara, hem de tübüler obstrüksiyona yol açabilir. Multipl miyeloma bağlı diğer renal komplikasyonlar arasında hiperkalsemi ve proksimal renal tübüler asidozdan söz edilebilir.

ATN'da idrar analizi ile, gerek makroskobik olarak kahverengi idrar görülmesi, gerek mikroskobik olarak pigmente granüler silendirlerin yada "çamur renkli" silendirlerin görülmesi tanıda yardımcı bulgulardır. Renal tübüler epitelyal hücreler ve tübüler hücre silendirleri de saptanabilir. Eşlik eden hiperpotasemi ve hiperfosfatemi de olabilir.

Tedavide esas amaçlar; böbrek işlevlerinin düzeltilmesi ve komplikasyonların önüne geçilmesidir. Volüm yüklenmesinin ve hiperpotaseminin önlenmesi amacıyla loop diüretikleri

ile uygun diürezin sağlanması ile oligürük hastaların nonoligürük faza geçmesi amaçlanır. Fakat, aşırı diüretik kullanımının böbrek işlevlerinin düzelmesini engelleyici etkilerinin olabileceği unutulmamalıdır. Çok yüksek dozlarda loop diüretiklerine bağlı sağırılık gelişebilir. Bu durum daha çok furosemidin peak düzeylerine bağlı olduğundan, infüzyon uygulamasıyla önlenabilir. Hastaların katabolik bir tablo içinde oldukları göz önüne alınarak, yeterli miktarda nutrisyonel destek mutlaka verilmelidir. Diyetteki protein miktarının 0,6 g/kg/gün olarak sınırlanması metabolik asidozun önlenmesinde fayda sağlar. Hipokalsemi ve hiperfosfateminin düzeltilmesi açısından, oral fosfat bağlayıcı ajanların (alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat veya sevelamer) kullanılması uygun olabilir. Rabdomiyolizi olan hastalarda ise, hipokalsemi semptomatik olana dek tedavi edilmemelidir. Renal tubullerden azalmış magnezyum eksresyonuna bağlı olarak hipermağnezemi gelişebileceği için, magnezyum içeren antasid ve laksatiflerden sakınılmalıdır. Atılımı böbreklerden olan ilaçlar için de, böbrek işlevlerindeki bozulmaya göre doz ayarlanması yapılmalıdır.

ATN ve diğer intrensek nedenlere bağlı gelişen ABY’de diyaliz endikasyonları arasında; hayatı tehdit eden elektrolit bozuklukları (hiperkalemi gibi), diürece cevapsız volüm yüklenmesi, giderek kötüleşen asidoz, ve üremik komplikasyonlar (örneğin, ensefalopati, perikardit, ve nöbetler) sayılabilir. İleri derecede hasta kişilerde, daha az ciddi ama kötüleşme eğilimindeki anormalliklerde diyaliz daha erken bir destek seçeneği olabilir.

ATN’nin klinik seyri, başlıca 3 faza bölünebilir. Bunlar; başlangıç, idame ve böbrek işlevlerinde düzelmeye fazlarıdır. İdame fazı, oligürük (idrara atılımı <500 mL/24 saat) veya nonoligürük olabilir. Nonoligürük ATN’nin klinik gidişatı daha iyidir. Oligürük fazdan nonoligürük faza geçiş için destek tedavisi verilebilir, fakat klinik gidişata etkisi üzerine kesin veriler yoktur. Bu amaçla, “renal dozda” dopamin (1-3 mikrogram/kg/dakika) infüzyonu ve diüretikler kullanılmıştır. Renal dozda dopamin uygulamasıyla, renal kan akımı artırılabilir, fakat myokardial iskemi ve aritmi riskinin de artabileceği gösterilmiştir (27,28). Nadiren, dopaminle belirgin diürez artışı sağlanabilmektedir. Eğer infüzyona başladıktan sonraki ilk birkaç saat içinde idrara atılımında artış sağlanamazsa, dopamin infüzyonunun kesilmesi önerilmektedir. İdame fazının ortalama süresi 1-3 hafta olmakla birlikte, birkaç aya kadar uzayabilir. Bu sürede, hücresel onarım ve tubullerde oluşan debrinin uzaklaştırılması gerçekleşir. Böbrek işlevlerinde düzelmeye (recovery) fazında ise diürez ön plandadır. BUN ve kreatinin değerleri düşerken, GFR’de artış söz konusudur.

2.3.3.2 Tubulointerstisyel Nefrit:

İntrensek renal yetmezliğin bir diğer nedeni akut interstisyel nefrittir (AİN) ve intrensek ABY'nin %10-15'inden sorumludur. Tipik patolojik bulgular; ödem ve olası tübüler hücre hasarıyla seyreden interstisyel inflamatuvar bir cevaptır. Hücrenel aracılıklı immün cevap, humoral mekanizmalara göre daha ön plandadır. Özellikle T lenfositlerin hem direkt sitotoksik, hem de lenfokinler aracılığıyla monositleri uyararak dolaylı yoldan zararlı etkileri söz konusudur.

İnterstisyel nefritli vakaların yaklaşık %70'inden ilaçlar sorumluya da, AİN, enfeksiyöz hastalıklarda, immunolojik hastalıklar da veya idyopatik olarak da görülebilir.

En sık sorumlu tutulan ilaçlar; penisilinler, sefalosporinler, sulfonamidler ve sulfonamid içeren diüretikler, NSAID'ler, rifampin, fenitoin ve allopurinoldür (29). Enfeksiyöz nedenler arasında, streptokokal enfeksiyonlar, leptospiroz, CMV enfeksiyonu, histoplazmoz ve kayalık dağlar lekeli humması sayılabilir. İmmunolojik hastalıklar en sık olarak kendilerini glomerulonefritle göstermekle birlikte; SLE, Sjögren sendromu, sarkoidoz ve kriyoglobulinemi AİN ile karşımıza çıkabilir.

Klinik bulgular arasında, %80 oranda ateş yüksekliği, döküntü (%25-50), ve %80 periferel kanda eosinofili görülmektedir. İdrarda sıklıkla (%95) eritrositler, lökositler ve lökosit silendirleri görülmektedir. Proteinüri özellikle NSAID ilişkili AİN'de görülür ve sıklıkla orta derecededir. Wright veya Hansen boyasıyla idrar incelemesinde eosinofilüri saptanabilir.

AİN genellikle iyi klinik gidişat taşıyan bir tablodur. Haftalar, aylar içinde iyileşme gelişir, fakat hastaların 3'te birinde diyaliz tedavisi gerekebilmektedir. Hastalar nadiren son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerlemektedirler. Uzun süreli oligürük seyreden ve ileri yaştaki hastalar SDBY için yüksek risk taşımaktadırlar. Tedavide, öncelikle destek ve sebep olan ajanın uzaklaştırılması önemlidir. Eğer bu yaklaşımlara rağmen böbrek yetmezliği tablosu sürmekteyse, kısa dönem steroid tedavisi (prednizolon 0,5-1 g/gün, 1-4 gün veya prednizon 60 mg/gün, 1-2 hafta) uygulanması özellikle ilaca bağlı AİN'de faydalı olabilmektedir (29).

2.3.3.3 Glomerülonefrit:

Akut glomerülonefrit ABY'nin göreceli olarak nadir bir nedeni olup, intrensek böbrek yetmezliğinin yaklaşık %5'inden sorumludur. Patolojik olarak, inflamatuvar glomerular

hücreler görülebilir. Bunlar arasında, mezengioproliferatif, fokal ve diffüz proliferatif ve kresentik lezyonlar söz konusudur. Glomerüllerin ne kadar yüksek bir yüzdesi tutulmuş ve ne kadar ciddi bir lezyon varsa, klinik gidiş o denli kötü seyreder.

Akut glomerülonefrit (AGN), serolojik analizle sınıflandırılabilir. İmmün *marker*'lar arasında; antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), antiglomerular bazal membran antikorları (antiGBM) yer almaktadır.

İmmün kompleks depolanması genellikle antikor yapımından orta derecede daha fazla antijenin dolaşımında olması durumunda görülmektedir. Belirgin antijen olması halindeyse, oluşan immün kompleksler sıklıkla dolaşımında kalma eğilimindedirler. Antikor miktarının daha yüksek düzeyde olması ise, fagositoz ve dalak ile karaciğerdeki mononükleer fagositer sistemde immün komplekslerin klirensi ile sonuçlanır. AGN nedenleri arasında; IgA nefropatisi (Berger Hastalığı), peri- veya post-enfeksiyöz glomerulonefrit, endokardit, lupus nefriti, genellikle HCV enfeksiyonuyla seyreden kriyoglobulinemik glomerulonefrit ve membranoproliferatif glomerulonefrit sayılabilir.

AntiGBM ile ilişkili AGN, yalnızca böbrekle sınırlı olabileceği gibi, akciğerlerde kanama da eşlik edebilir. Eğer akciğer tutulumu da varsa, klinik tablo *Goodpasture sendromu* olarak adlandırılır. Glomerular hasar, GBM'nda yer alan tip IV kollajene karşı oluşmuş olan otoantikorlara bağlı gelişmektedir. Pauci-immune glomerulonefrit, ANCA ilişkili küçük damar vaskülit olup, immün kompleks depolanması ve antikor bağlanması olmaksızın birincil ve ikincil renal hasara neden olmaktadır. Doku hasarının hücreli aracılıklı immün olaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Bir örnek olarak, intravasküler ve ekstravasküler granulom oluşumuyla ilişkili küçük arter ve venlerin sistemik nekrotizan vaskülit tablosuyla kendini gösteren Wegener Hastalığı verilebilir. Glomerülonefrite ek olarak, bu hastalarda, üst havayolları, pulmoner ve cilt bulguları da mevcuttur. Sitoplazmik ANCA (cANCA), Wegener için hem sensitif (%95), hem de spesifik (%88) bir immün marker'dır. Mikroskopik polianjit bir diğer AGN nedeni olan Pauci-immune glomerulonefrittir. Perinükleer boyanma (pANCA) sık görülen bir bulgudur. ANCA ilişkili ve antiGBM ilişkili AGN kresentik glomerulonefrite yol açabilir ve tedaviye erken dönemde başlanmazsa kötü prognozla seyreder.

AGN'in diğer vasküler nedenleri arasında, malign hipertansiyon ve hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura gibi trombotik mikroanjyopatiler sayılabilir.

AGN gelişen hastalarda, genellikle hipertansiyon (HT), ödem ve anormal idrar sedimenti bulguları vardır. Ödem, ilk etapta, doku gerginliği düşük olan periorbital ve skrotal bölgelerde gelişmektedir.

İdrarın dipstick ve mikroskopik incelemelerinde, hematüri, genellikle 2 g/günün altında proteinüri ve eritrositler, eritrosit silendirleri ve lökositler saptanabilir. Eritrosit silendirleri, AGN için spesifik olup, mutlaka ileri araştırma gerektirir. 24 saatlik idrar toplanması ile gerek kreatinin klirensinin, gerek proteinüri düzeyinin ölçümü ile, renal işlev bozukluğu hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olunabilir. Fakat bu hastalarda hızlı değişen serum kreatinin düzeyleri nedeniyle, idrar kreatinin klirensi glomerüler filtrasyon hızı (GFR) için çok güvenilir bir gösterge olmayabilir. Renal işlev bozukluğu çok belirgin değilse, FENa prerenal azotemide olduğu gibi genellikle düşüktür.

Yapılabilecek ileri tetkikler arasında, kompleman düzeylerinin ölçümü (C3,C4, CH50), atistreptolizin O (ASO) titresi, antiGBM seviyesi, kriyoglobulinler, hepatit B ve C'ye ait serolojik markerların ölçümü, kan kültürleri, renal ve üriner sistem ultrasonografik incelemeleri ve böbrek biyopsisi sayılabilir.

