



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE AKUT BÖBREK HASARI NEDENİYLE
HEMODİYALİZ UYGULANAN OLGULARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ VE HEMODİYALİZ UYGULAMASININ SEPTİK ŞOK
ÜZERİNE ETKİLERİNİN SAPTANMASI

Dr. İrem BAŞEĞMEZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2015



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE AKUT BÖBREK HASARI NEDENİYLE
HEMODİYALİZ UYGULANAN OLGULARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ VE HEMODİYALİZ UYGULAMASININ SEPTİK ŞOK
ÜZERİNE ETKİLERİNİN SAPTANMASI**

Dr. İrem BAŞEĞMEZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ferda Şöhret KAHVECİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Özet	i
İngilizce Özet	ii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	20
Bulgular	24
Tartışma ve Sonuç	35
Kaynaklar	43
Teşekkür	47
Özgeçmiş	48

ÖZET

Akut böbrek hasarı (ABH) glomerüler filtrasyon hızında gerileme, kan üre azotu ve kreatinin gibi nitrojen metabolitlerinin birikimiyle karakterizedir. Akut böbrek yetmezliği (ABY) ise renal replasman tedavisi (RRT) gerektirecek ciddiyette ABH olarak tanımlanmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan bir klinik durum olan sepsis ve ABH ile yakından ilişkilidir.

Çalışmamızın amacı ABH tanılı hastalarda RRT tedavisinin etkinliğini araştırmak; septik şok olan ve olmayan hastalar arasındaki farkları tespit etmektir. Çalışmamıza 1 Ocak 2010–30 Haziran 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Reanimasyon Ünitesi'nde yatan ve ABH nedeniyle RRT uygulanan hastalar dahil edildi. Hastalar RRT başlangıcında septik şok varlığına göre iki gruba ayrıldı.

Her iki grubun demografik verileri, APACHE II (akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi) skorları, RRT başlangıcında KDIGO evreleri, renal SOFA ve RIFLE skorları kaydedildi. Ayrıca hastaların RRT başlangıcında, tedavinin 12 ve 24.saatinde vital parametreleri ve laboratuvar değerleri kayıt altına alındı.

İki grubun demografik verileri benzerdi. APACHE II skoru ve 28 günlük mortalite insidansı septik grupta daha fazlaydı ($p<0.001$). KDIGO evrelemesi ile renal SOFA ve RIFLE sınıflaması ilişkili bulundu (anlamlılık değerleri sırasıyla $p<0.001$, $r=0,354$; $p=0,02$ $r=0,248$), gruplar arasında ise KDIGO evrelemesi ile renal SOFA ve RIFLE sınıflaması açısından farklılık bulunmadı, p değeri sırasıyla 0.484, 0.570, 0.567 idi.

İki grupta da RRT sonrası iyileşme gözlenirken ek olarak septik grupta nabız oksimetre değeri, serum bikarbonatı ve Glasgow koma skoru'nda da iyileşme bulundu. 12 ve 24.saat p değerleri sırasıyla $<0.001,0.031$; 0.004,0.002 ve 0.005,0.001 idi.

Sonuç olarak çalışmamız; ABH tanılı hastalarda RRT sonrası birçok parametrede iyileşme gözlendiğini, ancak septik hasta grubunda ek olarak

oksijenasyonda ve GKS'de iyileşmenin daha fazla olduğunu, ABH'ye sepsisin eşlik etmesi durumunda mortalitenin arttığını, böbrek hasarının derecelendirilmesinde yeni geliştirilen KDIGO evrelemesinin renal SOFA sınıflaması ve RIFLE kriterleri ile korele olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Akut böbrek hasarı, sepsis, sürekli venövenöz hemodiyaliz, yoğun bakım, KDIGO evrelemesi.

SUMMARY

Acute kidney injury (AKI) is characterized with decreasing in glomerular filtration rate, accumulation in nitrogen metabolites like blood urine nitrogen and creatinine. Acute kidney failure (AKF) is described as AKI that is required renal replacement therapy (RRT). Sepsis is a common condition in intensive care units (ICU) and it is closely associated with AKI. We aimed to investigate the efficiency of RRT and to find out the differences between the patients with and without sepsis.

Patients who were admitted to the nineteen bed combined medical-surgical ICU in university hospital between 01.01.2010-30.06.2014 and recieved RRT because of AKI were included into the present study. Patients were divided into two groups, whether there was septic shock at initiation of RRT or not.

Demographic data, APACHE II scores, KDIGO stages, renal SOFA scores and RIFLE scores at initiation of RRT, vital parameters and laboratory findings at initiation RRT, 12th and 24th hour of the therapy were collected.

Demographic data was similar in two groups. APACHE II score and 28 day mortality were higher in septic group ($p < 0.001$). KDIGO stage was associated with renal SOFA and RIFLE score ($p < 0.001$, $r = 0,354$; $p = 0,02$ $r = 0,248$ respectively). There was no difference in the KDIGO stages, renal SOFA and RIFLE scores between two groups ($p = 0.484$, 0.570 , 0.567 respectively). Recovery after RRT was observed in both groups; in septic group pulse oxymeter values, plasma sodium bicarbonate level and Glasgow coma score (GCS) was also improved at 12th and 24th hour ($p < 0.001, 0.031$; $0.004, 0.002$ ve $0.005, 0.001$ respectively).

As a conclusion; the recovery of oxygenation and GCS were found higher in the early period and the mortality rate increased in the late period of septic patients. However both septic and non-septic patients showed improvement after RRT. In addition KDIGO-new staging system was found correlated with renal SOFA and RIFLE scores.

Key words: Acute kidney injury, sepsis, continuous venovenous hemodialysis, intensive care unit, KDIGO stage.

GİRİŞ

Böbrek fonksiyonlarında bozulma tarih boyunca farklı şekillerde isimlendirilmiştir. İlk tanımlama 1802 yılında William Heberden tarafından yapılmış, daha sonra 1909 yılında akut Bright hastalığı olarak “William Osler’s Textbook for Medicine” isimli kitapta yer almış, 1. Dünya savaşında “savaş nefriti” tanımı gündeme gelmiştir. Akut böbrek yetmezliği (ABY) terimi ise ilk kez 1951 yılında Smith tarafından kullanılmıştır (1).

Önceki yıllarda ABY tanımı tüm böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaları kapsarken günümüzde her olgu organ yetmezliği ile sonuçlanmadığı için akut böbrek hasarı (ABH) ifadesi kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre ABH glomerüler filtrasyon hızında gerileme, nitrojen metabolitlerinin [kan üre azotu (BUN) ve kreatinin] birikimi ve hücre dışı sıvı dağılımında bozulma ile karakterizedir. Akut böbrek yetmezliği ise renal replasman tedavisi (RRT) gerektirecek ciddiyette ABH olarak kabul edilmektedir (2).

Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre 2007 yılında Türkiye genelinde ABY olan 5498 hastada mortalite oranı %15.1 olarak saptanmıştır (3). Amerika Birleşik Devletleri’nde 2012 yılında yayımlanan son rakamlara göre hastanede yatan hastalarda ABH görülme sıklığı %22.7 olarak bildirilmiştir (4). İleri yaş, siyah ırk, mevcut böbrek fonksiyon bozukluğu risk faktörleri arasında yer almaktadır. Yaş, başlangıç serum kreatinin düzeyi ve hastalığın ciddiyetine göre uyarlandığında ABH hastane mortalitesini arttıran bağımsız bir risk faktörüdür (4). Hastanede yatan hastalarda ABH %1-25 oranında görülür; ölüm oranı %20-60 arasında bildirilmiştir (5).

Akut Böbrek Hasarının Etyolojisi

Akut böbrek hasarı etyolojisini daha iyi anlayabilmek için öncelikle idrar oluşumunu gözden geçirmek gereklidir. İdrar oluşumunda birbirini takip eden dört basamak mevcuttur (6):

1. Böbrek arter ve dallarından gelen kanın böbrek glomerüllerine ulaşması
2. Glomerülde plazmanın protein ve kan ürünlerinden arındırılmış ultrafiltratının oluşturulması ve böbrek tübüllerine iletilmesi
3. Böbrek tübüllerinde sıvı reabsorpsiyonu ve sodyum, potasyum, hidrojen, üre, kreatinin gibi solüt sekresyonu
4. Oluşan idrarın önce böbrek pelvisine oradan da sırayla üreter, mesane ve üretraya iletilmesi

Akut böbrek hasarı etyolojisinde birçok faktör yer almaktadır. Hastanede yatan hastalar arasındaki ABH'nin en sık rastlanan nedenleri; akut tübüler nekroz (ATN), nefrotoksik ajana maruziyet ve sepsistir (7). Kaynaklandığı alana göre değerlendirilecek olursa ABH; prerenal (azalmış böbrek kan akımına bağlı), renal (intrinsek damar, glomerül veya böbrek tübül hasarına bağlı) ve postrenal (tıkanıklığa bağlı) olarak üç başlıkta incelenebilir. Prerenal azotemi %50-70, intrarenal azotemi %20-40, postrenal azotemi ise %5 oranında görülür. Azalmış kan akımına bağlı gelişen ATN ya da postrenal tıkanıklığa bağlı gelişen renal atrofi gibi bazı durumlarda bu başlıklar birlikte görülebilir (8).

Prerenal Nedenler

Akut böbrek hasarının en sık nedenidir. Böbrek kan akımında azalmayla sonuçlanan durumlarda glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma ve nitrojen metabolitlerinde birikim gözlenir. Hipoperfüzyon doğrudan volüm açığına bağlı oluşabileceği gibi, dolaşan volümün etkin dağılamadığı kronik kalp yetmezliği veya siroz hastalarında azalmış kan akımına bağlı olarak da görülebilir.

İntrarenal Nedenler

Renal nedenler; böbrek tübül veya glomerül hasarı, mikrovasküler veya makrovasküler tutulumlar ya da direkt böbrek interstisyumunu etkileyen hastalıklar olarak sayılabilir.

Postrenal Nedenler

Renal pelvisten üretraya kadar üriner sistemin herhangi bir bölgesinde intrensek ya da ekstrensek tıkanıklık oluşturabilen faktörler idrar retansiyonuna neden olarak renal yetmezliğe yol açabilir. İdrar retansiyonu sonucunda zamanla GFH azalır ve intrarenal patoloji de tabloya eklenir.

Tablo-1’de en sık görülen ABH nedenleri yer almaktadır (9).

Tablo-1: Akut böbrek hasarının sık görülen nedenleri.

Prerenal nedenler
<ul style="list-style-type: none">- Kalp atım hacminde azalma (miyokard infarktüsü, kardiyomiyopati, perikardit, aritmi)- Ekstrasellüler sıvı açığı (dehidratasyon, kusma ve ishal, yanık, kanama)- Sıvı dağılımında bozulma (hipoalbuminemi, asit, peritonit)- Renovasküler obstrüksiyon (renal arter stenozu, renal ven trombozu)
İntrarenal nedenler
<ul style="list-style-type: none">- Akut glomerülonefrit (vaskülit, postenfeksiyöz, primer glomerüler hastalık, immün kompleks ilişkili glomerülonefrit)- İnterstisyel nefrit (ilaç ilişkili, enfeksiyöz, metabolik, intoksikasyon)- Mikrokapiller/glomerüler oklüzyon (trombotik trombositopenik purpura)- ATN (ilaç ilişkili, septik şok, iskemi, intoksikasyon)- Kortikal nekroz
Postrenal nedenler
<ul style="list-style-type: none">- Üreter obstrüksiyonu (tümör, retroperitoneal fibrozis, taş)- Mesane veya üretra obstrüksiyonu (prostat hipertrofisi, nörojenik mesane, taş)

ATN:Akut tübüler nekroz.

Sepsis ve Akut Böbrek Hasarı

Herhangi bir enfeksiyon bölgesinden kaynaklanan bakteriler, mantarlar ve nadiren virüsler olmak üzere değişik mikroorganizmalar tarafından oluşturulan sistemik inflamatuvar yanıt sepsis denir (10).

Ortak bir terminoloji geliştirebilmek için yapılan çalışmalar sonucu SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu), sepsis, ağır sepsis ve septik şok kavramları ilk kez 1991 yılında tanımlanmıştır (11). Ardından 2002 yılında Sepsiste Sağkalım Kampanyası: Uluslararası Ağır Sepsis ve Septik Şokun Yönetimi Kılavuzu (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock) ile tanımlamalar geliştirilmiş, 2012 yılında bu kılavuz revize edilmiştir. Buna göre belgelenmiş ya da şüpheli enfeksiyon varlığında Tablo-2'dekilerden bazılarının bulunması sepsis tanısı koymak için yeterlidir (12,13).