AGN'in tipi ve ciddiyetine göre, tedavide, yüksek doz steroidler ve siklofosamid gibi sitotoksik ajanlar yer alabilir. Goodpasture Hastalığı'nda plazma değişimi (exchange) uygulanabilir. AGN tedavisinde, hastalığın tipi kadar, tedavinin uygulandığı kliniğin tercihleri de önemli yer tutmaktadır.

2.4.TEDAVİ

Akut böbrek yetmezliğinde, patofizyolojinin aydınlatılmaya başlanmasıyla, gerek hayvan modellerinde, gerek hastalarda çeşitli yeni yaklaşımlar ortaya atılmaya başlanmış, yeni terapötik ajanlar üzerine araştırmalar artmıştır. ABY'de başlıca tedavi seçenekleri; (1) önleme ve diyaliz dışı tedaviler (2), destek tedavisi ve (3) renal replasman tedavisi olarak 3 ana başlıkta toplanabilir.

2.4.1.Önleme ve Diyaliz Dışı Tedaviler:

Prerenal azotemi ve buna ikincil ABY'nin önlenmesinde volüm durumu ve kardiyak atımın yakın takibi ve nefrotoksik ajanlardan uzak durulmasının çok önemli bir yeri vardır. Özellikle, renal kan akımının zaten azalmış olduğu, kalp yetmezliği, hepatik yetmezlik, renal arter stenozu ve diyabeti olan hastalarda bu önlemler çok daha önemli bir hal alır. Böbrek kan akımının otoregülasyonunu bozan NSAID, ACE inhibitörü ve AT II bloker grubu ilaçların kullanımı halinde, böbrek fonksiyonlarının yakın takibi şarttır. Nefrotoksik olduğu bilinen aminoglikozid grubu antibiyotikler ve siklosporin gibi ajanların kullanılmasının zorunlu olduğu durumlarda ise, bu ilaçların plazma düzeylerinin takibi ve gerekirse doz ayarlamasına

gidilmesi faydalı olabilir. Ürik asid nefropatisi riski yüksek olan lösemi ve lenfoma gibi maligniteleri olan hastalarda, allopurinol ve bir rekombinant urat oksidaz olan rasburikaz (ürrikaz) kullanımı, önleyici tedavide yer almalıdır (31). Alkalen diürez sağlanması da, bu malignensilerde renal tübüllerin ürik asid tarafından, rabdomiyolizde ise silendirler tarafından obstrüksiyon riskini azaltmaktadır.

Sepsis gelişmiş olan hastalarda, uygun antibiyotik tedavisinin seçimi ve doz ayarlamalarının uygun yapılması, tabloya ABY'nin eklenmesini önleyebilir. ABY gelişmiş olan hastalarda, enfeksiyonun kontrol altına alınması, ABY'nin düzelmesini kolaylaşmaktadır (32,33).

ABY'de; yalnız başına sıvı desteğinin önleyici ve tedavi edici etkisini göstermek zordur. Çünkü sıvı tedavisi verilen hastalar aynı zamanda diüretikler, dopamin gibi ilaçlarla kombine tedavi almaktadırlar. ABY eşlik etsin yada etmesin, klinik durumu kötü olan hastalarda sıvı tedavisinin önemi ve kullanılması gereken sıvının tipi (kristaloidler, kolloidler vb.) günümüzde tartışmalıdır (34,35). SAFE çalışmasında, bu hastalarda serum fizyolojik ile albuminle sıvı desteği verilmesinde belirgin bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (36). Hidrasyon; ameliyat sonrası gelişen ATN, kontrast madde, amfoterisin B'ye bağlı oluşan ATN ve yüksek doz metotreksat, sulfonamid, asiklovir tedavisi sonrası gelişen intrarenal tübüler kristal depolanması durumlarında mutlaka uygulanması gereken bir tedavidir. Fakat, unutulmaması gereken bir diğer nokta, özellikle oligürük ve anürük hastalarda aşırı sıvı replasmanının pulmoner ödeme sonuçlanabileceğidir.

ABY tedavisinde diüretik ve vasopresör ilaçların kullanımının farklı ve tartışmalı sonuçları vardır. Son yıllarda yapılan geniş, çok merkezli çalışmalarda, diüretiklerin klinik gidişat üzerine olumlu yada olumsuz etkilerinin olmadığı belirtilmektedir (37). Düşük doz dopamin uygulamalarının sonuçları, dopaminin akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda mortaliteyi azaltmadığı ve böbrek işlevlerinde düzelmeye sağlamadığını göstermiştir (27,28). Dopamin kullanımı, bu hastalarda miyokardiyal iskemi ve aritmi riskini artırmaktadır (38).

Son 2 yıl içinde yapılmış olan bazı meta-analizlerde, N-Asetilsistein kullanımıyla birlikte hidrasyon yapılan hastalarda, yalnızca hidrasyon yapılan hastalarla kıyaslandığında, kontrasta bağlı nefropati gelişme sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir (21,22,23). Fakat, asetilsisteinin koruyucu etkisinin, yeterli hidrasyon sağlanmadan yeterli olmadığı unutulmamalıdır. Ayrıca, asetilsisteinin doğrudan tübüler kreatinin tutulmasını etkilediğini, ve bu nedenle serum kreatinin düzeylerinde düşüş sağlasa da, GFR üzerine koruyucu etkisi olmadığını düşünen araştırmacılar vardır (39). Kalsiyum kanal blokleri grubu ilaçların,

kardiyak cerrahi sonrası gelişebilen akut böbrek yetmezliği için önleyici oldukları düşünülmektedir.

Aralarında; atrial natriüretik peptid, teofilin, epidermal ve insülin benzer büyüme faktörleri, adhezyon moleküllerine karşı antikorlar, antioksidanlar, aminoasid infüzyonları, prostaglandin ve rekombinant eritropoietinin yer aldığı bir grup madde, akut böbrek yetmezliği tedavisinde etkinlikleri açısından değerlendirilmektedir. Bunlardan, eritropoietinin tek dozluk bir uygulamasının, renal iskemi-reperfüzyon hasarı üzerinde belirgin koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (40). Bu etkinin, kaspaz aktivasyonunu engelleyerek, doğrudan tübüler hücre koruyucu bir etki olduğu düşünülmektedir.

2.4.2. Destek Tedavisi:

Günümüzde, akut böbrek yetmezliği tedavisi, esas olarak eşlik eden komplikasyonları önleme ve destek tedavileri üzerine kuruludur. Geçmiş yıllarda, hiperpotasemi en önemli ölüm nedenleri arasındayken, hızlı ve yakın laboratuvar tetkikleri ile diyalizin yaygınlaşmasıyla en aza indirgenmiştir. Diyetle ve infüzyonlarda potasyumdan kaçınılması ve potasyum içeren ilaçların kullanılmaması çok önemlidir. Oligürisi, anürisi, rabdomyoliz ve hiperkatabolik tablosu olan hastalarda serum potasyum düzeylerinde ani yükselmeler görülebilir. Hiperpotaseminin acil tedavisi, elektrokardiyogram değişikliklerinin yakın takibi ile, intravenöz kalsiyum ve glukoz-insülin infüzyonu ile, potasyumun hücre içine uzaklaştırılması ile sağlanabilir. Bu tedaviye ek olarak, sodyum-potasyum değiştirici bir reçine olan “sodyum polistiren sulfonat” verilebilir. Hemodiyaliz, potasyumu uzaklaştırmak için bir diğer ve en hızlı yöntemdir (1).

Akut böbrek yetmezliğinde, su ve sodyum metabolizmasındaki değişiklikler yakından takip edilmelidir. Günlük vücut ağırlığı ölçümü yapılmalı, günlük sıvı alım ve çıkarımı kaydedilmelidir. Oligürük bir hastada, hastanın volüm depleasyonu veya volüm aşırı-yüklenmesi bulguları yoksa, sıvı alımı 400 mL ile bir önceki günün çıkan idrar miktarının toplamı ile sınırlandırılmalıdır. Diyetle sodyum alımı 2 gr (87 mmol)’ü aşmamalıdır. Akut tübuler nekroz gelişen bir hastada, aşırı beslenme yoksa, vücut ağırlığının günlük 0,3-0,5 kg’ının kaybı beklenir. Bu kayıp gerçekleşmez ve hastanın vücut ağırlığında artma olursa, sıvı replasman tedavisi yeniden gözden geçirilmelidir.

Asidoz da ABY’de sık rastlanan bir bulgudur. Eğer serum bikarbonat konsantrasyonu 15-18 mmol/L’nin altına düşerse, volüm aşırı yüklenmesine dikkat ederek az miktarda sodyumbikarbonat replasmanı yapılabilir. Hiperfosfatemi, kalsiyumkarbonat ve diğer fosfat

bağlayıcı ajanlarla düzeltilmelidir. Dışarıdan, özellikle magnezyum içeren antiasidler ve laksatiflerle aşırı miktarda magnezyum alımı hipermagnezemi ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, bu gibi ilaçlardan mümkün olduğunca uzak durulmalıdır. Ciddi hiperfosfatemi ve hipermagnezemi diyalizle düzeltilebilir.

Beslenme desteği, ABY tedavisinde önemli bir basamaktır. Aşırı volüm yüklemeyen, yeterli kalori desteği esastır. Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda, özellikle hiperkatabolik tablodaysa, kalori ihtiyacı çok fazladır. Endojen protein yıkımını önlemek amacıyla, karbohidrat alımı günlük 100 gramın üzerinde tutulmalıdır. Protein ihtiyacı, klinik duruma göre belirlenmelidir. Oral beslenebilen hastalarda, başlangıç olarak günlük 40 gram kaliteli protein alımı sağlanmalıdır. Cerrahi sonrası hastalarda, anoreksik ve kusması olan hastalarda parenteral beslenme gerekebilir. Cerrahi sonrası ve travmaya maruz kalmış hastalarda, esansiyel aminoasidler ve onların keto analogları önerilmektedir, fakat klinik seyir üzerine kanıtlanmış etkileri yoktur.

Son yıllarda, hipergliseminin, hiperinsülineminin ve insülin direncinin olumsuz etkileri gözönüne alınarak, özellikle yoğun bakımda yatan hastalarda yakın kan şekeri takibi ve kontrolünün, mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (41,42,43).

ABY gelişen hastalarda, enfeksiyonlar en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Özellikle hemodiyalize giren hastalarda, kateter bakımı ve kateter giriş yeri temizliği olası enfeksiyonları önlemek açısından büyük önem taşır. Renal yolla atılan ve hemodiyalizle farmakokinetiği değişen ilaçların doz ayarlamasına özen gösterilmelidir.

2.4.3. Renal Replasman Tedavisi:

Diyaliz tedavisine başlama zamanı konusunda kesin kurallar yoktur. Fakat, hastada komplikasyonlar gelişmeden başlanması önerilmektedir (44). ABY gelişen hastalarda, acil diyaliz endikasyonları; hayatı tehdit eden elektrolit bozuklukları (hiperkalemi gibi), diürece cevapsız aşırı volüm yüklenmesi, giderek kötüleşen asidoz, ve ensefalopati, perikardit, ve nöbetler gibi üremik komplikasyonlardır. Hemodiyaliz tedavisi planlanan hastalarda, aralıklı hemodiyaliz ile sürekli renal replasman tedavilerinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır; ve aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (45,46). Hemodiyaliz yapılan hastalarda, Kt/V gibi klasik diyaliz yeterlilik indeksleri kullanılarak, hemodiyaliz programı düzenlenebilir.

Diyaliz tedavisindeki gelişmelere paralel olarak, biyouyumlu membranların kullanımıyla, sağkalım oranları artmıştır. Fakat, renal işlevlerin düzelmesine olumlu etkileri gösterilmemiştir (47,48). Son zamanlarda, kademeli olarak süresi uzatılan günlük diyaliz

yapılarak, hastaların aralıklı ve sürekli diyaliz avantajlarının tamamından yararlanmasına yönelik yöntemler denenmektedir (46).

2.5. PROGNOZ:

Akut böbrek yetmezliği, hemodiyaliz ihtiyacı gösterecek kadar ciddi seyirli olduğunda, ve eşlik eden sepsis gibi bir klinik tablo varsa, mortalite oranları % 75'in üzerindedir (49,50). Destek tedavisinde kaydedilen aşamalara karşın, mortalite oranlarında beklenen azalma sağlanamamıştır. Bu durum, günümüz toplumunun daha uzun süre yaşamasına bağlı olarak, daha yaşlı olmaları ve eşlik eden kronik sağlık sorunlarının olmasına bağlanmaktadır. Diyaliz ihtiyacı gösteren ABY'li hastalarda, bazı gen polimorfizmleriyle ölüm riski arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Yüksek tümör nekroz faktör alfa (TNF-A) konsantrasyonu ve düşük interlökin 10 (IL-10) üretimi ilişkili genotipi olan hastalarda ölüm riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (51). IL-10'un artmış üretimini sağlayan gen polimorfizmi olan hastalarda ise, daha düşük mortalite oranları vardır.

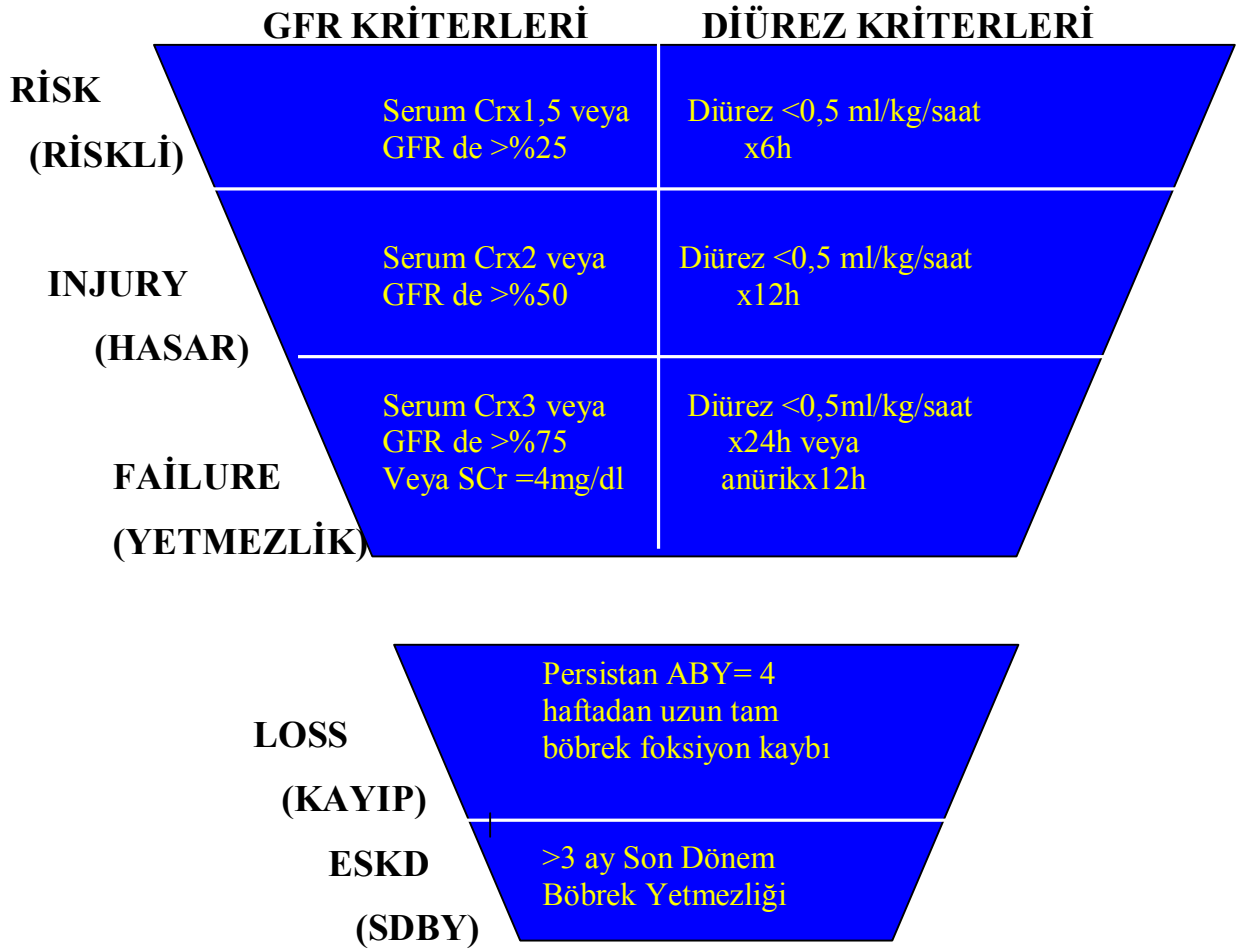
Akut böbrek yetmezliğinin uzun dönem etkileri çok açık olarak bilinmemektedir. Kaba bir yaklaşımla, komorbid bir hastalık yokken gelişen ABY tamamen düzelirken, sepsis, çoklu organ yetmezliği sendromu ve major cerrahi sonrası ABY gelişen hastalar ilerleyici bir böbrek yetmezliği tablosu ile karşı karşıya kalabilmektedirler. ABY, sağkalan hastaların % 5'inde düzelmezken (irreversible), bu oran yaşlı hastalarda %16'ları bulmaktadır (52). Özellikle çocuk yaşta ABY gelişen ve rezidüel hasar kalan hastalarda, adolesan ve erken erişkin dönemde ilerleyici renal yetmezlik çok daha sık görülmektedir (53).

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda, ABY mortalitesi; major cerrahi uygulanan hastalarda %25- %90 arasında değişmektedir (2). Sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişen hastalarda bu oranlar %75'in üzerinde bildirilmektedir. Diyaliz ve yoğun bakım ünitesi şartlarındaki gelişmelere karşın, mortalite oranlarında son yıllarda belirgin bir düşüş sağlanamamıştır (50).

2.6. RIFLE SINIFLAMASI

RIFLE kriterleri 2002 yılındaki 2.ADQI(Acute Dialysis Quality Initiative) konferansında kabul edilen bir sınıflama sistemidir. RIFLE hastaların idrar çıkışları ve bazal serum kreatinin değerlerindeki değişiklikleri kullanılarak hastaları sınıflayan bir sistemdir (9). Bu bulgularla

hastaların prognozunu belirlemek amacıyla Risk (riskli), Injury (hasar), Failure (yetmezlik) olarak 3 gruba ve Loss (kayıp), ESRD (son dönem böbrek yetmezliği) olarak 2 sonuç kategorisine ayırıyor. RIFLE kriterlerinin böbrek fonksiyonlarının düzelmesini, replasman tedavisine gereksinimi, hastanede kalış süresini, hastane mortalitesini ortaya koyabildiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (9,54).



GRAFİK1: RIFLE KRİTERLERİ(2002 ADQI)

Cr: Kreatinin

GFR: Glomerular Filtrasyon hızı

SDBY:Son dönem böbrek yetmezliği

2.7. İNSÜLİN DİRENCİ VE BÖBREK

İnsülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak,

glikojen olarak depolanmasını yada enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlar. İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur. İnsülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak, karaciğer kaynaklı glukoz yapımı artar. Kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla olan glukoz alımı azalır (55).

İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir. İnsülin direncinin metabolik sendromda oynadığı patofizyolojik rolde immünite ve inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir (56). Tip 2 diyabette sıklıkla görülen insülin direnci, normal glukoz toleransı olan ve diyabeti olmayan bireylerde de görülebilir. Tip2 diyabetlilerin obez olmayan ve diyabeti bulunmayan yakınlarında da insülin direncinin saptanması genetik yatkınlığın rolünü desteklemektedir. Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrisyon da insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (57). İnsülin duyarlılığının değerlendirilmesinde çeşitli metodlar kullanılmaktadır. Hem altın standard olarak kabul edilen hiperinsülinemik klamp tekniğinde, hem de glukoz toleransına dayanan yaklaşımlarda yaşanan uygulama zorlukları nedeniyle yeni yöntemler geliştirilmiştir. Hemeostaz modeli değerlendirilmesi-Homeostasis Model Assesment-(HOMA) ve Kantitatif insülin duyarlılığı – Quantitative Sensitivity Index-(QUICKI) metodlarında tek bir açlık insülin ve glukoz ölçümü yeterli olmaktadır (58).

Yoğun bakımda kritik hastalarda glukoz üretiminde ve glukozun hücreler tarafından kullanımında meydana gelen değişiklikler ile insülin direnci gelişimi birliktelik gösterir. Yüksek insülin düzeylerine rağmen normalde baskılanması gereken glukoneogenez ve glikojenoliz baskılanamaz ve hiperglisemi meydana gelir. Glukozun hücreler ve dokular tarafından hücre içine alımı ve kullanımı böbrek ve diğer dokularda yaygın olan glukoz transport proteinleri (GLUT) tarafından sağlanır. GLUT2 karaciğerde ve GLUT4 proteini iskelet kası, yağ doku, ve kalp kasında bulunur ve bunlar insülin bağımlıdır. İnsülin bağımsız glukoz transportunun olduğu organlar beyin, böbrek medullası, kırmızı kan hücreleri ve makrofajlardır. Normalde hiperglisemi durumunda GLUT proteinleri mevcut durumlarını korur ve hücrelerde aşırı glukoz birikimi olmaz fakat yoğun bakımdaki kritik hastalarda GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3 transport proteinlerinin ekspresyonunda aşırı artış meydana gelir ve daha fazla oranda extrasellüler glukozun hücre içine girişine izin verirler. Fazla miktarda glukoz renal tubul hücreleri, endotel hücreleri, hepatositler ve beyin nöronları gibi farklı

dokularda birikir. Bunun yanında yoğun bakımdaki kritik hastalarda glukagon, epinefrin, kortizol gibi insülin karşıtı hormonların, pro-inflamatuar sitokinlerin (TNF,IL-6 gibi) ve bazı diğer moleküllerin (TGF, α vasküler endotelial büyüme faktörü) de salınımı artmıştır. Hiperglisemi ve bu sitokinlerin etkisiyle endotel nitrik oksid düzeyinde azalmaya neden olarak vasküler reaksiyonlarda ve perfüzyonda bozulmaya yol açar, immüniteyi baskılar, sitokin salınımında ve fagositozda bozulma, serbest radikal üretiminde artış ve matriks metalloprotein 2 ve 9 düzeyinde artış sonucu inflamasyon yayılımında artışa neden olurlar (42). Bu mekanizmaların böbrek üstündeki etkileriyle ilgili yapılan çok merkezli büyük bir çalışmada yoğun bakımdaki ABY gelişen hastalarda insülin direncinin yaygın olduğu ve hipergliseminin düzeyiyle mortalite oranlarının korele seyrettiği gösterilmiştir (86). Mevcut çalışmada gruplar arasında karşılaştırıldıklarında insülin değerleri ve HOMA-IR mortalite grubunda önemli biçimde yüksek bulunmuştur (86). Hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hipertrigliserideminin bulunduğu sispilin nefrotoksitesinin olduğu hayvan çalışmasında ve biyokimyasal çalışmalar göstermiş ki yüksek insülin değerlerine rağmen idrarda, serumda ve böbrek tübül hücrelerinde serbest yağ asitlerinin ve trigliseridlerin biriktiği gösterilmiştir (83). Bu çalışmaların ve verilerin ışığında insülin direnci ve hiperglisemi serbest radikallerinin artmasına ve antioksidan enzimlerin azalmasına neden olarak oksidatif stres artırır. Bu da nitrik oksid sentezinin azalmasına, lipid yıkım ürünlerine ve glükoz oksidasyon ürünlerinin artmasına neden olarak böbrek hasarı gelişimine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (83).