Tablo-2: Sepsisin tanı kriterleri.

Genel değişkenler
<ul style="list-style-type: none">- Ateş (> 38.3°C) veya hipotermi (santral sıcaklık < 36°C)- Kalp atış hızı yaş için normal değere göre > 90/dk ya da yaşa göre normal değer in 2 Standart Sapma (SS) yukarısı- Takipne- Bilinç durumunda değişiklik- Belirgin ödem ya da pozitif sıvı dengesi (24 saat boyunca > 20 mL/kg)- Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukozu > 140 mg/dL ya da 7.7 mmol/L)- Lökositoz (BK>12,000 μL-1) veya lökopeni (BK<4000 μL-1)
İnflamatuvar değişkenler
<ul style="list-style-type: none">- Normal lökosit sayısı ve immatür formların % 10'dan fazla olması- Normal değer in 2 SS'dan daha fazla plazma C-reaktif proteini ve plazma prokalsitonini
Hemodinamik değişkenler
<ul style="list-style-type: none">- Arteriyel hipotansiyon (erişkinde SKB < 90 mm Hg, OAB < 70 mm Hg, veya SKB'ında >40 mmHg azalma veya normal yaşa göre iki SS daha düşük olması)
Organ disfonksiyon değişkenleri
<ul style="list-style-type: none">- Arteriyel hipoksemi ($PaO_2/FiO_2 < 300$)- Akut oligüri (uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen en az 2 saat boyunca idrar çıkışı < 0.5 mL/kg/saat)- Kreatinin artışı > 0.5 mg/dL ya da 44.2 μmol/L- Koagülasyon anormallikleri (INR > 1.5 ya da aPTT > 60 saniye)- İleus (barsak sesleri yok)- Trombositopeni (trombosit sayısı < 100,000 μL-1)- Hiperbilirübinemi (plazma toplam bilirübini > 4 mg/dL ya da 70 μmol/L)- Doku perfüzyon değişkenleri- Hiperlaktatemi (> 1 mmol/L)- Azalmış kapiller yeniden dolun ya da deride beneklenme

BK:Beyaz küre, **SKB:**Sistolik kan basıncı, **OAB:**Ortalama arter basıncı, **PaO₂:**Kan parsiyel oksijen basıncı, **FiO₂:** İnhale edilen oksijen fraksiyonu, **INR:**International normalized ratio.

Bu kriterlere ek olarak tabloya hipotansiyon, hipoperfüzyon ve en az bir organ yetmezliği (akut solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, metabolik asidoz, mental durum değişikliği) eklenmesi durumunda ağır sepsis, sıvı

tedavisine yanıt alınamayan derin hipotansiyon görülmesi durumunda ise septik şoktan bahsedilir. Vücut dengesinin sağlanması için dışardan desteğin (yani böbrek yetmezliği için diyaliz, akut solunum yetmezliği için mekanik ventilasyon) gerektiği hastalar çoklu organ yetmezliği sendromu (Multiple organ dysfunction syndrome-MODS) olarak kabul edilir (10).

Yoğun bakım hastalarında septik şok \geq %30 gibi yüksek bir mortaliteye sahiptir (10). Çoklu organ yetmezliği ile birlikte görülmesi durumunda bu oran %50'nin üzerine yükselir (14,15). Septik olan ve ABH gelişen hastalarda ölüm oranı %80'leri bulur ve yıllar içinde bu oran hep yüksek kalmıştır (16).

Sepsiste ABH yaklaşık %20, septik şokta ise %50 oranında tespit edilir (17). Septik hastalarda ABH gelişmesinde hemodinamik ve humoral/hücrel faktörler rol almaktadır (17). Patogeneizde apoptoz, inflamatuvar yanıtlar ve mikrosirkülasyonda bozulma gibi birçok farklı mekanizma sorumlu tutulmaktadır (18). Bilindiği üzere glomerüler filtrasyon, glomerül kapillerindeki afferent ve efferent arteriyoller arasındaki arteriyel basınç farkıyla oluşur. Sepsis hastalarında sitokinlerin artışı ile birlikte nitrik oksit sentezindeki artış arteriyel hipotansiyonla sonuçlanır. Ağır sepsis ve septik şoku olan hastalarda, sempatik sinir sisteminin uyarılması, renin-anjiyotensin-aldosteron aksının aktivasyonu, vazopressinin ozmotik olmayan salınımı ve kalp debisinin artışı ile arteriyel dolaşımın devamı sağlanarak ABH gelişimi önlenmeye çalışılır (19). Endotelin, noradrenalin gibi endojen vazokonstriktör hormonların artışı böbrekte arteriyel vazokonstriksiyona neden olur (20). Aynı zamanda sepsiste ortaya çıkan endotoksinler belirgin hemodinamik değişikliklerden bağımsız, doğrudan etki ederek böbreğin tübüler dokusunu iskemiye duyarlı hale getirmekte ve sonrasında da tübüler rejenerasyonu bozmaktadır (21).

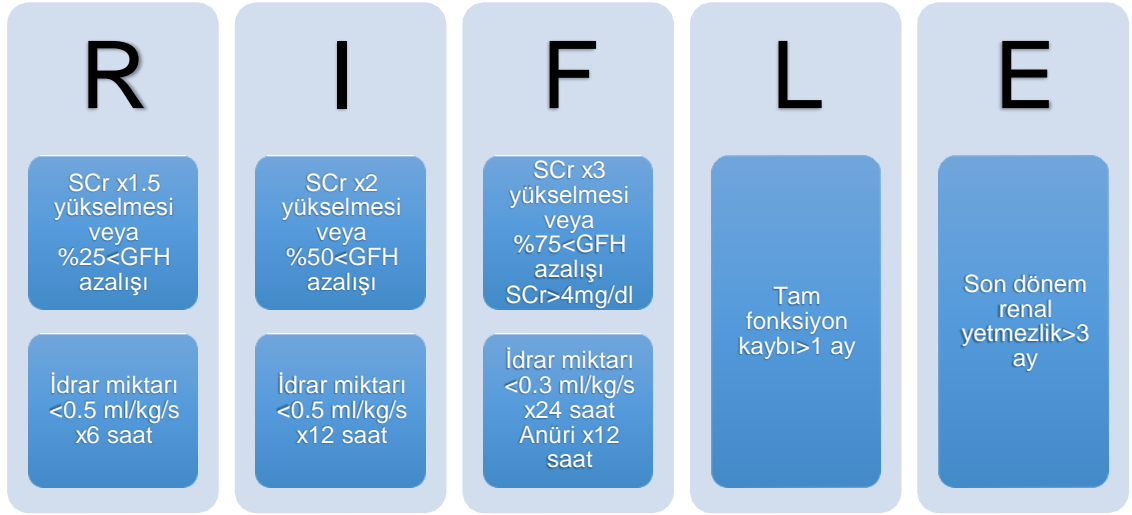
Akut Böbrek Hasarının Tanısı

Klinik bulgular ABH'ye neden olan patolojiye göre değişiklik gösterir. Hastalarda oligüri-anüri, dehidratasyon, hipervolemi, hipotansiyon, hipertansiyon, makroskopik hematüri, döküntü ve Kussmaul solunumu

gelişebildiği gibi üremi ve elektrolit bozukluklarına bağlı ensefalopati, aritmi, ve perikardit oluşabilir.

ABH tanısını standardize etmek amacıyla çok çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. Yoğun bakım uzmanları ve nefrologlardan oluşan Akut Diyaliz Kalite Girişim Grubu (Acute Dialysis Quality Initiative - ADQI) tarafından 2004 yılında ABH tanı ve tedavisinde kullanılmak üzere RIFLE sınıflaması gündeme getirilmiştir (22). Bu sınıflama birçok çalışmada ABH prognozu ile ilişkili bulunmuştur. Bileşenleri Şekil-1'de görülmektedir.

- Renal risk (**Risk**): Serum kreatinin düzeyinin bazal değere göre 1.5 katına çıkması, GFH'de %25 azalma veya idrar çıkışının 6 saat boyunca 0.5mL/kg'nin altına düşmesi
- Hasar (**Injury**): Serum kreatinin düzeyinin bazal değere göre 2 katına çıkması, GFH'de %50 azalma veya idrar çıkışının 12 saat boyunca 0.5mL/kg'nin altına düşmesi
- Yetmezlik (**Failure**): Serum kreatinin düzeyinin bazal değere göre 3 katına çıkması, GFH'de %75 azalma, 12 saat anüri veya idrar çıkışının 24 saat boyunca 0.3mL/kg'nin altına düşmesi
- Kayıp (**Loss**): Böbrek fonksiyonlarında 4 haftadan uzun süre tamamen kayıp ve RRT ihtiyacı
- Son dönem organ yetmezliği (**End-stage renal disease**): Böbrek fonksiyonlarında 3 aydan uzun süre tamamen kayıp ve RRT ihtiyacı

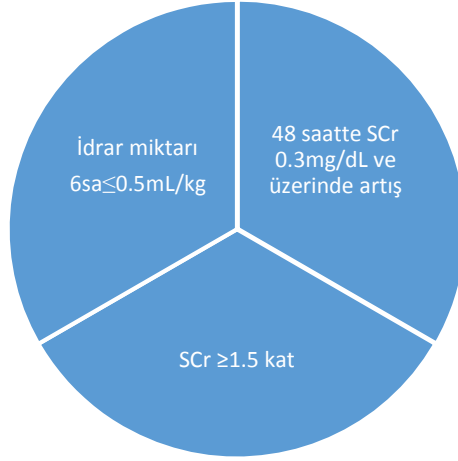


Şekil-1:RIFLE sınıflaması

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

Acute Kidney Injury Network (AKIN) grubu tarafından 2007 yılında RIFLE kriterleri tekrar gözden geçirilmiş ve bir takım düzeltmeler yapılmıştır. Bu tanılamada, ABH üç evreye ayrılmış, oluşma süresi 48 saat kabul edilmiş, serum kreatinin değerindeki artış daha azaltılmıştır. Tanı kriterleri Şekil-2' de gösterilmiştir. Buna göre ABH tanısı için hastaların aşağıdaki kriterlerden birine sahip olması gereklidir (23):

- 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde 0.3 mg/dL (26.5 mikromol/L) ve üzerinde artış
- Serum kreatinin düzeyinde bazal değerinin ≥ 1.5 kat ve üzerinde artış
- İdrar miktarında 6 saat boyunca 0.5mL/kg altına düşme



Şekil-2: AKIN'e göre ABH tanı kriterleri.

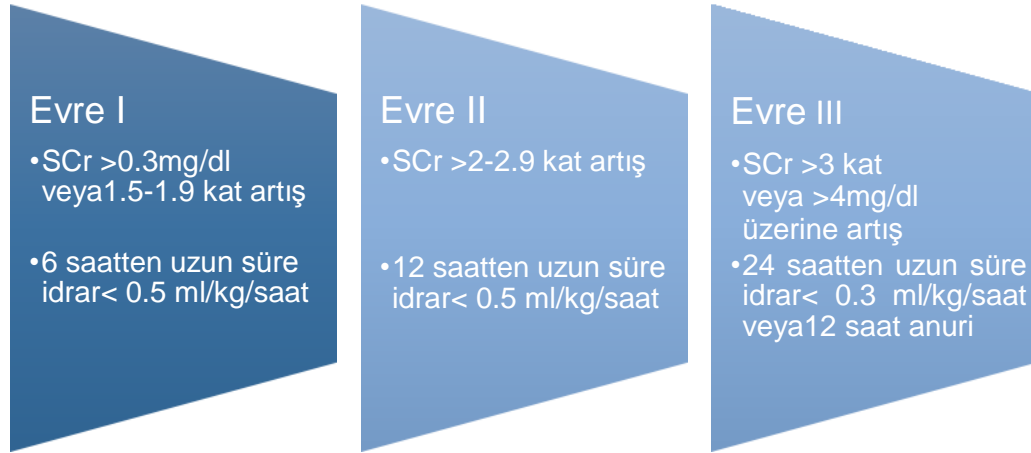
SCr: Serum kreatinin değeri

Mart 2012 yılında RIFLE ve AKIN kriterlerine dayanarak basit bir tanım ile ABH tanısı koymak üzere yayımlanan klinik uygulamalar kılavuzu (Using the Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO])'na göre ABH ciddiyeti üç evreye ayrılmıştır (24). Sınıflama Şekil-3'de gösterilmiştir.