Böbrek glukoz ve insülin dengesi üzerinde önemli bir role sahiptir. Böbrek sistemik glukoz üretiminin %25 kadarını kendisi glukoneogenez yoluyla sağlar. Böbrekteki glukoz dengesi insülin tarafından sağlanır (7,42). İnsülinin etki ettiği major hedef organ olan böbrekte meydana gelen fonksiyon kayıpları da insülin direnci gelişimine katkıda bulunurlar (42).

Serum IGF-I esas olarak karaciğer ve böbreklerden, bunun yanında daha az miktarda endotel, düz kas hücreleri ve kardiyak miyositlerden eksprese olan bir proteindir. IGFBP3 de IGF1'in dolaşımdaki 6 taşıyıcı proteinden biridir. İnsülin direncinin böbrek üzerine ve mortalite etki ettiği mekanizmada IGF1 ve IGFBP3 de rol aldığına dair çalışmalar mevcuttur (6). Mevcut çalışmada IGFBP3 düzeyinin düşük olduğu yoğun bakımda ABY gelişen hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiş.

Yapılan çalışmalarda yoğun insülin tedavisiyle ABY gelişme insidansının %75 lerden %45 lere düştüğü, aynı zamanda yoğun insülin tedavisiyle kan glukoz düzeyleri 80-110 mg/dl düşürülen hastalarda mortalitenin %40 azaldığı, klasik tedaviyle kan glukoz düzeyi 80-200 mg/dl olan grupta ise mortalitenin %20 azaldığı gösterilmiştir (7). Hipogliseminin GFR

de azalmaya neden olabileceğinden dolayı son yıllarda yapılan çalışmalarda ABY hastalarda daha çok ılımlı ve kontrollü bir insülin tedavisi önerilmektedir (42). Bazı çalışmalarda da hiperinsülineminin bağımsız bir risk faktörü olarak ABY gelişimine ve prognozuna etkisi olduğu düşünülmüştür (7). Düşürülen kan glukoz konsantrasyonunun, bakteriyemi ve inflamasyonu azaltarak mortalitenin azalmasına katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (43).

3. GEREÇ ve YÖNTEM:

3.1 Çalışma Grubu:

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne akut böbrek yetmezliği tablosuyla başvuran ve hastaneye yattıktan sonraki dönemde ABY gelişen ve yoğun bakım ünitesinde yatan toplam 50 hasta dahil edildi. Hastaların ABY tanı kriteri olarak, bazal kreatinin düzeyinin, en az %50 oranında yada 0,5 mg/dL ve üzerinde artış göstermesi öngörüldü (1). Böbrek transplantasyonu olan, postrenal ABY gelişen, kreatinin değerleri >4 mg/dl olan ve hepatorenal sendrom gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. ABY tanısıyla yatırılan hastaların yatırıldığı günden itibaren, herhangi bir nedenle hastaneye yatıp hastanede ABY gelişen hastaların ise ABY tanısı aldığı günden itibaren prospektif takipleri yapıldı. Hastaların ortalama kan glukoz değeri, bir günde bakılan 4 değerin ortalaması olarak 4 gün boyunca kaydedildi. Hastalar RIFLE kriterlerine göre sınıflandırıldı (9). RIFLE sınıflamasında hastaların bazal kreatinin değerinde 1,5 kat artış veya 6 saat boyunca idrar miktarının 0,5 ml/kg altında olması risk grubuna, bazal kreatinininde 2,5 kat artış veya 12 saat boyunca idrar miktarının 0,5 ml/kg altında olması injury grubuna, bazal kreatinininde 3 kat artış yada bazal kreatinin=4 mg/dl olması veya 24 saat boyunca idrar miktarının 0,5 ml/kg altında yada 12 saat boyunca anürik olması failure grubuna dahil olmalarına sebep oldu. 50 Çalışmaya alınan hastaların ABY nedenleri, daha önce tanı konulmuş hastalıkları, kullandığı nefrotoksik ilaçlar ve hastaneye yatış sebepleri kaydedildi.

3.2 Çalışma Verileri

ABY tanısıyla takibe alınan hastaların; hastaneye yattığı gün, ABY tanısı aldıktan sonraki 24, 48. saatlerdeki; vital bulguları, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitleri, glukoz değerleri, saatlik idrar çıkışları ve ABY tanısı aldığı günkü hemoglobin, lökosit, trombosit, Ca, PTH, TSH, İGF-1, IGFBP3, insülin, albümin ve CRP(C-reaktif protein) değerleri kaydedildi. Ayrıca hastaların yoğun bakım ünitesine yatış sebebi, yatış süresi, ABY etyolojisi, hemodiyaliz ihtiyacı ve sayısı, ABY öncesi ve sonrası kullandığı nefrotoksik ilaçlar, dozu ve süresi, kontrast maruziyeti değerlendirildi.

Serum kalsiyum düzeyleri kalorimetrik metotla belirlendi (Beckmann Cx-7 autoanalyzer, Beckman Instruments, Inc, Diagnostic Systems Group, Brea, CA, USA). Serum C-reaktif protein düzeyleri turbidimetrik lateks agglütinasyon metoduyla (Biosystems, SA, Spain) ölçüldü. Glukoz; Paratiroidhormon, tiroid fonksiyon testleri Abbott/ARCHITECT cihazında

kemilüminometrik mikropartiküler immunoassay (CMIA) ile çalışıldı. İnsülin düzeyi; Bio DPC firmasına ait Immulite® 2000 cihazında solid faz two-site kemilüminometrik yöntemle çalışıldı. İnsülin direnci Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanan Homeostasis Model Assessment (HOMA) sistemine göre hesaplandı. $HOMA-IR = [(insülin \text{ mU/l} \times plazma \text{ glukozu } \text{ mmol/l}) / 22]$. Serum örneklerinden IGFBP-3'u IGF-I'den kısmen ayırmak için asit-etanol ekstraksiyonu uygulandı. Radyoimmün analizi yöntemi uygulanırken IGF-I'in IGFBP3 ile interferansını önlemek için Iodine-125 işaretli IGF-I radiyoligandları kullanıldı. Serum IGFBP-3 konsantrasyonunun tayini için RIA yöntemi kullanıldı. İşlem için IGF-I IRMA C.T. (BC1010) BLOCODE S.A. kiti kullanıldı. Diğer biyokimyasal parametreler standart laboratuvar yöntemleriyle ölçüldü.

ABY tanısı alan hastalar önce RIFLE kriterlerine göre üç grupta sınıflandı; Risk, Injury ve Failure. Bu gruplar arasındaki hemodiyaliz ihtiyacı olup olmama durumunu, laboratuvar değerlerini, günlük ortalama glukoz değerleri ve insülin direnci durumlarını karşılaştırarak hastaların prognozuna etkilerini belirlemeye çalışıldı. Daha sonra hastalığın seyrine göre hastalar 2 gruba ayrıldı; 1) Eksitus olan hastalar 2) diyalizden bağımsız yaşam süren, iyileşme gerçekleşen hastalar“sağkalan hastalar”. Toplanan bu verilerin ışığında, ABY gelişen hastalarda, prognozu etkileyen faktörlerin özellikle hiperglisemi ve insülin direnci durumu iki grup arasında karşılaştırılarak prognozun seyrini değiştirecek yeni koruyucu ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesine katkıda bulunmak amaçlandı.

3.3 İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmeler için “Windows 13.0 için SPSS” paket programı kullanıldı. Çift yönlü $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Sürekli değişkenler için en düşük ve en yüksek puanın yanında ortalama ve standart sapmalar değerlendirildi. Kesikli değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%) hesaplandı. RIFLE grupları arasındaki laboratuvar değerleri, diyaliz ihtiyacının olup olmaması, yatış süreleri durumlarının gruplara göre karşılaştırılması için ki-kare istatistiksel yöntemi kullanıldı. Değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını değerlendirmek için Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Bazı sosyodemografik veriler ve ek hastalık öykülerinin gruplar arasında karşılaştırılması; yoğun bakım ünitesine yatış nedeni, kreatinin seviyesi, böbrek yetmezliği alt tipi, diyaliz ihtiyacının olup olmaması; hastaneye yatış ve replasman tedavisi durumlarının eksitus ve sağ kalım grupları arasında karşılaştırılması için ki-kare istatistiksel yöntemi kullanıldı ve değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

4. BULGULAR:

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne akut böbrek yetmezliği tablosuyla başvuran veya hastaneye yattıktan sonraki dönemde ABY gelişerek yoğun bakım ünitesinde takip edilen toplam 50 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 38–89 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması $67,6 \pm 13,7$ yıld. 50 hastanın; 21'i (%42) kadın, 29'u (%58) erkekti.

Hastalar hastaneye yatış sebeplerine göre değerlendirildiklerinde, akut böbrek yetmezliği ile yatan 8 hasta (%16) ve genel durum bozukluğu ile yatan 6 hasta (%12), en büyük grubu oluşturmuştu. Tüm hastaların yatış sebepleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların hastaneye yatış nedenleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kalp yetmezliği	3	6.0
Diyabetik ayak	2	4.0
Pulmoner emboli	3	6.0
Genel durum bozukluğu	6	12.0
Serebrovasküler olay	3	6.0
Pnömoni	2	4.0
Akut böbrek yetmezliği	8	16.0
Diğer*	21	42.0
TOPLAM	50	100

*Diğer (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, ortopedi , üroloji ve nöroloji hastaları)

Çalışmaya alınmasına karar verilen hastaların, hastaneye yattıkları günden bu yana olan dosya bilgileri, geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların, hastaneye yatış öncesi konulan tanıları incelendi ve kaydedildi. Hastalarda en sık görülen ek hastalıklar 28(%56) kişide hipertansiyon, 26(%52) kişide koroner arter hastalığı, 24(%48) kişide diyabetes mellitus olarak tespit edildi. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Hastaneye yatış öncesi ek hastalıklar

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Koroner arter hastalığı	26	52.0
Hipertansiyon	28	56.0
Nefrolitiaz	1	2.0
Hipotiroidi	2	4.0
Malignensi	8	16.0
Diyabetes mellitus	24	48.0

Hastalar, yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri ve ABY etyolojilerine göre değerlendirildi ve bulgular Tablo 4.3 ve 4.4’ de özetlendi

Tablo 4.3. Yoğun Bakım Ünitesi’ne yatış nedenleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sepsis	6	12.0
Genel durum bozukluğu	13	26.0
Serebrovasküler olay	2	4.0
Akut koroner sendrom	5	10.0
Akut böbrek yetmezliği	21	42.0
Solunum yetmezliği	3	6.0
TOPLAM	50	100.0

Tablo 4.4 Hastaların ABY etyolojileri

Sepsis	22	%44
Nefrotoksik	6	%12
Kalp yetmezliği	8	%16
Dehidratasyon	12	%24

Tümör lizis	2	%4
--------------------	---	----

ABY tanısıyla izlediğimiz hastaların, hastaneye yatış ile yoğun bakım ünitesine yatışı ve ABY tanısı aldığı tarihler arasındaki süreler gün olarak belirlendi. Hastaların prognozunda belirleyici olabileceğini düşündüğümüz yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri, hastanedeki toplam yatış süreleri de verilerimize eklendi ve mortaliteye eşlik eden ABY'nin belirlenmesi amacıyla kaydedildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastanede geçen sürelerle ilgili bilgiler

	En yüksek-en düşük	Ortalama±Standart sapma
HY* ile ABY*** gelişmesi arasında geçen süre (gün)	0-24	6,6±7,4
Toplam yatış süresi (gün)	2-80	0,86±3,1
YBÜ**'de yatış süresi (gün)	2-54	14,1±12,9

*: hastaneye yatış **: yoğun bakım ünitesi ***: akut böbrek yetmezliği

Hasta Takibinde Laboratuvar Parametreleri:

Hastaların ABY gelişmeden önceki, ABY geliştiği tarihteki ve 48 saatlik takibindeki ortanca böbrek fonksiyon testleri, elektrolitleri, kalsiyum(Ca) ve glukoz değerleri kaydedildi.