Evre 1: Serum kreatinin düzeyinin bazal değer 1.5 ile 1.9 kat arasında olması veya 0.3 mg/dL (≥ 26.5 mikromol/L) üzerinde artış veya idrar çıkışının 6 ile 12 saat boyunca 0.5 mL/kg altında kalması

Evre 2: Serum kreatinin düzeyinin bazal değer 2 ile 2.9 kat arasında olması veya idrar çıkışının 12 saatten uzun süre 0.5 mL/kg altında kalması

Evre 3: Serum kreatinin düzeyinin bazal değer 3 katına ulaşması, serum kreatinin değerinin 4 mg/dl üzerine yükselmesi (≥ 353.6 mikromol/l), idrar çıkışının 24 saatten uzun süre 0.3 ml/kg altında kalması, 12 saatten uzun süren anüri veya RRT başlanması



Şekil-3: KDIGO evrelemesi.

SCr: Serum kreatinin değeri

Yoğun bakım hastalarında kullanılan bir diğer değerlendirme ölçüğü de 1996 yılında JL Vincent ve ark. (25) tarafından geliştirilmiş olan Sequential Organ Failure Assessment- Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoru (SOFA) 'dur. Bu ölçekle solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, karaciğer fonksiyonları, koagülasyon parametreleri ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmektedir. Ölçeğin tamamı Tablo-3'de gösterilmiştir. Böbrek parametreleri aşağıdaki gibidir:

Renal SOFA skoruna göre kreatinin değeri;

- 1.2- 1.9 mg/dl aralığında ise 1
- 2.0- 3.4 mg/dl aralığında ise 2
- 3.5- 4.9 mg/dl aralığında ise veya idrar çıkışı 500 ml altındaysa 3
- 5 mg/dl veya üzeriyse veya idrar çıkışı 200 ml altındaysa 4 puan verilir.

Tablo-3: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) - Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoru.

	1**	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂	≤400; MV var/yok	≤300; MV var/yok	≤200 ve MV	≤100 ve MV var
Kardiyovasküler Hipotansiyon	OAB<70 mmHg	Dopamin≤5 ve herhangi bir dozda Dobutamin*	Dopamin>5 veya adrenalin≤0.1 veya noradrenalin 0.1*	Dopamin≤15 veya adrenalin>0.1 veya noradrenalin 0.1*
Karaciğer Bilirubin mg/dl	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
Koagülasyon Trombosit 10 ³ /mm ³	≤150	≤100	≤50	≤20
Böbrek Kreatinin mg/dl veya idrar debisi	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 idrars≤500ml/gün	>5 idrars≤200ml/gün
Nörolojik GKS	13-14	10-12	6-9	<6

* Verilen adrenerjik ajanlar en az 1 saat µg/kg/dk dozunda verilmiş olmalı

** Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.

MV: Mekanik ventilasyon, **OAB:** Ortalama arter basıncı, **GKS:** Glasgow Koma Skoru

Akut böbrek hasarı tanısında kullanılan serum kreatinin düzeyi ve bu düzeyden elde edilen GFH ile ilgili bazı sorunlar mevcuttur. Örneğin ABH'nin erken dönemlerinde serum kreatinin değeri düşük olmasına rağmen gerçek GFH değerleri gerilemiş olabilir. Aynı zamanda kreatinin hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilen bir molekül olduğu için RRT başladıktan sonra kreatinin düzeyine bakarak renal fonksiyonlar ile ilgili yorum yapmak doğru olmayacaktır. Yine farklı merkezler tarafından ABH tanısında kreatinin için farklı limit değerlerinin kullanılması da bir başka engeldir.

Akut Böbrek Hasarının Patofizyolojisi

Yoğun bakım hastalarında antibiyoterapilere, diğer intravenöz tedavilere ve beslenme desteğine ikincil olarak sıvı dengesi genellikle pozitif olmaktadır. Bu denge ABH hastalarında günler içinde artarak hipervolemi ile

sonuçlanır, akut akciğer hasarı gibi pulmoner ödemin tolere edilemeyeceği hastalarda ciddi klinik sorun olur. Hipervolemi, hastaların ilk başvuru anında görülebileceği gibi özellikle sepsisteki hastalarda aşırı sıvı resüsitasyonu sonrasında da gözlenebilir (2). Akut akciğer hasarı nedeniyle tedavi gören hastalarda liberal ve konservatif sıvı tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ABH gelişen hastalarda pozitif sıvı dengesi mortalite ile ilişkili bulunmuştur (26). Hipervolemi tedavisinde daha iyi natriürez etkisinden dolayı loop diüretiklerinin tiazid grubu diüretiklere üstünlüğü vardır; ancak uzun süreli tedavide diüretiklerin kullanımı kısıtlıdır. Diüretik ajanlar uygulanırken idrar çıkışında iyileşme olup olmadığı yakın takip edilmeli, gerekirse hastalara diyaliz gibi alternatif tedaviler uygulanmalıdır.

Akut böbrek hasarında hiperkalemi sık görülen bir komplikasyon olup oligürik ve katabolik süreçten geçen hastalarda yaşamı tehdit eden değerlere ulaşabilir. Nöromusküler bileşke anormallikleri ve kardiyak ileti sisteminde defekt gibi klinik bulgular vermesi için serum potasyum değerinin çok yükselmesi gerekmektedir. İlimli yükseklik (<5.5 mEq/L) veya geri döndürülebilir ABH nedenleri mevcutsa medikal tedavi denenebilir, yanıt alınamayan ya da daha ağır hiperkalemi durumunda diyaliz tercih edilmelidir (2).

Akut böbrek hasarında GFH'deki azalma sonucu asit atılımı ve bikarbonat geri emilimi bozular, bu durum metabolik asidoz ile sonuçlanır. Günlük metabolizma sonucu oluşan asitlere ilaveten ABH tanılı hastalarda eşlik eden sepsis, travma, çoklu organ yetmezliği tablolarında laktik asit ve ketoasitlerin de üretimi artmıştır. Diyare veya renal tübüler asidozda da yine bikarbonat atılımı arttığı için metabolik asidoz gelişmektedir. Metabolik asidozdaki derinleşme sol ventrikül kontraktilitesini bozarak, aritmilere neden olarak, arteriyel vazodilatasyon ve venokonstriksiyon yaparak hemodinamik sistemi bozar. Metabolik asidoz tedavisinde bikarbonat replasmanı ve diyaliz yer alır. Bikarbonat tedavisi ilimli asidozu olan, geri döndürülebilir ABH nedenlerinde uygulanabilir; ancak toplam miktar önemlidir. Fazla replasman volüm yüküne neden olabilecek hipernatremi yapabilir. Derin asidoz varlığında

ve volüm yüklenmesi düşünülen hastalarda diyaliz daha doğru bir tercih olacaktır (2).

Serum fosfor seviyesindeki artış yine GFH'deki azalmaya ikincil gelişir ve hipokalsemiye neden olur. Paratiroid hormonuna karşı iskelet sisteminde gelişen direnç ve 1,25(OH)₂D₃ sentezinde azalma da hipokalseminin derinleşmesine neden olur. Hipokalseminin tedavisi semptomların ciddiyetine göre planlanır; eğer hastada hiperfosfatemi mevcutsa ve hipokalsemi semptomu yoksa sadece serum fosfat seviyesinin düzeltilmesi kalsiyum düzeyini normale yaklaştırabilir. Semptomatik hastalar ise intravenöz kalsiyum ile tedavi edilmelidir. Ancak hiperfosfatemi durumunda kalsiyum tedavisinin kalsiyum fosfat kristalleri oluşturarak intravasküler ve viseral alanlarda birikime neden olabileceği unutulmamalıdır (2).

Akut Böbrek Hasarının Tedavisi

Akut böbrek hasarı veya ARY tanısı alan hastaların tedavisi başlangıç olarak destek tedavisi şeklinde planlanır. Bu planlama ciddi renal hasarı olan hastalarda RRT anlamına gelir. Yapılan son çalışmalarda RRT gerektiren ABH tanılı hastaların insidansı yılda 100,000 kişide 11 olarak yayınlanmıştır. Yıllık mortalite oranı 100,000 hastada 7.3 olup, en yüksek orana 65 yaş üzeri erkek hastalarda rastlanmaktadır (27).

Akut böbrek hasarı tanısı alan hastaların tümü öncelikle hipotansiyon, intravasküler volüm açığı, üriner sistemde tıkanıklık gibi düzeltilebilir nedenler açısından değerlendirilmeli; hiperkalemi, hipokalsemi, metabolik asidoz, hiperfosfatemi ve volüm yüklenmesi gibi komplikasyonlar acilen tedavi edilmelidir. İlerleyen evrelerde mental durum değişikliği de tabloya eklenebilir (2).

İntravasküler volüm ABH tanısı alan hastalarda ciddiyle değerlendirilmelidir; sıvı açığının düzeltilmesi ya da özellikle kardiyak fonksiyonların da etkilendiği sıvı yüklenmesinin giderilmesi ABH'yi azaltabilir veya geri çevirebilir. Anamnezinde sıvı kaybını işaret eden kusma, ishal, gastrointestinal kanama, yanık ve yoğun diüretik kullanımı olan hastalarda

hipovoleminin taşikardi ve hipotansiyon gibi klinik semptomlarının varlığı intravenöz sıvı replasmanını gerektirir. Bu replasman hastalarda ATN ile sonuçlanabilecek prerenal ABH'nın gerilemesini sağlayabilir. Sıvı seçimi kristalloid veya kolloid olabilir. İzotonik salin solüsyonu başlangıç tedavisinde tercih edilir. Kolloidlerin herhangi bir üstünlüğü gösterilmediği gibi daha pahalı olmaları ilk tercih olmalarını sınırlamaktadır. Yapay kolloidlerden hidroksietil nişasta solüsyonları ABH riski nedeniyle sepsiste sıvı tedavisinde kullanılmamalıdır (12, 28). Ayrıca salin solüsyonu kullanırken de fazla miktarda infüzyon yapılması durumunda hiperkloremik metabolik asidoz gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Laktatlı Ringer solüsyonu içindeki yüksek potasyum konsantrasyonu nedeniyle tercih edilmemelidir. Bu solüsyon böbrek fonksiyonlarının gerilemesiyle birlikte gelişen hiperkalemiyi daha da arttırabilir. Aynı zamanda seçilen solüsyonun özelliğinden bağımsız olarak özellikle septik hastalarda aşırı volüm yüklenmesi pulmoner ödeme sonuçlanabileceğinden replasman uygulanırken ortalama arteriyel basınç, idrar çıkışı ve varsa invaziv monitörizasyon eşliğinde kardiyak fonksiyonlar yakından takip edilmelidir (29).

Renal Replasman Tedavisi

Akut böbrek hasarı tanılı hastalarda RRT başlanması, üremi ve renal yetmezliğe eşlik eden diğer ölümcül komplikasyonların önlenmesinde önemli bir rol oynar. Renal replasman tedavisi başlama zamanı ve tedavi rejimindeki değişiklikler klinik sonuçları da etkilemektedir. Erken dönemde profilaktik diyaliz uygulamasının yararları henüz kesinlik kazanmamış olmakla beraber, ABH'ye ikincil semptom ve bulgular gelişmeden RRT başlanması önerilmektedir. 1940-1950 yılları arasında RRT öncelikle semptomatik ARY hastalarını tedavi etmek amacıyla klinik kullanıma girmiş, ancak ARY'ye bağlı metabolik komplikasyonları tedavi ederken akut mortaliteyi azaltmadığı gözlenmiştir (30, 31). 1950 yılında profilaktik diyaliz uygulaması gündeme gelmiş (32), 1960-1970 yılları arasında BUN değeri 150-200 mg/dL değerlerine kadar beklemek yerine BUN 90-100 mg/dL değerlerinde iken RRT uygulaması

öne sürülmüştür (33, 34). Renal replasman tedavisi başlama endikasyonları Tablo-4'de gösterilmiştir (35).

Tablo-4: Renal replasman tedavisi başlama endikasyonları.

Oligüri, anüri (12 saatte ≤ 200 ml idrar)
Ciddi sıvı yüklenmesi, anazarka tarzı ödem
Hiperkalemi (plazma potasyum konsantrasyonunun 6.5 mEq/L üzerinde olması) veya hızlı yükselen potasyum düzeyleri
Perikardit, nöropati, başka nedenle açıklanamayan mental durum değişikliğine neden olan üremi bulguları
Hiperazotemi ($\text{BUN} \geq 80 \text{ mg/dL}$) veya kreatinin $> 4 \text{ mg/dL}$
Metabolik asidoz ($\text{pH} < 7.1$)
Ciddi alkol ve ilaç intoksikasyonu
Hipertermi (medikal tedaviye yanıt vermeyen 40°C üzeri ateş)
Ciddi disnatremi ($\text{Na}^+ \leq 115 \text{ mEq/L}$ veya $\geq 160 \text{ mEq/L}$)

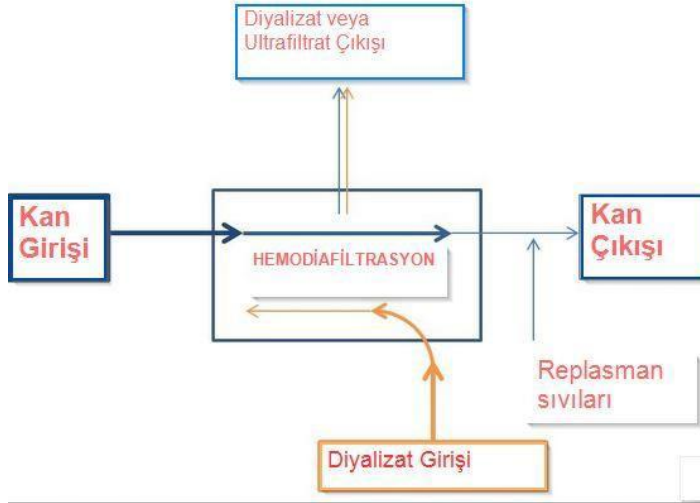
BUN: Kan üre azotu

Diyaliz yarı geçirgen bir membranın iki tarafında yer alan iki sıvı arasındaki solüd ve sıvı alışverişi olarak tanımlanabilir. Bu yöntemle solütlerin hareketi difüzyon ve filtrasyon hareketi şeklinde gerçekleşmektedir. Özellikle hemodiyaliz uygulamaları difüzyon prensibine dayanır; solütler diyaliz filtresini oluşturan zara çarptıklarında yeterli büyüklükte porlardan iki taraftaki konsantrasyon gradientine bağlı olarak karşıya geçerler. Difüzyon hızını ve gradientini belirleyen faktörler; iki taraf arasındaki konsantrasyon farkı, solütlerin molekül ağırlığı ve kullanılan filtrenin membran direncidir (19).

İlk kez Kramer ve ark. (36) tarafından 1977 yılında sürekli arteriyovenöz hemofiltrasyon (CAVH) uygulamasının gündeme getirilmesinden sonra RRT gelişmiş ve kullanım alanı oldukça genişlemiştir. İlk CAVH cihazlarındaki kan akışı hastanın arteriyovenöz basınç gradientine bağlı gerçekleşmekte olup, düşük ortalama arter basıncına sahip hastalarda ultrafiltrasyon (UF) çok az miktarda gerçekleştirilebilmekteydi. Ekstrakorporal devreye peristaltik pompa yerleştirilmesi ile sürekli venövenöz hemofiltrasyon

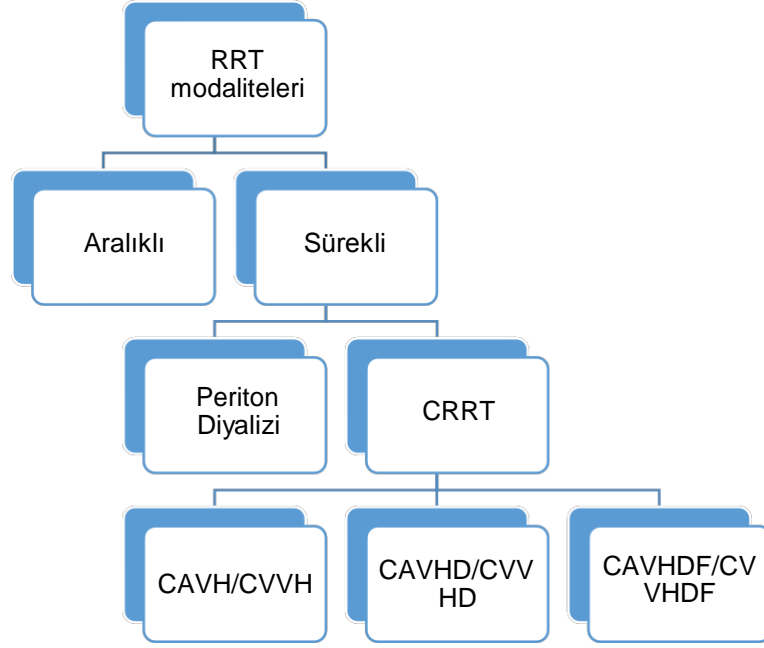
(CVVH) yapabilen, hassas şekilde programlanabilen bir diyaliz makinası elde edildi. İki lümenli kataterlerin tek ven üzerine yerleştirilmesi sayesinde de büyük arteriyel kanülasyonlarından doğan komplikasyonların önüne geçilmiş oldu (35).

Aralıklı hemodiyaliz (IHD), periton diyalizi ve sürekli RRT (CRRT) başta olmak üzere farklı ekstrakorporal renal destek stratejileri mevcuttur. Sürekli RRT 12-24 saat boyunca diyaliz (difüzyon yoluyla solüt atılımı), filtrasyon (konveksiyon yoluyla solüt ve su atılımı) veya hemodiafiltrasyon tedavilerinin sürekli olarak uygulanması anlamına gelir. Öncelikli hedef fazla sıvıyı uzaklaştırmak ise hemofiltrasyon, solüt miktarını azaltmaksa hemodiyaliz, eğer hem sıvı hem de solüt yükünü azaltmaksa hemodiafiltrasyon tercih edilmelidir. Sürekli RRT, aralıklı hemodiyalize göre solüt ve sıvı atılımı daha yavaş olduğu ve hemodinamik parametreler daha az etkilendiği için hastalar tarafından daha iyi tolere edilir. Erişim yerine göre arteriyovenöz, venövenöz ve peritoneal olmak üzere farklı CRRT yöntemleri mevcuttur. Tercih ise ulaşılması mümkün olan yöntem, klinisyenin deneyimine, hemodinamik parametrelere veya sıvı ve solüt yüküne göre değişebilir. Arteriyel kanülasyon ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak ve daha yüksek solüt klerensi sağlamak amacıyla venövenöz CRRT arteriyovenöz CRRT'ye tercih edilir. İki yöntem arasındaki farkın incelendiği prospektif bir çalışmada; sağkalım ve klerensler benzer bulunmuş ancak girişim ilişkili komplikasyon sayısının venövenöz grupta anlamlı oranda daha düşük olduğu tespit edilmiştir (37). Günümüzde kullanılan CRRT cihazlarının çalışma prensibi Şekil-4'de gösterilmiştir (38).



Şekil-4: CRRT çalışma prensibi.

Sürekli venövenöz hemodiyaliz (CVVHD), IHD için uygun olmayan hastalarda diyalize bağlı oluşabilecek büyük çaplı metabolik ve hacimsel değişimin en aza indirilmesini hedefleyen, hastanın hemodinamisini bozmadan, güvenli ve tatminkar bir solüt klerensi ile gün içine yayılmış daha düşük hızda diyaliz ve ultrafiltrasyon imkanı sunan bir tedavidir. Solüt klerensi diffüzyon, konveksiyon veya her ikisini içeren yöntemlerle gerçekleştirilir (39). Bu tedavi toksinlerin devamlı vücuttan uzaklaştırılması, hemodinamik kararlılık, sıvı dengesinin rahat kontrolü ve intrakraniyal basıncı artırmaması, hasta için gerekli protein tedavisini almasını sağlayarak en uygun nutrisyon desteğini sağlaması gibi avantajlara sahip olduğu kadar, toksinlerin yavaş klerensi, uzamış antikoagülasyon, hastanın immobilizasyonu, hipotermi ve maliyet artışı gibi dezavantajlara da sahiptir (40). Renal replasman tedavi modalitelerine ilişkin şema Şekil-5’de gösterilmiştir (41).



Şekil-5: Renal replasman tedavisi modaliteleri

RRT:Renal replasman tedavisi, **CRRT:** Sürekli renal replasman tedavisi (continuous renal replacement therapy), **CAVH:** Sürekli arteriyovenöz hemofiltrasyon (continuous arteriovenous hemofiltration), **CVVH:** Sürekli venöyovenöz hemofiltrasyon (continuous venovenous hemofiltration), **CAVHD:** Sürekli arteriyovenöz hemodiyaliz (continuous arteriovenous hemodialysis), **CVVHD:** Sürekli venövenöz hemodiyaliz (continuous venovenous hemodialysis), **CAVHDF:** Sürekli arteriyovenöz hemodiyafiltrasyon (continuous arteriovenous hemodiafiltration), **CVVHDF:** Sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon (continuous venovenous hemodiafiltration)

Sepsiste Sağkalım Kampanyasına göre; ağır sepsisli ve akut renal yetmezlikli hastalarda etkinlik açısından sürekli renal replasman tedavisi ile aralıklı hemodiyaliz birbirine eşittir (grade 2B) ve hemodinamik olarak stabil olmayan septik hastalarda sıvı yönetimini kolaylaştırmak için devamlı tedavi yöntemi kullanılmalıdır (grade 2D) (12). Etketif doz ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları farklılık gösterdiği için kesin bir öneri olmamakla birlikte 20-25ml/kg/sa doz uygulanabilir (12).

Hemodiyaliz tedavisi birçok hastanın yaşam süresini uzatmasına rağmen sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında ABH tanılı hastaların mortalite oranı yüksektir. Hemodiyaliz ile böbrek fonksiyonlarındaki kayıp telafi edilebilir ancak, bu tedavi beraberinde bazı komplikasyonları da getirir. Bu komplikasyonlar akut veya kronik olabilir. Bu komplikasyonlardan bazılarını Tablo-5’de yer verilmiştir (42).

Tablo-5: Hemodiyaliz komplikasyonları.

Akut komplikasyonlar	Kronik komplikasyonlar
Disequilibrium sendromu	Hipertansiyon veya hipotansiyon
Hipotansiyon	Katater giriş yeri enfeksiyonu
Ateş yüksekliği	Polinöropati
Hava embolisi	Renal osteodistrofi
Hemoraji	Hepatit B, C ve HIV enfeksiyonu
İlk kullanım sendromu	Amiloidoz
Kas krampları	Depresyon ve uyku bozuklukları
	Anemi
	Kaşıntı

HIV: Human Immunodeficiency Virus

Yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan iki klinik durum olan sepsis ile ABH ilişkisini inceleyen literatürde birçok çalışma mevcuttur (14, 18, 20). Ancak ABH tanılı septik olan ve olmayan grupların RRT sonrası karşılaştırıldığı ve septik hastalarda RRT'nin etkinliğinin değerlendirildiği yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki birincil hedefimiz; ABH tanılı septik olan veya olmayan hastaların CVVHD uygulaması sonrası erken dönemde vital bulgularında, hemodinamik parametrelerinde ve laboratuvar değerlerindeki değişimi incelemek; aynı zamanda mortalite oranlarındaki farkları ortaya koymaktır. İkincil hedeflerimiz ise yoğun bakım hastalarında kullanılan farklı renal hasar derecelendirme sistemlerinin birbirleri ile ilişkilerini irdelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 9 Aralık 2014 tarih ve 2014-23/13 no'lu Etik Kurul onayı alındıktan sonra 1 Ocak 2010 – 30 Haziran 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Reanimasyon Ünitesi'nde tedavi edilen ve ABY nedeniyle CVVHD uygulanan hastalar dahil edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, eşlik eden sistemik hastalıklar (hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, malignite) gibi demografik verileri ve laboratuvar değerleri retrospektif olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi elektronik arşivinden alındı.

Toplam 294 hastanın verileri incelendi. Doksan olgu kronik renal yetmezlik (KRY) tanısı almış olduğu için, 1 olgu 23 haftalık gebe olduğu için, 26 olgu CVVHD tedavisi uygulanırken 24 saat içinde eksitus olduğu için, 3 olgu 18 yaşından küçük olduğu için, 20 olgu verilerinde eksiklik olduğu için, 1 olgu da RRT tamamlanamadan başka kliniğe devredildiğinden çalışma dışı bırakıldı. Toplam 153 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların APACHE II (akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirme) skorları (43), hastaneye yatış endikasyonu, YBÜ yatış endikasyonu, 30. gün ve 90. gün mortalitesi kaydedildi. Hastaların CVVHD başlangıcında RIFLE sınıfları, renal SOFA skorları ve AKI-KDIGO evreleri hesaplandı.

Aynı zamanda hastaların CVVHD başlandığı gün, sonraki 12. saat ve 24. saat Glasgow koma skorları (GKS) (44), sistolik ve diyastolik arter basınçları, kalp atım hızları, vücut sıcaklıkları, santral venöz basınç değerleri, mekanik ventilasyon ve oksijenasyon parametreleri, laboratuvar değerleri, arteriyel kan gazı analizleri, vazopressör veya inotrop ajan gereksinimleri kayıt altında alındı.