Tablo 4.6. Takipteki Labaratuvar değerleri

	ABY gelişmeden önce	ABY geliştiğinde	1.gün	2.gün
BUN(mg/dl)	32,6	53,1	56,3	56,9
Kreatinin(mg/dl)	1,0	2,2	2,2	2,0
Na(mEq/l)	137,9	136,3	146,3	138,3

K(mEq/l)	4,8	4,1	4,2	4,1
Ca(mg/dl)	8,5	8,3	7,8	8,0
Glukoz(mg/dl)	135,6	156,2	158,5	168,5

Hastaların ABY geliştiği tarihte bakılan ve ABY seyriinde prognoza etkisi olabileceğini düşündüğümüz bazı hormon düzeylerini ve laboratuvar bulgularının ortanca değerlerini kaydedtik.

Tablo 4.7 Hastanede ABY geliştiği tarihteki bazı hormon değerleri ve labaratuvar bulguları

Hormon Düzeyleri		Laboratuvar bulguları	
İnsülin (µIU/ml)	17,58	Hemoglobin(g/dl)	10,6
IGF-1 (ng/ml)	69,90	Lökosit(mm³)	17853,4
IGFBP3 (ng/ml)	2,07	Trombosit(1000/mm³)	249,2
TSH (µIU/ml)	1,50	Albümin (g/dl)	2,9
PTH (pg/ml)	157,45	CRP (mg/l)	136,4

Hastaların RIFLE göre seyri ve prognozu :

Hastaları, ABY geliştiği tarihte RIFLE kriterlerine göre sınıflandırdık. Sınıflandırmayı yaparken de saatlik idrar çıkışları ve tanı anındaki kreatinin değerleri kullanıldı. Risk grubuna 25(%50), injury grubuna 9(%18), failure grubuna da 16(%32) hasta girmektedir.

Tablo 4.8.RIFLE göre hasta dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
RİSK	25	50.0
İNJURY	9	18.0
FAİLURE	16	32.0

--	--	--

Hastalar RIFLE sınıflamasına göre diyaliz ihtiyacı olması, hastanede yatış süreleri ve mortalite açısından değerlendirildi. Hastalar diyaliz ihtiyacına göre değerlendirildiğinde, Risk grubunda 5 hastanın (%20), injury grubunda 3 hastanın (%33), failure grubunda 8 hastanın (%50) takip eden günlerde diyaliz ihtiyacı olduğu belirlendi. Risk grubundaki hastaların yoğun bakım ünitesindeki yatış süreleri $9,7\pm 16,9$, injury grubundakilerin yoğun bakım ünitesindeki yatış süreleri $13,1\pm 18,2$, failure grubundakilerin yoğun bakım ünitesindeki yatış süreleri $17,6\pm 14,6$ gündü.

Tablo 4.9. RIFLE sınıflamasına göre hastalığın seyri

	Risk (n=25)	Injury (n=9)	Failure (n_16)	P
Diyaliz ihtiyacı olanlar	5(%20)	3(%33)	8(%50)	0,017*
YBÜ yatış süresi	9,7±16,9	13,1±18,2	17,6± 14,6	0,010*

*: $p < 0.05$ için istatistiksel olarak anlamlı

Eksitus olan hastalar risk grubunda 5(%20), injury grubunda 5(%55), failure grubunda 15(%94) olarak saptandı.

Tablo 4.10. RIFLE sınıflamasına göre mortalite oranı

	Risk (n=25)	Injury (n=9)	Failure (16)	P
Eksitus	6(%22)	5(%55)	15(%94)	0,001*
İyileşen grup	19(%78)	4 (%45)	1(%6)	0,001*

*: p<0.05 için istatistiksel olarak anlamlı

Hastaların biyokimyasal parametrelerini ve vital bulgularını RIFLE gruplarına göre sınıflandırıp kendi aralarında karşılaştırdık. Hastaların albümin değerleri, diastolik kan basınçları ve idrar çıkışlarının ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu.

Tablo 4.11. RIFLE göre laboratuvar ve vital bulguların karşılaştırılması

	Risk	Injury	Failure	P
Na(Sodyum) (mEq/l)	136,6	137,2	135,5	0,421
K(Potasyum) (mEq/l)	3,1	4,2	4,3	0,622
Ca(Kalsiyum) (mg/dl)	8,2	8,01	8,02	0,995
Albümin(g/dl)	3,09	3,01	2,6	0,031*
CRP(mg/l)	115	152	159,7	0,137
Hb(hemoglobin) (g/dl)	10,8	9,8	10,6	0,325
Lökosit(mm³)	11500	12200	14000	0,136
Trombosit (1000/ mm³)	244	239	263	0,917
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	118,5	116,4	107,3	0,161
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	71,6	67,33	61,0	0,036*
İdrar çıkışları(24 saatlik)cc	1383,8	686,6	427,5	0,001*

*: p<0.05 için istatistiksel olarak anlamlı

RIFLE'a göre sınıflandırılan hastalarda mortaliteyi de etkileyeceğini düşündüğümüz glukoz değerleri, insülin düzeyleri, insülin metabolizmasında yol oynadığını düşündüğümüz IGF-1, IGFBP3 düzeyleri, PTH ve TSH düzeylerinin de içeren bazı hormonların laboratuvar bulgularını karşılaştırdık. İnsülin ve Homa-IR değerlerinin gruplar arasında artış göstermesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arasında IGF-1, IGFBP3, PTH, TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.12 RIFLE göre glukozun ve bazı hormonların laboratuvar düzeyleri

	Risk	İnjury	Failure	P
Glukoz (mg/dl)	136,5	137,5	135,3	0,892
İnsülin (µIU/ml)	15,86	29,20	32,74	0,034*
Homa-IR**	3,59	6,02	8,18	0,004*
IGF-1 (ng/ml)	77,6	63,3	61,5	0,536
IGFBP3 (ng/ml)	2,1	2,2	1,8	0,869
PTH (pg/ml)	113	162	222,9	0,675
TSH (µIU/ml)	1,8	1,4	1,08	0,383

**Homeostasis Model Assessment-İnsülin Resistant (HOMA-IR)

*: p<0.05 için istatistiksel olarak anlamlı

Sağkalan ve Eksitus olan hastaların karşılaştırma sonuçları:

Yukarıda sözü edilen verilerin ışığında yapılan değerlendirmelerde, ABY gelişen hastalarda, hastalığın seyrinin sonlanma noktasına göre, hastalarımızı 2 gruba ayırdık: iyileşmesi gerçekleşen hastalar 24 kişiyken (%48), eksitus olan hastalar ise 26 kişi (%52) bulundu. Hastaların prognozunu sağkalanlar ve eksitus olanlar olarak değerlendirdik. Bu hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla, yaş, cinsiyet, VKI(vücut kitle indexi) ve eşlik eden daha önce tanı konulmuş hastalıklar arasında bir ilişki olup olmadığı iki grup arasında karşılaştırıldı fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.13. Bazı sosyodemografik verilerin ve ek hastalık öykülerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup 1 (sağ kalanlar) (n=24)	Grup 2 (eksitus olanlar) (n=26)	P
Cinsiyet;			
Kadın	10	15	0.9
Erkek	14	11	

Yaş;(yıl)	65	68	0.4
KAH*; Var Yok	9 15	9 17	0.8
Hipertansiyon; Var Yok	13 11	12 14	0.3
Nefrolitiazis; Var Yok	1 23	- 26	0.4
Hipotiroidi; Var Yok	2 22	- 26	0.4
Malignensi; Var Yok	3 21	5 21	0.5
DM**; Var Yok	7 8	9 16	0.6
VKI***	27,37	25,9	0.2

***Vücut kitle indexi *: koroner arter hastalığı **: diyabetes mellitus

Toplam hastanede yatış süresi ve yoğun bakıma yatış süresi uzadıkça sağkalım oranı da azalmaktaydı (P=0.034, p=0,013). Bunun yanında hastaların hemodiyaliz ihtiyacı arttıkça mortalitede artmaktaydı (P=0,011) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastaneye yatıştan itibaren geçen bazı sürelerin (gün olarak) ortalamalarının gruplara göre karşılaştırılması

	Grup 1 (sağ kalanlar) (n=24)	Grup 2 (eksitus olanlar) (n=26)	P
Toplam hastanede yatış Süresi (gün)	16	18	0.034*
Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatış süresi (gün)	11	14	0.013*
HD ihtiyacı**	0,4	1,2	0,011*

*: $p < 0.05$ için istatistiksel olarak anlamlı ** Hemodialize ortalama girme sıklığı

ABY prognozuna göre iki gruba ayırdığımız hastaların ABY geliştiği tarihteki vital bulguları, kan gazları, böbrek fonksiyon testleri, albümin, PTH, TSH, insülin, glukoz, IGF-1, IGFBP3 ve enfeksiyon belirteci olarak CRP değerlerini karşılaştırdık. Sistolik ve diastolik kan basıncının düşük olması, nabız sayısının yüksek olması, BUN ve CRP değerlerinin yüksek olması, albümin ve Ph değerlerinin düşük olması, idrar çıkışının göreceli olarak azalmış olmasının mortaliteyle istatistiksel olarak korelasyon gösterdikleri saptandı. Eksitus grubunda daha fazla sayıda hastanın hemodiyaliz ihtiyacı olduğunu saptadık. Diğer parametrelerin hastalığın seyri ile ilişkisi saptanmadı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Akut böbrek yetmezliği geliştiğinde hastalardaki laboratuvar parametrelerinin ve vital bulgularının gruplar arasında karşılaştırılması

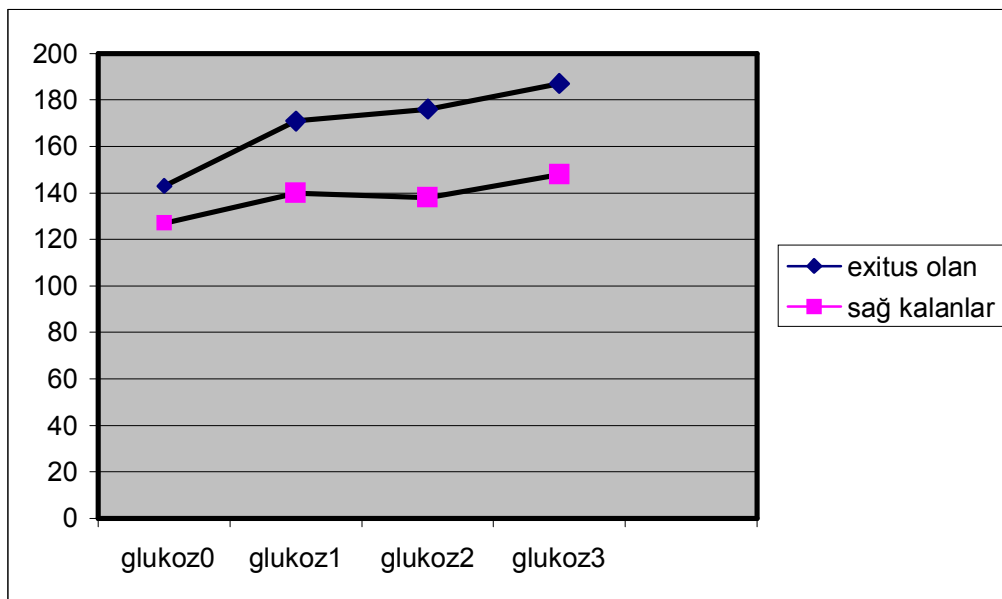
	Grup 1 (sağ kalanlar) (n=24)	Grup 2 (eksitus olanlar) (n=26)	P
BUN (mg/dl)	47,62	58,30	0,047*
Kreatinin (mg/dl)	2,20	2,30	0,155
Sodyum(mEq/l)	136,29	136,46	0,876
Potasyum(mEq/l)	3,60	4,35	0,687
Kalsiyum (mg/dl)	8,043	7,91	0,339
Albumin (g/dl)	3,13	2,77	0,016*

CRP (mg/l)	102,57	170,41	0,011*
Hemoglobilin (g/dl)	10,66	10,58	0,876
Lökosit(mm ³)	13966,92	22063,75	0,683
Trombosit (1000/mm ³)	268,66	231,92	0,308
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	123,2	106,6	0,002*
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	74,4	61,0	0,001*
Nabız sayısı(dk)	87,3	101,3	0,002*
İdrar çıkışları(24 saatlik) (cc)	1236,4	690,0	0,001*
Venöz Kan Ph	7,37	7,26	0,001*
PTH (pg/ml)	116,5	195,25	0,217
TSH (µIU/ml)	2,03	1,12	0,085

*: p<0.05 için istatistiksel olarak anlamlı n=hasta sayısı

Hastaların yoğun bakımda ABY geliştiği tarihten itibaren 4 günlük glukoz değerleri takip edildi. Günlük ortalama glukoz değerlerini gruplar arasında karşılaştırdığımızda eksitus olan grupta glukoz düzeylerinin daha yüksek seyrettiğini saptadık.