Oksijenasyon durumunu belirlemek amacıyla hastaların arteriyel parsiyel oksijen basıncı inspire edilen oksijen fraksiyonuna bölünerek (PaO_2/FiO_2) Horowitz oranları hesaplandı (45). Bu değer 300 üzeri ise

hastaların oksijenasyonu iyi, 200-300 arası ise orta ve 200 altında ise kötü olarak sınıflandırıldı.

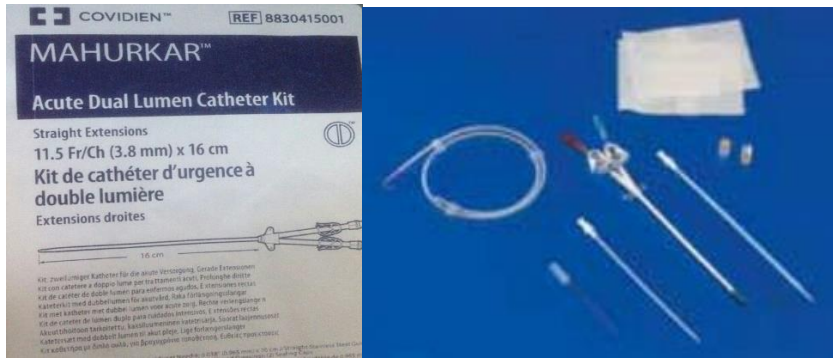
Hastaların hastaneye yatış ve CVVHD başlandığı gün GFH değerleri 'Modification of Diet in Renal Disease' (MDRD) formülü ile hesaplandı (46). CVVHD başlandığı gün septik şok kriterlerinin mevcudiyeti 1991 yılında yayımlanan kılavuza ve 2012'de yayımlanan sepsiste sağkalım kampanyası rehberine göre değerlendirildi (11,12). Septik şok varsa kaynaklandığı sistem (solunum sistemi, dolaşım sistemi, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, santral sinir sistemi) kaydedildi.

Klinik ve laboratuvar verilerine dayanarak hipervolemi, hayatı tehdit eden elektrolit bozukluğu, akut böbrek yetmezliği gibi hemodiyaliz endikasyonu olan fakat, hemodinamisi stabil olmayan veya aralıklı hemodiyalizi tolere edemeyen hastalara *Fresenius Medical Care Multifiltrate* cihazı ile *Ultraflux AV600S 1,4m²* lik membran kullanılarak CVVHD yapıldı (Şekil-1). CVVHD için erişim yolu olarak uygun bir santral vene yerleştirilen çift lümenli hemodiyaliz kateteri (*Covidien Mahurkar 11.5 Fr/Ch Acute Dual Lumen Catheter Kit*) ile venövenöz yöntem kullanıldı (Şekil-2).

Diyaliz başlangıcında ve devamında hastaların hemodinamik durumları göz önünde bulundurularak kan akım hızı 150-250 ml/dk, diyalizat akım hızı 1500-2000 ml/st, ultrafiltrasyon hızı 1000-1500 ml/st ve replasman sıvısının miktarı 1000-1500 ml/st olarak ayarlandı. Antikoagülasyon amaçlı heparin infüzyonu uygulandı. Heparin bolus olarak intravenöz 2000 IU verildikten sonra 500 IU/st infüze edildi. Heparin infüzyon hızı venöz aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ölçümüne göre ayarlandı, aPTT değeri bazal değerinin 1.5-2 katı ya da <50 sn olacak şekilde infüzyon yapıldı. Trombosit sayısı <50000/mm³, INR (International normalized ratio)>2, aPTT>60sn, aktif kanaması olan, ciddi hepatik yetmezliği olan veya ekstrakorporal membran oksijenizasyonu uygulanan hastalarda antikoagülan tedavi verilmedi.



Şekil-1: Fresenius Medical Care Multifiltrate cihazı.



Şekil-2: Covidien Mahurkar 11.5 Fr/Ch Acute Dual Lumen Catheter Kit.

İstatistiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda, IBM SPSS istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Verinin tanımlayıcı istatistikleri sürekli değişkenler için normal dağılım göstermeyen değişkenlerde (medyan(minimum-maksimum)) olarak ve

kategorik değişkenler için frekans, yüzde (n(%)) olarak belirtildi. Normal dağılmayan, sürekli veri için bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret sıra testi kullanıldı. Zamana bağlı ölçümlerin gruplar arası karşılaştırması ölçümle elde edilen değişkenler için başlangıç değerine göre yüzde değişim (yüzde değişim=(son değer–ilk değer)/ilk değer) değerleri üzerinden yapıldı. Kategorik verilerin analizinde Pearson Ki-kare testi, Yates süreklilik düzeltmesi testi ve beklenen değer sorunu için Fisher exact test ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Ayrıca parametrik olmayan sıralı verilerin ilişki analizi için Spearman rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p=0.05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Reanimasyon Ünitesi'nde yatarak tedavi gören, ABH nedeniyle CVVHD uygulanan ve verilerine retrospektif olarak ulaşılabilen 153 olgu dahil edildi. Doksan üç olguda CVVHD başlandığı günde septik şok tablosu mevcutken (Grup S); 60 olguda septik şok yoktu (Grup K). Hastaların demografik verileri, yatış APACHE II skorları ve yandaş sistemik hastalıkları Tablo-1'de bildirildi. Yaş, cinsiyet, eşlik eden sistemik hastalıklar açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yokken; APACHE II skoru Grup S'de anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$).

Tablo-1: Hastaların demografik verileri ve yandaş sistemik hastalıkları (ort \pm SS).

	Grup K (n=60)	Grup S (n=93)	p değeri
Yaş	54.3 (18.3)	57.7 (16.3)	0.239
Cinsiyet (K/E)	25/35	32/61	0.365
APACHE II skoru	18.8 (\pm 6.8)	24.5 (\pm 7.4)	<0.001
Hipertansiyon	22 (36.7)	35 (37.6)	0.904
Diabetes mellitus	11 (18.3)	27 (29)	0.192
Malignite varlığı	8 (13.3)	20 (21.5)	0.288
Kardiyak hastalık	13 (21.7)	33 (35.5)	0.101

K: Kadın, **E:** Erkek, **APACHE II:** Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirme skoru II.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hastane ve YBÜ yatış nedenleri Tablo-2 ve Tablo-3'de görülmektedir.

Tablo-2: Hastaneye yatış nedeni [n (%)].

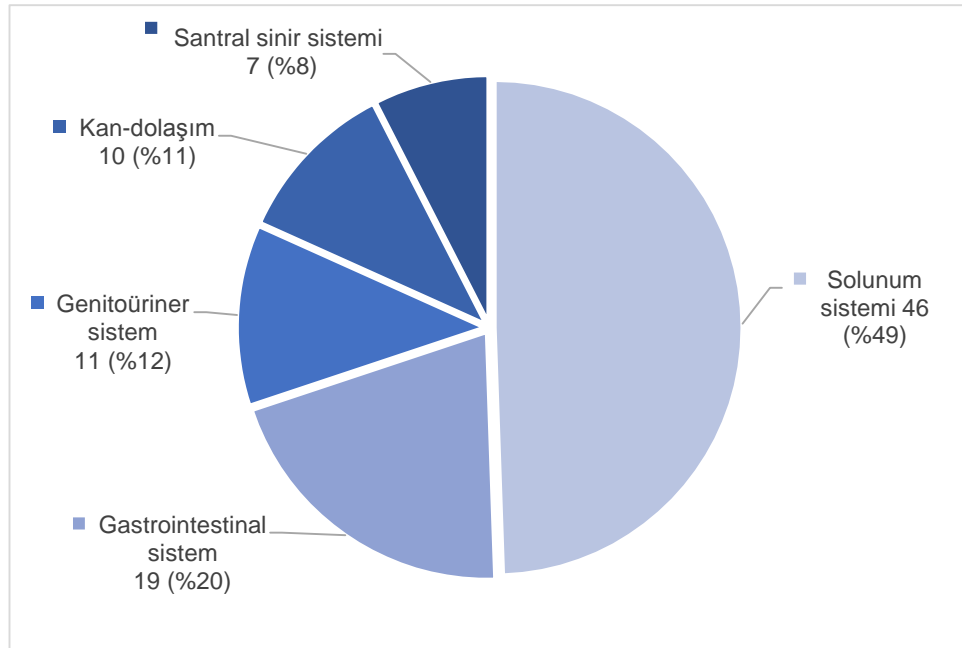
	Grup K	Grup S
Travma	12 (20)	6 (6.5)
Akut koroner sendrom	2 (3.3)	6 (6.5)
Primer akciğer hastalığı	3 (5)	5 (5.4)
Akut solunum yetmezliği	5 (8.3)	7 (7.5)
İntoksikasyon	3 (5)	0 (0)
Serebrovasküler olay	5 (8.3)	4 (4.3)
Hepatik disfonksiyon	2 (3.3)	7 (7.5)
Renal patoloji	4 (6.7)	8 (8.6)
İntestinal patoloji	1 (1.7)	5 (5.4)
Cerrahi	3 (5)	12 (12.9)
Enfeksiyon	12 (20)	26 (28)
Romatolojik hastalık	4 (6.7)	0 (0)
Hematolojik hastalık	2 (3.3)	7 (7.5)
Diyabetik ketoasidoz	2 (3.3)	0 (0)

Tablo-3: Hastaların yoğun bakım ünitesine yatış nedeni [n (%)].

	Grup K	Grup S
Akut solunum yetmezliği	36 (60)	46 (49.5)
ARDS	2 (3.3)	1 (1.1)
İntoksikasyon	2 (3.3)	0 (0)
Travma	10 (16.7)	4 (4.3)
Septik şok	1 (1.7)	22 (23.7)
KPR sonrası bakım	6 (10)	17 (18.3)
Postoperatif yakın takip	1 (1.7)	0 (0)
Mukor septisemisi	1 (1.7)	2 (2.2)
Pulmoner emboli	0 (0)	1 (1.1)
Hepatik ensefalopati	1 (1.7)	0 (0)

ARDS: Acute respiratory distress syndrome - Akut solunum sıkıntısı sendromu, **KPR:** Kardiyopulmoner resüsitasyon

Grup S'nin sepsis etyolojisi Grafik-1'de görüldüğü gibidir.



Grafik-1: Sepsisin kaynaklandığı sistemler [n (%)].

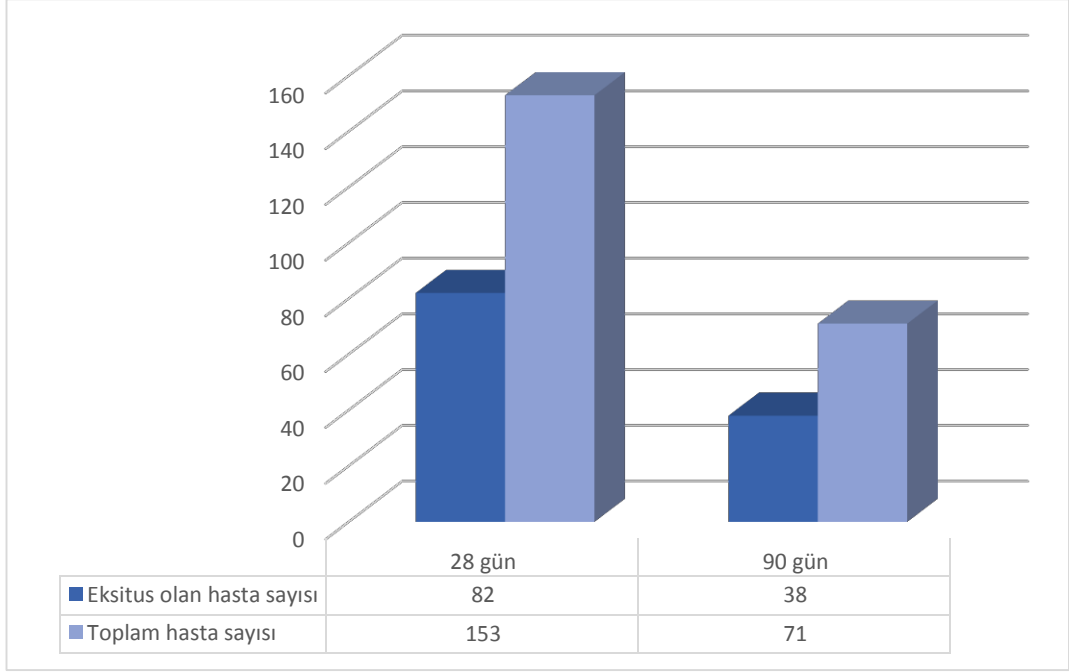
Hastaların CVVHD başlandığı gün KDIGO evreleri, renal SOFA skorları ve RIFLE sınıflamaları Tablo-4’de görülmektedir. İki grup arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır, p değerleri sırasıyla 0.484, 0.570 ve 0.567’dir.

Tablo-4: Hastaların KDIGO evreleri, RIFLE sınıflamaları ve renal SOFA skorları [n (%)].

	Grup K	Grup S
KDIGO		
Evre 1	19 (32)	38 (41)
Evre 2	11 (18)	13 (14)
Evre 3	30 (50)	42 (45)
Renal SOFA		
1	7 (11)	16 (17)
2	24 (40)	42 (45)
3	15 (25)	19 (21)
4	14 (24)	16 (17)
RIFLE		
R	10 (17)	12 (13)
I	10 (17)	9 (10)
F	40 (66)	72 (77)

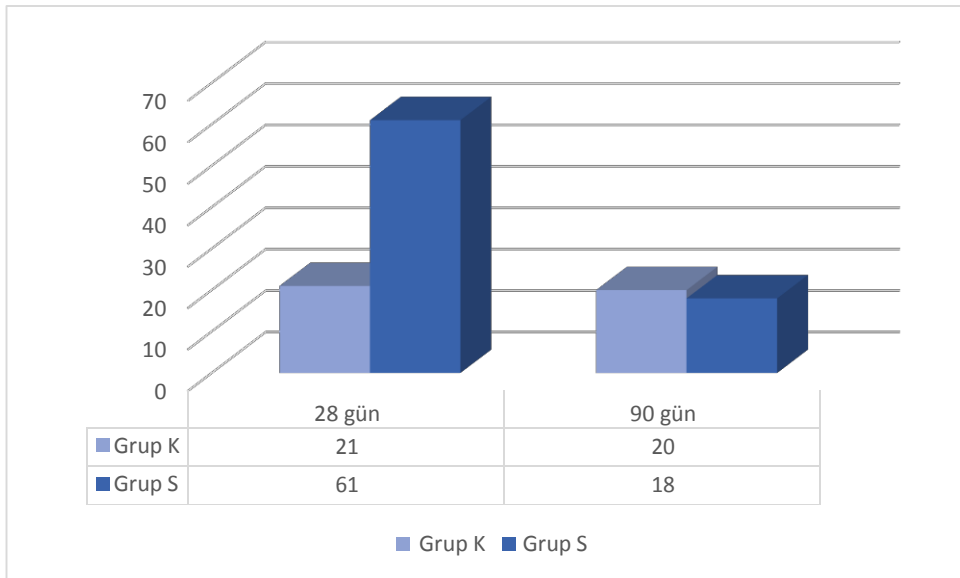
Renal skollama sistemleri karşılaştırıldığında; AKI-KDIGO evrelemesi ile renal SOFA ve RIFLE sınıflaması ilişkili bulunmuştur. Anlamlılık değerleri sırasıyla $p < 0.001$, $r = 0,354$; $p = 0,02$ $r = 0,248$ ’dir.

ABH tanılı tüm hastaların 28. gün ve 90. gün mortaliteleri Grafik-2’de görülmektedir. Hem 28 hem de 90 gün mortalite oranı %53 olarak bulunmuştur.



Grafik-2: Tüm hastaların 28 ve 90 günlük mortalite insidansı (n).

Grupların 28. gün ve 90. gün mortaliteleri Grafik-3'de görülmektedir. 28 gün mortalitesi Grup S'de anlamlı olarak yüksek iken ($p < 0.001$), 90 gün mortaliteleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p = 0.858$).



Grafik-3: Grup K ve Grup S'nin 28 ve 90 günlük mortalite insidansı (n).

Hastaların yaşı ile 28 ve 90 gün mortalite ilişkisi Tablo-5'de görüldüğü gibidir. İleri yaş 90 gün mortalite insidansını artırmaktadır (p=0.002).

Tablo-5: Hastaların yaşı ile mortalite ilişkisi [medyan (min-maks)].

		n	Yaş	p değeri
28 gün	Yaşayan	71	59(23-94)	0.887
	Eksitus olan	82	61(21-88)	
90 gün	Yaşayan	33	50(23-83)	0.002
	Eksitus olan	38	62(28-94)	

Hastaların CVVHD başlandığı gün KDIGO evrelemeleri, renal SOFA skorları ve RIFLE sınıflamaları karşılaştırıldığında Grup K ile Grup S arasında herhangi bir fark bulunmamıştır, p değerleri sırasıyla 0.403, 0.385 ve 0.306'dır. Hastaların aynı verileri ile 28. ve 90. günlük mortaliteleri arasında da herhangi bir ilişki bulunmamıştır. 28. gün mortalite ile karşılaştırıldığında p değerleri sırasıyla 0.830, 0.717 ve 0.630 iken, 90. gün mortalitesi ile karşılaştırıldığında ise p değerleri sırasıyla 0.132, 0.806 ve 0.760'dır .

Hastaların sepsise neden olan etyolojileri ile 28 ve 90 günlük mortalite insidansı karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunmamıştır, p değerleri sırasıyla 0.095 ve 0,975'dir.

Grup K'daki hastaların CVVHD başlandığı gün, tedavinin 12 ve 24. Saatinde laboratuvar değerleri ve vital parametreleri arasındaki karşılaştırma Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6: Grup K için laboratuvar değerleri ve vital parametreler [medyan (min-maks)].

	Başlangıç	12.saat	24.saat	p değeri Başlangıç -12.saat	p değeri Başlangıç -24.saat
GKS	7(3-11)	7(3-11)	7(3-11)	0,401	0.004
OAB (mmHg)	76(52- 134)	76(50- 128)	77(39- 118)	0.717	0.843
Üre (mg/dL)	175(31- 382)	141(24- 340)	117(30- 294)	0.001	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	3.3(1-10)	2.55(0.5- 8)	2.05(0.5- 5.7)	0.001	<0.001
GFH (mL/min/1.7 3 m ₂)	88(24- 348)	118(32- 751)	148(50- 957)	<0.001	<0.001
pH	7.31(7.11 -7.5)	7.35(7.12 -7.5)	7.36(7.07 -7.5)	0.012	0.002
Bikarbonat (mmol/L)	20(11-42)	21(14-31)	22(11-40)	0.289	0.069
Laktat (mg/dL)	17.5(5- 166)	18(5-140)	17(6-141)	0.147	0.118
SpO ₂ (%)	98(81- 100)	98(87- 100)	98(84- 100)	0.336	0.855
FiO ₂ (%)	0.8(0.3-1)	0.8(0.3-1)	0.5(0.3-1)	<0.001	<0.001
PEEP* (cm ₂ HO)	7(5-15)	7(4-15)	6(4-13)	0,119	<0.001
Vücut sıcaklığı (°C)	36.9(35- 39)	36.5(36- 35)	36.9(35.7 -39.2)	0.051	0.601

GKS: Glasgow Koma Skoru, **OAB:** Ortalama arter basıncı, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı, **SpO₂:**Nabız oksimetresi, **FiO₂:**İnspire edilen oksijen konsantrasyonu, **PEEP:**Pozitif ekspiriyum sonu basıncı

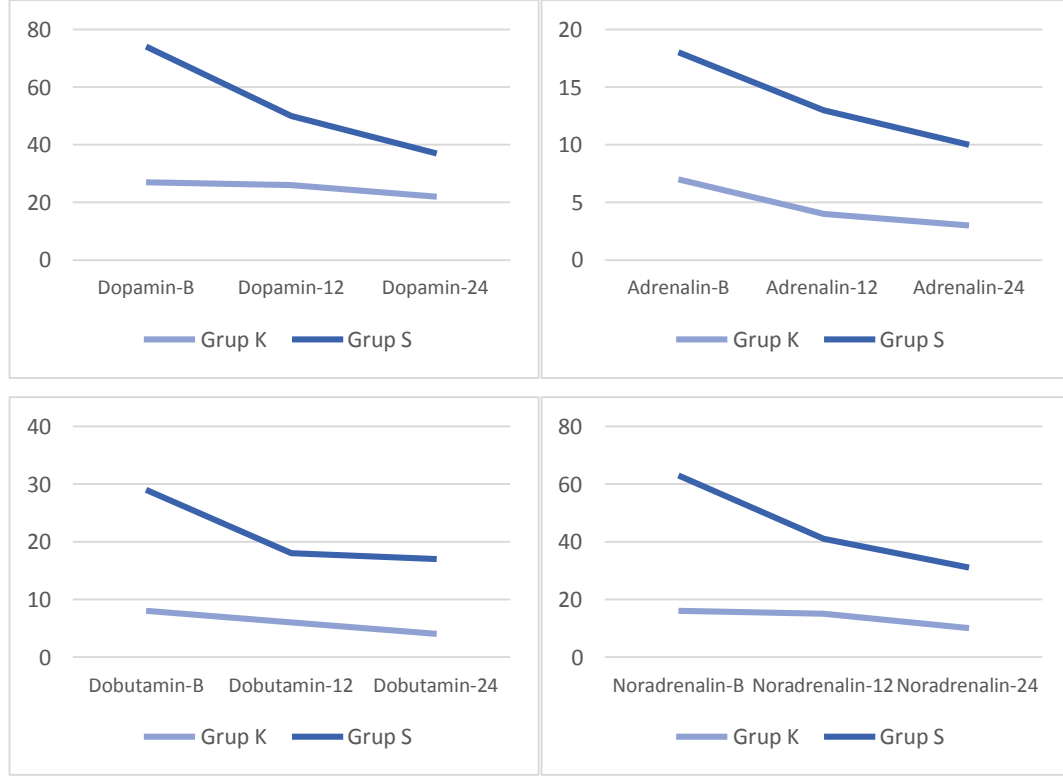
Grup S'deki hastaların CVVHD başlandığı gün, tedavinin 12 ve 24. Saatinde laboratuvar değerleri ve vital parametreleri arasındaki karşılaştırma Tablo-7'da gösterilmiştir.

Tablo 7: Grup S için laboratuvar değerleri ve vital parametreler [medyan (min-maks)].

	Başlangıç	12.saat	24.saat	p değeri Başlangıç- 12.saat	p değeri Başlangıç- 24.saat
GKS	6(3-11)	7(3-11)	7(3-11)	0.005	0.001
OAB (mmHg)	71(42-108)	73(40-106)	70(32-107)	0.472	0.422
Üre (mg/dL)	155(22-314)	124(22-298)	97(14-273)	<0.001	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	3(0.3-8.4)	2.7(0.5-7)	2.2(0.5-7)	<0.001	<0.001
GFH (mL/min/1.73 m ₂)	103(33-1319)	129(38-680)	161(30- 1002)	<0.001	<0.001
pH	7.32(6.9-7.6)	7.35(7-7.53)	7.37(7-7.54)	0.003	<0.001
Bikarbonat (mmol/L)	20(10-32)	21(14-35)	21(13-53)	0.004	0.002
Laktat (mg/dL)	18(3-164)	18(7-143)	17(6-152)	0.701	0.121
SpO ₂ (%)	97(75-100)	98(68-100)	97(70-100)	<0.001	0.031
FiO ₂ (%)	0.65(0.3-1)	0.55(0.25-1)	0.5(0.25-1)	<0.001	<0.001
PEEP* (cm ₂ HO)	7(4-15)	7(4-15)	7(4-14)	0.002	<0.001
Vücut sıcaklığı (°C)	37.3(35.5- 39.5)	36.8(34.8- 39.4)	36.9(35.7- 39.2)	<0.001	0.003

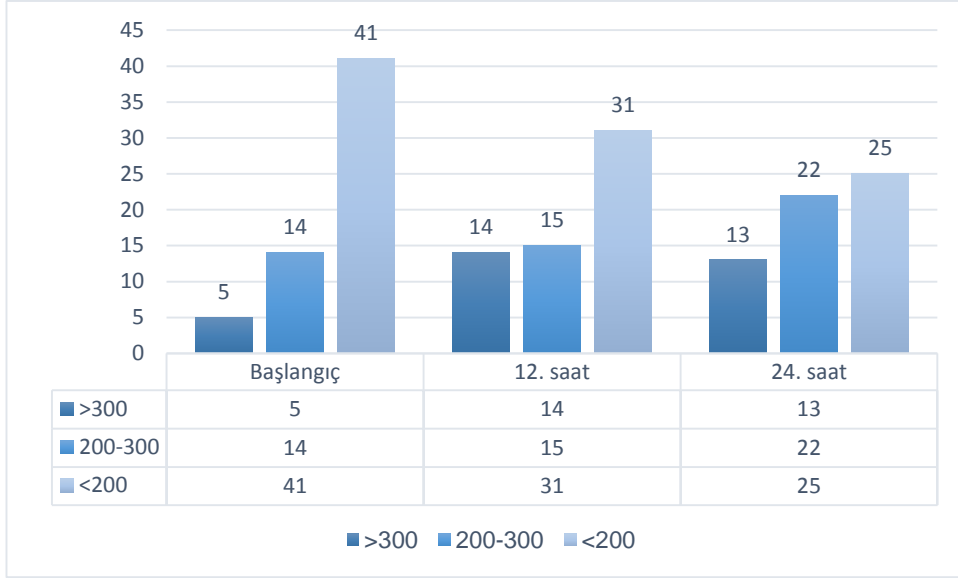
GKS: Glasgow Koma Skoru, **OAB:** Ortalama arter basıncı, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı, **SpO₂:**Nabız oksimetresi, **FiO₂:**İnspire edilen oksijen konsantrasyonu, **PEEP:**Pozitif ekspiriyum sonu basıncı

İnotrop ve vazopressör ajan kullanımlarının karşılaştırılması Grafik-4'de gösterilmiştir. Her iki grupta da CVVHD uygulamasını takiben 12 ve 24. saatlerde inotrop ve vazopressör ajan ihtiyacı anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.001$).