GRAFİK 1.Günlük glukoz değerlerinin karşılaştırılması



Hastaların, ABY prognozunu değerlendirmek için önemli bir parametre olduğunu düşündüğümüz insülin direnci durumunu ABY tesbit edildiği anda değerlendirmek için, glukoz değerleri, açlık insülin değerleri belirlenerek Homeostasis Model Assesment(HOMA) skoru hesaplandı. Glukoz, insülin düzeyleri ve HOMA-IR ABY prognozunda eksitus olan grubda istatikselsel olarak anlamlı bulundu (P=0,040,P=0.048,P=0,001). İnsülin metabolizmasıyla ilgili olduğunu düşündüğümüz IGF-1 ve IGFBP3 değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı saptanmadı .

Tablo 4.16.Hormon değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

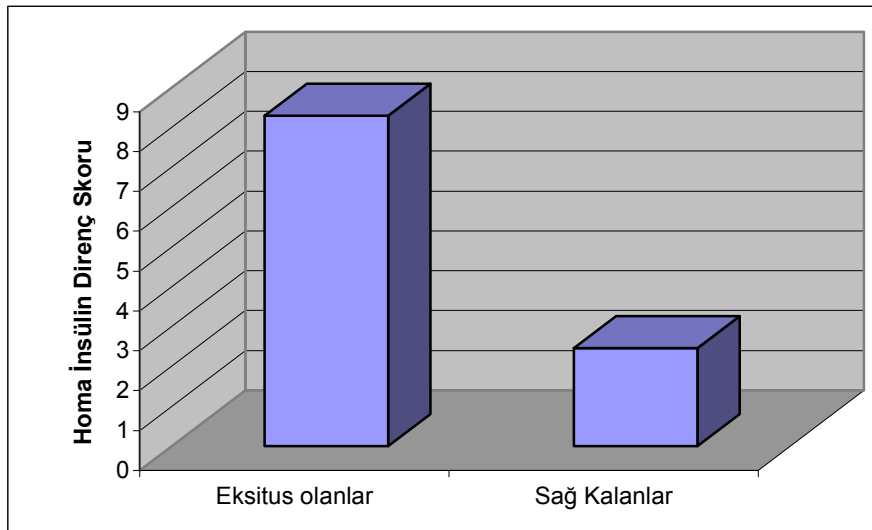
	Eksitus olanlar N:26	Sağ Kalanlar N:24	P
Glukoz (mg/dl)	143,3	127,3	0,040*
İnsülin(µIU/ml)	25,55	8,95	0.048*
HOMA-IR**	8,29	2,47	0,001*
IGF-1 (ng/ml)	68,08	71,8	0,303
IGFBP3 (ng/ml)	2,11	2,02	0,734

**Homeostasis Model Assesment-İnsülin Resistant (HOMA-IR)

*P<0.05 için istatikselsel olarak anlamlı

HOMA-IR skorunun gruplar arasında grafiksel gösterimi(p=0,001)

Grafik-2



5. TARTIŞMA

Akut böbrek yetmezliği, günümüzde oldukça sık görülen bir klinik durumdur (2,3). Çoklu organ yetmezliğinin eşlik ettiği kritik yoğun bakım hastalarında, ABY çok yüksek oranda mortaliteye sahiptir (4,49,50). Aksine, ağır bir tablonun yokluğunda, tek başına ABY gelişen hastalarda, böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın tamamen düzelmesi oldukça sık görülmektedir (5). Tedavi alanında sağlanan çeşitli gelişmelere rağmen, özellikle yoğun bakımda ABY gelişen kritik hastalarda mortalite ve morbidite oranları, istenilen düzeyin altında kalmaktadır. Yoğun bakımdaki kritik hastalara primer hastalıklarının yanında bir çok metabolik ve hormonal bozuklukta eşlik etmektedir, bunlar morbidite ve mortaliteyi artırabilmektedir (6). Hiperglisemi ve insülin direnci yoğun bakımdaki kritik hastalarda sık görülen metabolik ve hormonal faktörlerdir. Bu metabolik değişikliklerin gelişmesinden birçok mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Ancak asıl rolü, yoğun bakımdaki stres ortamından kaynaklanan pro-inflamatuar sitokinlerin ve kontr-regülatör hormonların aşırı salınımının oynadığı sanılmaktadır (84,85).

Yoğun bakımdaki ABY gelişen hastaların prognozuna etki eden yaş, erkek cinsiyet, uzamış hastanede kalış süresi, hipotansiyon, metabolik asidoz, sepsis, koma, karaciğer ve safra yolları hastalıkları, diyaliz ihtiyacı, beslenme durumu, azalmış idrar çıkışı, yüksek serum kreatinin değerleri gibi bilinen faktörlerin yanında daha az bilinen ve da az dikkat edilen hiperglisemi ve insülin direnci gibi metabolik faktörlerin ABY gelişimi ve prognozu üzerine etkileri çalışmamızın temelini oluşturmuştur. Görülme sıklığı ve yüksek mortalite oranı nedeniyle yeni ve pahalı tedavi stratejilerinin denendiği bu hastalarda bu faktörlerin de göz önünde bulundurulmasının, bu hastaların tedavisinde yol gösterici olabileceği düşünöldü.

Çalışmamıza, hastanemize akut böbrek yetmezliği tanısıyla yatan ve hastanemize farklı sebeplerle yatıp akut böbrek yetmezliği gelişen ve yoğun bakım ünitesinde izlenen hastaları dahil ettik. Bu hastaların durumlarının ciddiyetini ve prognozlarına etki eden faktörleri daha erken belirleyip, ona göre daha erken koruyucu ve tedavi edici yaklaşımları uygulayabilmek amacıyla son yıllarda kullanılmaya başlanan RIFLE kriterleri kullanılarak sınıflandırılması planlandı. Bu hastalar önce ABY tanısı aldıkları tarihteki saatlik idrar çıkışları ve kreatinin değerleriyle RIFLE sınıflama sistemine göre 3 kategoriye ayrıldı. Risk grubunda 25(%50), injury grubunda 9(%18), failure grubunda ise 16(%32) hasta mevcuttu. Daha önce RIFLE ile yapılan çalışmalardan farklı olarak gruplar arasında hastalığın prognozunu etkilediği

düşünülen hiperglisemi, hiperinsülinemi, insülin direnci gibi bazı metabolik ve hormonal değerlerinin ABY geliştiği andaki değerleriyle karşılaştırılması planlandı.

RIFLE sınıflaması kullanılarak son yıllarda yapılan çalışmalardan; Abosaif ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde yaptığı 247 hastalık çalışmada RIFLE göre risk grubunda olan hastalarda mortalitenin %38,3, injury grubunda olanlarda %50, failure grubunda olanlarda ise %74.5 olduğunu ve risk grubunda hemodializ ihtiyacının %28.3, injury grubunda %50, failure grubunda %58 olduğunu göstermiştir (59). Hoste ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde yaptığı 5383 hastalık kapsamlı çalışmasında ise hastaların %67' sinde ABY geliştiği ve bunlar %12' sinin risk, %27' sinin injury, %28 ninde failure grubunda olduğu gösterilmiştir. Mortalite oranları ise risk grubunda %8.8, injury grubunda %11,4, failure grubunda ise %26,9 olarak gösterilmiştir (60). Uchino ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde yaptığı çalışmada risk grubunda mortalite %2,54, injury grubunda %5,41, failure grubunda %10,1 olarak gösterilmiştir (61). Mevcut bu çalışmalarda RIFLE kriterlerinin böbrek fonksiyonlarının düzelmesini, replasman tedavisine gereksinimini, hastanede kalış süresini ve hastane mortalitesini ortaya koyabildiği gösterilmiştir. Bu verilerle yola çıkarak kendi hasta grubumuzda yaptığımız RIFLE sınıflamasında gruplar arasında hemodiyaliz ihtiyacı, hastanede kalış süresi ve mortalite oranları arasındaki farkları literatürle uyumlu olarak bulundu (59,60,61). Bunun yanında insülin ve insülin direnci(HOMA-IR) düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu (Sırasıyla P=0,003 ve P=0,001). Bu da bize ABY geliştiği anda veya daha öncesinde var olan hiperinsülinemi ve insülin direncinin böbrek hasarına farklı derecelerde katkıda bulunabileceğini, grupları sınıflandırırken ve hastaların takip ve tedavisinde göz önünde bulundurulabilecek metabolik faktörlerden olabileceklerini gösterdi.

Bu hastalarda, hastalık prognozuna etkili faktörleri belirleyebilmek amacıyla, hastalar prospektif olarak takip edildi ve taburcu oldukları tarih itibariyle ABY'nin sonlanma durumuna göre 2 ana grupta toplandı. Diyalizden bağımsız yaşam süren ve iyileşmesi gerçekleşen hastalar "sağkalan hastalar" 24 kişiyken (%48), eksitus olan hastalar ise 26 kişi (% 52) bulundu. Hastaların prognozunu etkilediğini düşündüğümüz yoğun bakımda kalış süresi, sepsis, kan basıncı durumu, idrar çıkışları, hemodiyaliz ihtiyacı ve bunların yanında daha öncede bahsettiğimiz gibi metabolik ve hormonal faktörlerin özellikle hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direncinin spesifik olarak yoğun bakımda ABY gelişen kritik hastaların prognozu üzerine etkilerinin gösterilmesi planlandı.