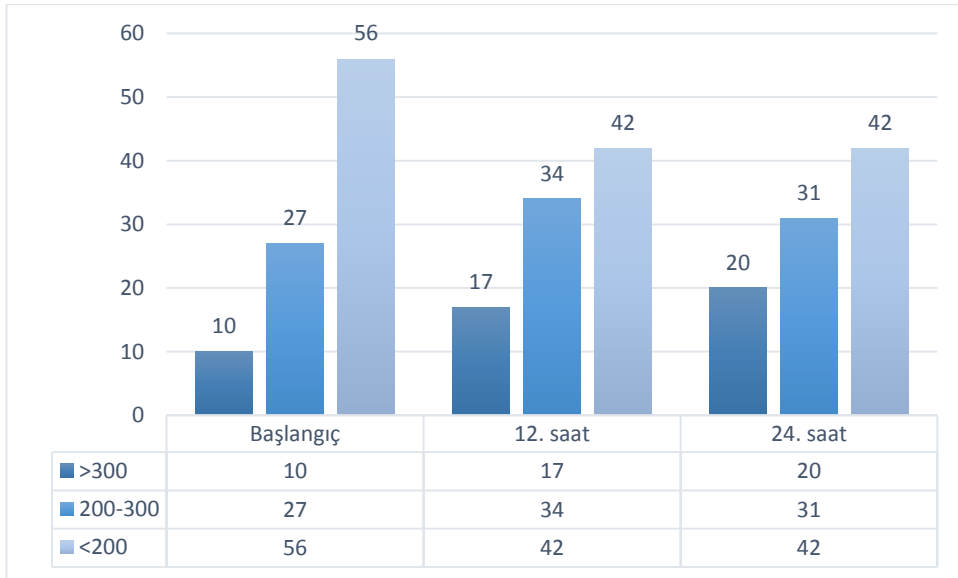


Grafik-4: İnotrop ve vazopressör ilaç kullanımları.

Her iki grupta da CVVHD uygulamasını takiben oksijenasyon parametrelerinden biri olan Horowitz oranında başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı artış gözlenmiştir. On ikinci saatte her iki grupta da anlamlılık $p<0.001$ iken 24. saatte anlamlılık Grup K ve Grup S için sırasıyla $p=0.04$ ve $p=0.05$ 'dir. Değişim Grafik-5 ve Grafik-6'da gösterilmiştir.



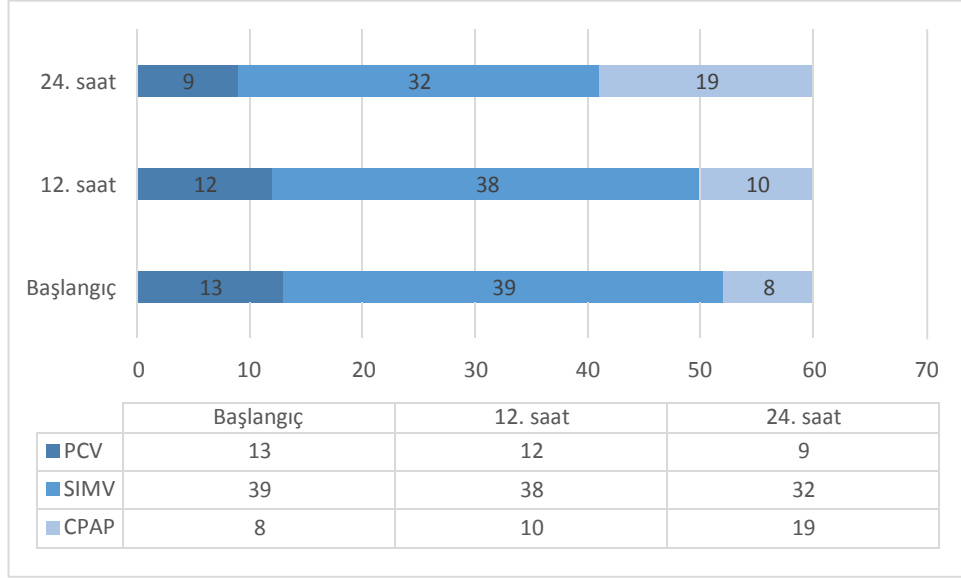
Grafik-5: Grup K'nın Horowitz oranları (n).



Grafik-6: Grup S'nin Horowitz oranları (n).

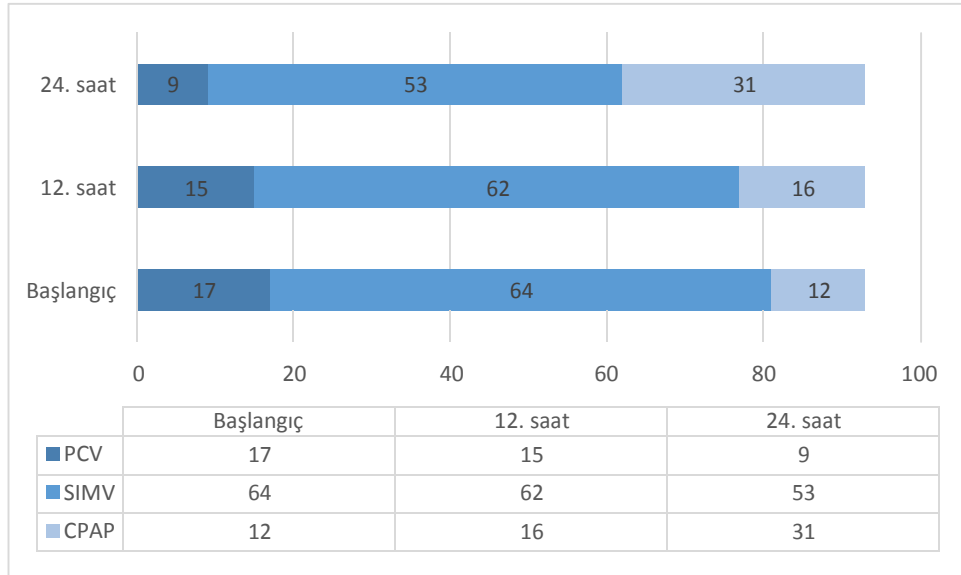
Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı invaziv mekanik ventilasyon desteğinde takip edilmekteydi. Hastaların mekanik ventilatör modları (destek oranları giderek azalan şekilde olmak üzere) basınç kontrollü ventilasyon (PCV), senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV) veya sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) uygulaması olarak üç başlıkta toplanmıştır. Her iki grupta da 12 ve 24. saatte mekanik ventilatör modunda kontrole moddan

(PCV) spontan solunumun desteklendiği diğer modlara doğru (SIMV,CPAP) anlamlı değişiklik gözlenmiştir ($p<0.001$). İki gruptaki değişim Grafik-7 ve Grafik-8’de gösterilmiştir.



Grafik-7: Grup K'nın mekanik ventilasyon modundaki değişim.

PCV: Basınç kontrollü ventilasyon, **SIMV:** Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon, **CPAP:** Sürekli pozitif havayolu basıncı.



Grafik-8: Grup S'nin mekanik ventilasyon modundaki değişim.

PCV: Basınç kontrollü ventilasyon, **SIMV:** Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon, **CPAP:** Sürekli pozitif havayolu basıncı.

TARTIŞMA

Akut böbrek hasarı, GFH'de genellikle geri dönüşümlü bir azalma ile birlikte üre ve kreatinin gibi nitrojen metabolitlerinin birikimi, sıvı ve elektrolit dengesizlikleri, asit ve baz metabolizması bozukluklarının eşlik ettiği klinik bir sendromdur. Yoğun bakım hastalarında yüksek oranda görülmesi ve mortalite ile yakından ilişkili olması nedeniyle günümüzde önemi giderek artmaktadır (2).

İlerleyen yaşla beraber böbrekte birtakım değişiklikler meydana gelir. Bu değişimler arasında renal kortikal atrofi, glomeruloskleroz, renal kan akımında azalma sayılabilir. Yaşlı hastalarda ABH görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (47). Bagshaw ve ark. (48)'nin ABH tanılı hastalarda gerçekleştirdikleri çok merkezli bir çalışmada; septik olan hastaların yaş ortalaması 63.5 yıl, olmayanların ise 62.9 yıl olduğu ve iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, Grup K ile Grup S arasında yaş ortalaması açısından fark bulunmamakla birlikte, ileri yaş ile 90 günlük mortalite arasında ilişki olduğu saptandı.

Literatürde cinsiyet ile ABH gelişimi arasında bir ilişki olup olmadığı konusunda farklı görüşler mevcuttur. Wang ve ark. (53)'nin çalışmasında; cinsiyet ve ABH gelişmesi arasında belirgin bir ilişki gösterilmemişken, Hsu ve ark. (49)'nin yaptığı bir başka araştırmada, erkeklerde ABH görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Bagshaw ve ark. (48)'nin yaptığı çalışmada da hastaların %64'ünün erkek cinsiyet olduğu ifade edilmektedir. Bizim çalışmamızda da hastaların %63'ü erkek idi.

Akut böbrek hasarının etyolojisinde çok farklı nedenler rol oynayabilir. Yoğun bakım hastalarında görülen ABH'nin önde gelen nedenlerinden biri sepsistir. Rangel ve ark. (50)'nin yaptığı bir araştırmada; sepsiste ABH görülme oranı %19, ağır sepsiste %23, septik şokta ise %51 olarak bildirilmiştir. Palmar ve ark. (51)'nin ABH tanısı alan hastalar ile ilgili yaptıkları bir başka epidemiyolojik çalışmada ise; hastaların %50'sinden fazlasında tabloya sepsis ve septik şokun eşlik ettiği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da ABH görülen hastaların %60'ı septik şok tablosunda idi.

Yandaş sistemik hastalıkların varlığı mevcut renal hasarlanma zemini üzerinde ABH gelişme riskini artırır. Nefropati, diyabetes mellitus (DM)'ta sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan biridir. Glisemik kontrolün yeterli olmaması durumunda erken dönemde hiperfiltrasyon; glomerüler hipertrofi, tubuler hücrelerde hipertrofi ve proliferasyona ikincil olarak böbrek boyutlarında artış gözlenir. Ayrıca hyalin materyal birikimine bağlı aferent ve eferent arteriyolar lezyonlar gelişir. Takiben hastalar sessiz döneme girerler. Hasarlanma devam edecek olursa mikroalbuminüriden son dönem böbrek yetmezliğine geçiş gerçekleşebilir (52). Wang ve ark. (53)'nın ABH tanılı hastalarda yaptıkları bir çalışmada; DM insidansının %24 olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ABH tanılı hastaların %25'inde DM mevcuttu.

Hipertansiyon nefropatinin bir diğer sık rastlanan nedenidir. Arteriyel hipertansiyona bağlı gelişen böbrek hasarı ile ilgili iki farklı görüş mevcuttur. İlk görüşe göre; preglomeruler arteriyollerde daralma ve glomerüler kan akımında azalmaya ikincil olarak glomerüler iskemi oluşmaktadır. Alternatif görüş ise; glomerül üzerine sistemik basınç artışı sonucunda direkt hipertansif renal hasar gelişmesidir. Bu değişiklik nedeniyle glomerüler hiperperfüzyon oluşur ve glomerüler yapısal hasarlanma sonucunda ilerleyici renal fonksiyon kaybı ortaya çıkar (54). Wang ve ark. (53)'nin çalışmasında hastalarda hipertansiyon insidansı %53 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ABH tanılı hastaların %37'sinde hipertansiyon mevcuttu.