Karşılaştırma sonucunda, günlük ortalama glukoz, insülin ve insülin direnci (HOMA-IR) değerleri eksitus olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulundu (sırasıyla $P=0,040$, $P=0,048$, $P=0,01$). Ayrıca yoğun bakımdaki hastaların takibinde 4 günlük ortalama kan glukoz değerlerinin eksitus olan grupta daha yüksek seyrettiği gösterildi. Daha önce yapılan çalışmalarda; Krinsley JS yaptığı çalışmada glukoz değerleri <140 mg/dl altında tutulan yoğun bakım hastalarında ABY gelişiminin %75 azaldığı mortaliteninde %29 azaldığı gösterilmiştir (87). Rady ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise DM olsun veya olmasın hiperglisemisi olan hastaların kontrol grubuna göre daha yüksek ABY insidansına sahip olduğu gösterilmiştir (88). Cheung ve arkadaşlarının TPN alan yoğun bakım hastalarında yaptığı çalışmada hipergliseminin ABY gelişme riskini artırdığını göstermişlerdir (89). Bunların yanında böbreğin de glukoz metabolizmasında önemli rolü olduğunu gösteren çok sayıda yayın mevcuttur (66,67,68,69). Fliser ve arkadaşlarının böbrek fonksiyonu bozuk olup serviste takip ettikleri 50 hastada, böbrek hastalığının erken döneminde insülin rezistansı ve beraberinde hiperinsülinemi varlığını gözlemlemişlerdir (63). Takip ettiğimiz hastaların yoğun bakım ünitesinde olmalarının yanında, ABY gelişimi sonrası böbrekte meydana gelen fonksiyon kayıplarının da insülin direnci gelişimine katkısı olabileceğini düşündük. Böbrekteki glukoz metabolizması insülin tarafından düzenlendiğinden, böbrekteki fonksiyon kayıplarında insülinin hedef organda aktivitesinde kayba yol açarak insülin direncine neden olabilir (42). Üreminin hepatik ve periferik glukoz alımında azalmayla ilişkisi gösterilmiştir ve bunun yanında adipoz dokudada glukoz taşıyıcı proteinlerin parsiyel nefrektomizeli ratlarda azaldığı gözlemlenmiştir (64). Çok sayıdaki bu insan ve hayvan çalışmaları da böbreklerin glukoz metabolizmasında ve insülin direnci gelişmesini önlemede çok önemli rolü olduğunu göstermişlerdir. Fakat henüz hiperglisemi ve insülin direncinin böbrek üzerine etkisi net olarak açıklanamamış olmasına rağmen mevcut deliller böbreğin bu metabolik süreçte hem aktif rol aldığını hem de bu süreçten zarar gördüğünü göstermek için yeterlidir (86). Yapılan hayvan ve insan çalışmaları, hiperglisemi, hipreinsülineminin ve insülin direncinin yoğun bakımda ABY olan hastalar üzerindeki etkilerini hipoksi, perfüzyonda bozulma, nitrik oksit aktivitesinde azalma, antioksidan enzimlerin sentezinde azalma, serbest radikallerde artış, lipid yıkım ürünlerinin artması, fazla miktarda glikozun böbrek tubul hücrelerinde birikimi ile yapabileceklerini göstermişlerdir (70,71,72,73,74,75,76). Bizim çalışmamızda ek olarak insülin etki mekanizmasında rolü olduğu düşünülen IGF-1 ve IGFBP3 kan düzeylerini hastalarımızda değerlendirdik. Seema Basi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakımda ABY gelişen hastalarda eksitus olan grupta sağ kalan gruba göre IGFBP3 daha düşük saptanmıştır (7). Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında

karşılaştırıldığında exitus olan grupta IGF-1 değerleri yüksek, IGFBP3 değerlerini düşük olarak saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bununda çalışma grubunun küçüklüğünden kaynaklanabileceğini düşündük. Hiperglisemi pro-inflamatuar, insülin ise anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Stres hiperglisemisi, konak savunma mekanizmasını azaltır, endotelial disfonksiyona neden olur, inflammatuar sitokinleri artırır ve miyokardiyal metabolizma değişikliklerine yol açar (84,85). Özellikle insülin MIF, TNF-alfa, IL-1, IL-6 ve serbest radikal üretimini baskılar, endotelial NO ve IL-10, IL-4 gibi anti-inflamatuar sitokin üretimini artırır. Ek olarak insülin stres hiperglisemiyi ve miyokard fonksiyonlarını düzeltir. Fakat yoğun bakımdaki kritik hastalarda, hiperglisemi tedavi edilmediğinde veya yetersiz tedavi edildiğinde inflamasyon, travma veya iskemi-reperfüzyondan sonra organ fonksiyonları üzerine zıt etkiye sahiptir ve mortalite ve morbitiyi artırır. Aynı zamanda bu hastalarda insülin direnci geliştiğinden dolayı, insülin tam etkili olamamaktadır (7,84,85). Günümüze kadar yapılan çalışmalardaki hastalar, yoğun bakım ünitesinde farklı nedenlerle yatan standardize edilme zorluğu olan hasta grubundan oluşmaktadır. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle yoğun bakımda ABY gelişen kritik hastaların prognozu üzerine hipergliseminin ve insülin direncinin etkisi gösterilmeye çalışılmıştır (6,86). Bizim çalışmamızda hiperglisemi ve insülin direncinin bu hastalarda artmış mortaliteyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır fakat bunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Hastaların idrar çıkış miktarlarına göre yapılan ayrımlarının, ABY'nin seyri üzerindeki etkileri daha önceden bilinmektedir (1). Çalışmamızda idrar çıkışı azalan ve diyaliz ihtiyacı olan hastalarda, mortalitenin istatistiksel olarak çok daha yüksek oranda olduğunu saptadık. (Sırasıyla $P=0,005$ ve $P=0,001$). Bulgular, idrar çıkışı daha iyi olan ve diyaliz ihtiyacı göstermeyen hastalarda ABY seyrinin daha selim olduğunu destekler nitelikteydi. Hastalarımıza idrar çıkışını artırmak amacıyla diüretik yada renal dozdan dopamin verilmedi. Bu nedenle, bu ilaçların idrar çıkışı az olan hastalarda olası etkilerini değerlendirme şansı bulamadık.

Hastaların yoğun bakım ünitesine yattıkları dönemdeki kreatinin düzeylerinin prognoz üzerine bir etkisinin olmamasını ise, ABY de kreatinin düzeyinin hastalığın ağırlığı ile her zaman paralel seyretmemesinden ve hastaların kas kitlesi ve ilaçlar gibi çeşitli parametrelerden etkilenmesinden kaynaklanabilir.

Hastaların yoğun bakımdaki yatış süreleri arttıkça, mortalitenin de daha yüksek oranda olduğu saptandı ($P=0,013$). Bu bulgunun nedeni, bu hastalarda gelişen ABY'nin, uzun süredir yoğun bakımda yatan hastalardaki çoklu organ yetmezliğinin bir parçası olarak gelişmesine bağlanabilir. Hastaların yoğun bakımda uzun süre yatmalarının en önemli sebeplerinden

birisinin ağır enfeksiyonlar olduğu gerçeği de unutulmamalıdır. Bu hastalar, aynı zamanda hastane enfeksiyonlarından da daha fazla etkilenmektedirler (50). Toplam hastanede yatış süresinin uzaması ile mortalite arasında da istatistiksel olarak korelasyon vardı (P=0,034). Yaşlı, immun sistemi zayıf hastaların uzun süre hastane florasıyla karşı karşıya kalmasının enfeksiyon ve buna bağlı ABY riskini artırdığı söylenebilir.

Hastaları, hastaneye yatış sırasındaki ve ABY geliştđiği tarihteki, hastaların vital bulguları (kan basıncı, nabız sayısı), böbrek fonksiyon testlerinin yanısıra; albumin, tam kan sayımı, C-reaktif protein(CRP) ve arteryal kan gazı değerlerine göre değerlendirdik. Bu değerlendirme sonucunda, ABY geliştđiği sırasındaki sistolik ve diastolik kan basınçlarının düşük, nabız sayısının yüksek, CRP değerlerinin yüksek olmasının ve kan gazı pH'sının düşük oluşunun mortaliteyle korelasyon gösterdiğini istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Bu sonuçlar hastaneye yattığında ve ABY tanısı konulduğunda, enfeksiyonu kontrol altında olmayan hastalarda sepsis ve buna bağlı ABY gelişiminden kaynaklanıyor olabilir (49,50).

Çalışmamızda, özellikle ABY gelişimini ve hastaların prognozunu olumsuz etkileyen; hiperglisemi, hiperinsülinemi, insülin direnci, idarar çıkışında azalma, diyaliz ihtiyacının gelişmesi ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin uzaması gibi faktörleri saptadık. Bu bulgular, literatürle uyumluydu (6,7,37,45,49,50). Yoğun bakımdaki kritik hastalarda hem hastaya çoklu organ yetmezliğinin eşlik etmesi, hemde hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direncin bulunması böbrek fonksiyonlarında bozulma ve ABY gelişimine katkıda bulunup ve prognozunda etki edip mortaliteyi artırabilecekleri gibi ABY gelişiminde hiperinsülinemi ve insülin direnci gelişimine veya mevcut durumun daha kötüleşmesine katkıda bulunabileceğini mevcut bulgularımızla ve daha önceki çalışmalarla göstermiş olduk.

Bu veriler sonucunda yoğun bakım ünitesine yatan hastalar ABY gelişme riski olan veya gelişen hastalarda rutin değerlendirilmelerin parçası olarak DM hikayesi olsun veya olmasın hiperglisemi durumu değerlendirilerek uygun stratejilerle direkt veya dolaylı yoldan hiperglisemiye yol açacak nedenlerden uzak durulması önerilebilir. Örneğin yoğun bakımlarda sıvı desteği açısından oldukça sık kullanılan %5 dextroz solüsyonlarının ve dextroz içeren periton diyaliz mayilerinin kullanımında hiperglisemiye neden olabileceği düşünülmektedir. Hiperglisemi varlığında erken müdahaleyle glisemik kontrol sağlanmalıdır. Kan glukoz düzeyleri 1ile 4 saat arasında yakın takip edilmeli, insülin tedavisi uygun enteral beslenmeyle dengelenek hipoglisemiden riski azaltılmalıdır. Bu önlemlerin yanında gelecekte hipergliseminin ve insülin direncinin ABY gelişimi ve prognozu üzerine etkilerine odaklanacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR:

Yapılan çalışmada, 50 akut böbrek yetmezliği olan hasta değerlendirildi. Hastalar RIFLE kriterlerine göre sınıflandırıldı. Risk grubunda 25 hasta, injury grubunda 9 hasta, failure grubunda da 16 hasta mevcuttu. Diyalizden bağımsız yaşam süren ve iyileşmesi gerçekleşen hastalar risk grubunda 18 kişiyken (%75), injury grubunda 4(%44), failure grubunda 1 (%6,7) kişiydi. Eksitus olan hastalar ise risk grubunda 6 kişi (%25), injury grubunda 5(%55), failure grubunda 15(%93) bulundu. Yoğun bakımda ABY gelişen hastaların gruplar arasında karşılaştırıldığında mortalite oranları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0,001$).

Mortalite oranlarının yoğun bakımda ABY gelişen hastalar arasında yüksek olduğu bir kez daha gösterildi. Bu hastalarda böbrek hasarının ileri safhada olanlarının çok daha kötü prognoza sahip olduğu ve durumlarının daha ciddi olduğu fakat risk faktörlerinin tüm hastalar için geçerli olduğu saptandı.

Bilinen risk faktörleri dışında daha az bilinen ve dikkat edilen hastaların yoğun bakımdaki glukoz değerleri ve insülin değerleri tesbit edilerek insülin dirençleri HOMA skoru olarak hesaplandı. Hiperglisemisi ve insülin direnci (HOMA-IR) yüksek olan hastalarda hastalığın daha ciddi olduğu ve mortalitenin daha yüksek olduğu saptandı ($P=0,004$, $P=0,001$). Bunun yoğun bakım şartlarının dışında hiperglisemi ve insülin direncinin direk böbrek üstüne etkisinden olabileceği çalışmalarla ve kanıtlarla gösterilmeye çalışıldı.

İdrar çıkışı azalan ve diyaliz ihtiyacı olan hastalarda, mortalitenin istatistiksel olarak çok daha yüksek oranda olduğunu saptadık (Sırasıyla $P=0,001$ ve $P=0,017$). Bulgular, idrar çıkışı daha iyi olan ve diyaliz ihtiyacı göstermeyen hastalarda ABY seyrinin daha selim olduğunu destekliyordu. Yoğun bakımda yatış süreleriyle hastalık seyri arasında istatistiksel olarak korelasyonu saptandı ($P=0,010$).

ABY geliştiği günde ise hastaların sistolik ve diastolik kan basınçlarının düşük, nabız sayısının yüksek olmasının ($P=0,01$) mortaliteyle istatistiksel ilişkili olduğu bulundu.

Bu bulgular ışığında, yoğun bakımda akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda, hastaları RIFLE kriterleri ile sınıflandırarak hastaların prognozu üzerinde daha erken bilgi sahibi olabilmeyi ve hiperglisemi, insülin değerleri ve insülin dirençlerinin hesaplanarak prognozun ve mortaliteye etkilerinin tesbit edilmesi, bunların yanında hastaların gün içinde kan glukoz değerlerinin daha yakın takip edilmesi, ılımlı ve kontrollü insülin tedavisi uygulayarak mortalitenin azalmasına katkıda bulunabileceği düşünüldü. Yakın kan glukoz takibinin ABY şiddeti ve mortalite oranları üzerine etkilerini irdeleyen kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 365; 417-430, 2005
2. Carmichael P, Carmichael AR. Acute renal failure in surgical setting. *ANZ J Surg* 73; 144-153, 2003
3. Khan IH, Catto GR, Edward N, MacLeod AM. Acute renal failure: factors influencing nephrology referral and outcome. *OJM* 90;781-85, 1997.
4. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units: causes, outcome, prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 26; 915-921, 1996.
5. Esson ML, Schrier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med* 2002;137:744-752.
6. Seema Basi, Lara B. Pupim, Edith M. Simmons, Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure: *Am J Physiol Renal Physiol* 289: F259–F264, 2005.
7. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–1367, 2001.
8. Mehta R L. Acute renal failure in the intensive care unit: which outcomes should we measure? *Am J Kidney Dis* 1996;
9. Wim van B, Raymond V. Defining acute renal failure: RIFLE and Beyond. *Clin J AM Soc Nephrol* 1:1314-1319, 2006
10. Locatelli F, Valderrabano F, Hoenich N. The management of chronic renal insufficiency in the conservative phase. *Nephrol Dial Transplant* 15(4); 1529, 2000
11. Bates CM, Lin F. Future strategies in the treatment of acute renal failure: growth factors, stem cells, and other novel therapies. *Lippincott Williams & Wilkins* 1040-8703, 2005.
12. Albright RC Jr, Acute renal failure: a practical update. *Mayo Clin Proc* 76; 67, 2001.
13. Blantz RC. Pathophysiology of pre-renal azotemia. *Kidney Int* 53; 512-523, 1998.
14. Badr KF, Ichikawa I. Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med* 319; 623-629, 1988..
15. Lameire NH, Vanholder R. Pathophysiology of ischaemic acute renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 18(1); 21-36, 2004.
16. Paakkala A, Kallio T, Huhtala H, Apuli P, Paakkala T, Mustonen J. Value of ultrasonography in acute renal failure: analysis of qualitative features in patients with nephropathia epidemica. *Acta Radiol* 45(7); 785-790, 2004.
17. Bhandari S, Johnston P, Fowler RC, Joyce A, Turney JH. Nondilated bilateral ureteric obstruction. *Nephrol Dial Transplant* 10; 2337-2339, 1995.
18. Chapman ME, Reid JH. Use of percutaneous nephrostomy in malignant ureteric obstruction. *Br J Radiol* 64; 318-320, 1991
19. Carmichael P, Carmichael AR. Acute renal failure in the surgical setting. *Aust NZ J Surg* 73; 144-153, 2003
20. Evenepoel P. Acute toxic renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 18; 37-52, 2004.
21. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomised, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 43; 1-9, 2004.
22. Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 362; 598-603, 2003.
23. Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley PG. Meta-analysis of randomised clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol* 92; 1454-1458, 2003
24. Gruber SJ, Shapiro CJ. Nephropathy induced by contrast medium. *N Eng J Med* 348; 2257-2259, 2003.
25. Boccalandro F, Anderson HV. Contrast-induced nephropathy: back to basics. *J Invasive Cardiol* 18; 37-52, 2004.
26. Sever MS, Ereğ E, Vanholder R. Lessons learned from the catastrophic Marmara earthquake: factors influencing the final outcome of renal victims. *Clin Nephrol* 61; 414-421, 2004.

27. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo controlled randomised trial. *Lancet* 356; 2139-2143, 2000.
28. Kellum JA, Decker M. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 29; 1526-1531, 2001.
29. Torun D, Sezer S, Kayaselcuk F, Zumrutdal A, Ozdemir FN, Haberal M. *Ann Pharmacother* 39(9); 1446-1448, 2004.
30. Franklin SS, Smith RD. A comparison of enalapril plus hydrochlorothiazide with standard triple therapy in renovascular hypertension. *Nephron* 44; 73-82, 1986.
31. Ribeiro RC, Pui CH. Recombinant urate oxidase for prevention of hyperuricemia and tumor lysis syndrome in lymphoid malignancies. *Clin Lymphoma* 3; 225-232, 200
32. De Vriese AS. Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 14; 792-805, 2003.
33. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348; 138-150, 2003.
34. Ragaller MJ, Theilen H, Koch T. Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 12; 33-39, 2001.
35. Waikar SS, Chertow GM. Crystalloids versus colloids for resuscitation in shock. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9; 501-504, 2000.
36. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350; 2247-2256, 2004.
37. Uchino S, Doig GS, Bellomo R. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 32; 1669-1677, 2004.
38. Lameire NH, De Vriese AS, Vanholder R. Prevention and non-dialytic treatment of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 9; 481-490, 2003.
39. Hoffmann U, Fishereder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 15; 407-410, 2004.
40. Sharples EJ, Patel N, Brown P. Erythropoietin protects the kidney against the injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 15; 2115-2124, 2004.
41. Schetz M, Van Den BG. Glucose control in the critically ill. *Contrib Nephrol* 144; 119-131, 2004.
42. Ravindra L, Mehta. Glycemic Control and Critical Illness: Is the Kidney Involved? *J Am Soc Nephrol* 18: 2623–2627, 2007. doi:
43. Van Der Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glucose control. *Crit Care Med* 31; 359-366, 2003.
44. D'Intini V, Ronco C, Bonello M, Bellomo R. Renal replacement therapy in acute renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 18; 145-157, 2004.
45. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Dialysing the patient with acute renal failure in the ICU: the emperor's clothes? *Nephrol Dial Transplant* 14; 2570-2573, 1999.
46. Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Dialysis strategies in critically ill acute renal patients. *Curr Opin Crit Care* 9; 491-495, 2003.
47. Jaber BL, Lau J, Schmid CH, Karsou SA, Levey AS, Pereira BJ. Effect of biocompatibility of hemodialysis membranes on mortality in acute renal failure: a meta-analysis. *Clin Nephrol* 57; 274-282, 2002.
48. Ozdemir FN, Akcay A, Haberal M. Dialysis modalities in patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 16 suppl 6; 18-20, 2001.
49. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM* 95; 579-583, 2002.
50. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units: causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 24; 192-198, 1996
51. Jaber BL, Liangos O, Pereira BJ, Balakrishnan VS. Polymorphism of immunomodulatory cytokine genes: implications of acute renal failure. *Blood Purif* 22; 101-111, 2004.
52. Bhandari S, Turney JH. Survivors of acute renal failure who do not recover renal function. *QJM* 489; 415-421, 1996.
53. Shaw NJ, Brocklebank JT, Dickinson DF, Wilson N, Walker DR. Long term outcome for children with acute renal failure following cardiac surgery. *Int J Cardiol* 31; 161-165, 1991.

54. Marlies Ostermann, MD, MRCP(UK); Rne W.S.Chang, MS. Acute Kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 35,8,2007
55. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988
56. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*.;286:327–334, 2001
57. Dunder K. Clinical manifestations of coronary heart disease and the metabolic syndrome. A population-based study in middle-aged men in Upsala. *Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine* 1354. 73 pp, Uppsala, 2004
58. Howard G, Bergman R, Wagenknecht LE, et al. Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the “minimal model.” Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Ann Epidemiol.* ;8:358–369, 1998
59. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM: The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: Model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 46: 1038–1048, 2005
60. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA: RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care* 10: R73–R83, 2006
61. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C: An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 34: 1913–1917, 2006
62. Finney SJ, Zekveld 62. Elia A, and Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 290: 2041–2047, 2003.
63. Fliser D, Pacini G, et al: Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998;53:1343-7
64. Jacobs D, Hayes G, Truglia J, and Lockwood D. Alterations of glucose transporter systems in insulin-resistant uremic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 257: E193–E197, 1989.
65. Aber G, Morris L, and Housley E. Gluconeogenesis by the human kidney. *Nature* 212: 1589–1590, 1966.
66. Cersosimo E, Judd RL, and Miles JM. Insulin regulation of renal glucose metabolism in conscious dogs. *J Clin Invest* 93: 2584–2589, 1994.
67. McGuinness OP, Fugiwara T, Murrell S, Bracy D, Neal D, O’Connor D, and Cherrington AD. Impact of chronic stress hormone infusion on hepatic carbohydrate metabolism in the conscious dog. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 265: E314–E322, 1993.
68. Stumvoll M, Chintalapudi U, Perriello G, Welle S, Gutierrez O, and Gerich J. Uptake and release of glucose by the human kidney. Postabsorptive rates and responses to epinephrine. *J Clin Invest* 96: 2528–2533, 1995.
69. Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Nadkarni V, and Gerich JE. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia* 40: 749–757, 1997.
70. Andersen SK, Gjedsted J, Christiansen C, and Tonnesen E. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *J Leukoc Biol* 75:413–421, 2004.
71. Booth G, Stalker TJ, Lefler AM, and Scalia R. Elevated ambient glucose induces acute inflammatory events in the microvasculature: effects of insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E848–E856, 2001.
72. Himmelfarb J, McMonagle E, Freedman S, Klenzak J, McMenamin E, Le P, Pupim LB, Ikizler TA, and The PICARD Group. Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 15: 2449–2456, 2004.
73. Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, Aoki T, Etoh T, Hashimoto T, Naruse M, Sano H, Utsumi H, and Nawata H. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 49: 1939–1945, 2000.
74. Marfella R, Esposito K, Giunta R, Coppola G, De Angelis L, Farzati B, Paolisso G, and Giugliano D. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation* 101:2247–2251, 2000.
75. Morigi M, Angioletti S, Imberti B, Donadelli R, Micheletti G, Figliuzzi M, Remuzzi A, Zoja C, and Remuzzi G. Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF- κ B-dependent fashion. *J Clin Invest* 101: 1905–1915, 1998.

76. Puente Navazo MD, Chettab K, Duhault J, Koenig-Berard E, and McGregor JL. Glucose and insulin modulate the capacity of endothelial cells (HUVEC) to express P-selectin and bind a monocytic cell line (U937). *Thromb Haemost* 86: 680–685, 2001.
78. Cersosimo E, Judd RL, and Miles JM. Insulin regulation of renal Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, Chertow GM, Mehta RL, Paganini EP, Soroko S, Freedman S, Becker K, Spratt D, Shyr Y, and Ikizler TA. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 65: 1357–1365, 2004.
79. Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 110: 1507–1512, 2004
80. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*;13:112S–122S, 2000
81. Malhotra A, Kang BP, Cheung S, et al. Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. *Diabetes*; 50:1918–1926, 2001
82. Forbes JM, Cooper ME, Thallas V, et al. Reduction of the accumulation of advanced glycation end products by ACE inhibition in experimental diabetic nephropathy. *Diabetes*;51:3274–3282, 2002
83. Sarafidis PA, Ruilope LM: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: Mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 26:232–244, 2006
84. Preiser J-C, Devos P, Van den Berghe G. Tight control of glycaemia in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 533–537.
85. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343:155–158
86. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM: Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. *Kidney Int* 66: 1613–1621, 2004
87. Frankenfield DC, Reynolds HN: Nutritional effect of continuous hemodiafiltration. *Nutrition* 11: 388–393, 1995
88. Wooley JA, Btaiche IF, Good KL: Metabolic and nutritional aspects of acute renal failure in critically ill patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutr Clin Pract* 20: 176–191, 2005
89. Monson P, Mehta R: Nutritional considerations in continuous replacement therapy. *Semin Dial* 9: 152–160, 1996
90. Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ: Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: A systematic review of the literature. *Crit Care* 10:R19, 2006
91. Liubov S, Braithwaite S: Practical aspects of intensive insulinization in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10:197–205, 2007
92. Lonergan T, Le Compte A, Willacy M, Chase JG, Shaw GM, Wong XW, Lotz T, Lin J, Hann CE: A simple insulin-nutrition protocol for tight glycemic control in critical illness: Development and protocol comparison. *Diabetes Technol Ther* 8: 191–206, 2006