Malignite hastaları, gerek altta yatan hastalıkları gerekse tedavi süreçleri açısından ABH riski ile karşı karşıyadır. Bu hastalarda bulantı, kusma, ishal gibi semptomlar sıktır, prerenal azotemi ile sonuçlanabilir. Diğer ABH nedenleri arasında; genellikle kemoterapi sonrası karşılaşılan klinik bir durum olan tümör lizis sendromu; hiperkalsemiye ikincil gelişen intrarenal vazokonstriksiyon, akut interstisyel nefrit ve intratübüler obstrüksiyon gelişimi; tümörün doğrudan renal infiltrasyonu veya kemoterapötik ajan kullanımı sayılabilir (55). Wang ve ark.'nın (53) yaptıkları çalışmada; hastalarda malignite insidansının %17 olduğu bildirilmiştir. Heeg ve ark. (56) yaptıkları bir araştırmada; ABH nedeniyle CVVHD uygulanan hastalarda malignite insidansının %21 olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada maligniteler solid

ve nonsolid (hematolojik) olarak iki grupta toplanmış ve oranları sırasıyla %58 ve %42 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ABH tanılı hastaların %18'inde malignite mevcuttu, solid ve nonsolid malignite insidansı sırasıyla %64 ve %36 idi.

Akut böbrek hasarının varlığı yoğun bakım mortalitesini anlamlı olarak artırmakta, RRT gereken durumlarda ölüm oranı %90'a kadar yükselmektedir (57). Qianyi ve ark. (58)'nin 211 septik hastada yaptığı retrospektif bir çalışmada; 28 günlük mortalitenin ABH grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bagshaw ve ark. (48) da septik hastalarda gelişen ABH'nin 28 günlük mortaliteyi artırdığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda tüm hasta popülasyonu ele alındığında hem 28 hem de 90 gün mortalite oranı %53 olarak hesaplanmıştır. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında ise Grup S'de önceki çalışmaları destekler nitelikte 28 günlük mortalite oranı %65 olup anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur, 90 günlük mortalite oranı ise %56'dır.

Yoğun bakım hastalarında klinik durumun şiddetini tespit edebilmek için birçok farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri mortalite oranları ile doğrudan ilişki göstermesi nedeniyle önemlidir. Farklı skorların bir arada kullanılması hastalarla ilgili öngörülerin artmasını sağlar. Bizim çalışmamızda da hastaların klinik durumlarını değerlendirmek ve hastalıklarının ciddiyetini belirlemek amacıyla YBÜ'ye kabul edildikleri günkü APACHE II skorları hesaplandı. Ayrıca CVVHD başladığı gün böbrek hasarını değerlendirmek için KDIGO evreleri, renal SOFA skorları ve RIFLE kriterlerine göre ABH sınıflamaları da kayıt altına alındı.

Qianyi ve ark. (58), ABH tanılı hastaların APACHE II skorlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda Grup S'nin APACHE II değerlerini Grup K'ya göre anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Aynı çalışmada KDIGO sınıflamasının AKIN tanımlaması ile ilişkisi de araştırılmış ve aralarında yüksek korelasyon olduğu bulunmuştur (58). Bizim çalışmamızda da KDIGO evrelemesi, RIFLE sınıflaması ve renal SOFA skoru ile ilişkili bulundu. Bu ilişki daha önceki yapılan çalışmaları doğrular nitelikte

olup, böbrek hasarını derecelendirmek için her üç sınıflamanın da kullanılabileceğini bir kez daha gözler önüne sermektedir.

Poukkanen ve ark. (59)'nın yaptığı çok merkezli FINNAKI çalışmasında; hastaların YBÜ yatışları süresince KDIGO evreleri hesaplanmış ve en kötü olan değerler çalışmaya dahil edilmiştir. Buna göre KDIGO evre 1 ve evre 2'nin mortalite ile ilişkisi saptanamamış, sadece evre 3 doksan günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Wang ve ark. (53)'nin yaptığı çalışmada ise; hastaların YBÜ kabulündeki RIFLE sınıflaması ve KDIGO evrelerinin mortalite ile ilişkisi gösterilememiştir. Yoğun bakım yatışı süresince hesaplanan en kötü evre olan KDIGO evre 3'ün mortaliteyi artırdığı tespit edilmiş ve en kötü RIFLE sınıfı 28 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur (53). Bizim çalışmamızda hastaların sadece CVVHD başlangıç dönemindeki KDIGO evreleri, renal SOFA skorları ve RIFLE sınıflamaları hesaplanmış olup 28 ya da 90 günlük mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. Bunun nedeninin çalışmamızda hastaların evreleme ve skor hesaplamalarının sadece CVVHD başladığı gün yapılmış olmasından kaynaklandığını ve bu tek sefer kaydedilen değerlerin mortalite ile ilişkiyi saptamada yetersiz kaldığını düşünmekteyiz.

Septik şoktaki hastalarda enfeksiyon odağının belirlenmesi gerek etken olan mikroorganizmaların saptanmasında, gerekse tedavide kullanılacak ilacın tercihinde önemlidir. Sepsisin etyolojisi ile ABH insidansı ve mortalite ilişkisini inceleyen çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Suh ve ark. (60), primer enfeksiyon kaynağı ile ABH gelişimi arasında herhangi bir ilişki bulamamışken, Bagshaw ve ark. (48) solunum sistemi ve gastrointestinal sistem kaynaklı enfeksiyonların erken dönem ABH riskini artırdığını göstermişlerdir. Bizim araştırmamızda da en sık görülen enfeksiyon odağı solunum sistemi iken, gastrointestinal ve ürogenital sistem enfeksiyonları ikinci sırada yer almıştır. Çalışmalar arasındaki farklılıkların, sepsiste gelişen ABH'nin enfeksiyon etkenine bağlı doğrudan renal hasarlanmadan ziyade sistemik dolaşıma salınan inflamatuvar mediyatörler ve renal kan akımındaki azalmadan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çeşitli nedenlere bağlı ortaya çıkan ve yeterli sıvı replasmanına rağmen hipotansiyonun devam ettiği durumlarda şok kavramı sözkonusudur. Genel

anlamıyla şok, hipovolemik, kardiyojenik, obstrüktif veya septik nedenlerden kaynaklanabilir. Gerekli ortalama arter basıncını sağlayabilmek için inotropik ve vazopressör ajanların kullanımı gündeme gelir. Bu ajanlar kalp debisini artırabilir ya da vasküler tonusu düzenleyebilirler. Sınıflamalarına bakılacak olursa; doğal katekolaminler dopamin, noradrenalin ve adrenalin iken sentetik katekolamin grubunda dobutamin ve izoproterenol yer almaktadır (61).

Legrand ve ark. (14) yaptıkları bir çalışmada septik hastaları incelemiş, ABH tanısı olanlar ile olmayanlar arasında inotrop ve vazopressör ajan kullanımları arasında fark bulamamıştır. Abdo ve ark. (62) ise, yayınladıkları 18 hastalık olgu serisinde MODS tanısıyla takip edilen ve CVVHD uygulanan hastaların 12. saatteki parametrelerini karşılaştırmış, septik olan grupta septik olmayanlara göre noradrenalin ihtiyacında azalma tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda başlangıçta Grup K'da %47, Grup S'de %87 oranında inotropik ve vazopressör ajan kullanımı mevcuttu. Hastaların ortalama arter basıncılarında herhangi bir değişim gözlenmezken bu değeri sağlayabilmek için kullanılan inotropik ve vazopressör ajan ihtiyacında 12. ve 24. saatlerde her iki grupta da anlamlı azalma mevcuttu. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında azalma 24. saatte Grup S'de daha belirgindi. Bu farkın septik şokta dolaşımda bulunan ve hem sistemik damar direncinde düşüşe hem de kardiyak depresyona neden olan moleküllerin CVVHD tedavisi ile azalmasından doğduğunu düşünmekteyiz.

Vücuttaki asit-baz dengesi arteriyel pH'yı 7.35-7.45, hücre içi pH'yı 7.0-7.3 arasında idame ettirmek için sürekli düzenleme yapar. Bu düzenlemede hücre içi ve hücre dışı tamponlama sistemleri, asit metabolitleri, solunumsal ve renal kompanzasyon mekanizmaları rol alır. Hücre dışı sıvıda tampon sistemi en temel ve en hızlı olarak bikarbonat ile karbonik asit değişimiyle sağlanır. Normal bir böbrekte GFH ile ilişkili olarak glomerüllerden bikarbonat salınımı olur. Takiben bu bikarbonatın %80'i proksimal tübülden, kalan kısmı da Henle'nin çıkan kolundan ve distal nefrondan geri emilir (63). Aynı zamanda protein metabolizmasından kaynaklanan asitlerin uzaklaştırılması da böbreğin görevleri arasındadır. Akut böbrek hasarında, amonyum iyonlarının sekresyonunda ve bikarbonat üretiminde azalma nedeniyle en sık karşılaşılan

asit-baz anormalliği metabolik asidozdur (64). Sepsiste gelişen ABH'ye doku perfüzyonunda bozulmaya ikincil laktik asit birikimi de eşlik ederek tabloyu daha da ağırlaştırır.

Abdo ve ark. (62)'nin yaptığı çalışmada, MODS ile takip edilen ve CVVHD uygulanarak 12. saatte tekrar değerlendirilen hastalardan septik olanlarda bildirilen değişikliklerden biri de; serum bikarbonat değerlerindeki iyileşmedir. Septik olmayan grupta ise, serum bikarbonat değerinde anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Payen ve ark.(65), 80 septik hasta ile bir çalışma planlamışlardır. Hastalar ABH gelişiminden bağımsız olarak iki gruba ayrılmış; bir gruba CVVHD yapılırken diğer grupta konservatif tedavi uygulanmıştır. Erken dönemde diyaliz uygulaması ile septik grupta daha fazla iyileşme sağlamayı hedeflemişlerdir. Ancak pH'da ve laktat değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da pH değeri her iki grupta da yükseldi. Laktat düzeyinde her iki grupta da anlamlı değişiklik saptanmadı, sadece Grup S'de 12. ve 24.saatte bikarbonat değerinde anlamlı artış olduğu bulundu.

Üremik ensefalopati, klinikte hafif nörolojik belirtilerden komaya kadar değişebilen bir semptom yelpazesine sahiptir. Patofizyolojisi hala tam olarak netlik kazanmamıştır, konu ile ilişkili farklı teoriler mevcuttur. Bu teorilerden ilkinde göre; biriken üremik toksinlerin düzeyi serebrospinal sıvıda da yükselir, buna bağlı olarak eksitatör ve inhibitör nörotransmitter oranlarında değişiklik meydana gelir. Bir diğer teoriye göre; miyoinositol, karnitin ve poliaminlerin metabolizmasında bozulmaya bağlı santral sinir sisteminde transportta bozulma ve permeabilitede artış gözlenmektedir. Üremik ensefalopati daha çok KBY'li hastalarda görülmekle birlikte YBÜ'lerde takip edilen ABH hastalarında görülme oranı %20 olarak bildirilmiştir (66). Çalışmalar hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda %30 oranında kognitif disfonksiyona rastlandığını, %10 oranında ağır kognitif bozukluklar görüldüğünü ifade etmektedir (66). Yoğun bakımlarda izlenen hastalarda inme, travma, menenjit gibi serebral olaylar veya sepsis, organ yetmezliği, kullanılan farmakolojik ajanlar ve toksinlere bağlı ensefalopati tablosu ağırlaştırabilir (67).

Bilinç düzeyinin izlenmesinde birçok farklı yöntem kullanılabilir. Klinik uygulamada en sık kullanılan yöntemlerden biri Glasgow Koma Skalası (GKS)'dir (44). Bu skalanın puan değeri 3 ile 15 arasındadır ve rakamın azalması klinik kötüleşmeye işaret eder. Abdo ve ark. (62) yaptıkları çalışmada; 12 saat CVVHD uygulaması sonrası beyin hemodinamiklerini incelemiş, septik olan ve olmayan hastalar arasında ve herhangi bir fark bulamamıştır. Bagshaw ve ark. (48)'nin ABH tanılı hastaları ele alarak yaptıkları çalışmada ise; hastalar sepsis olup olmamasına göre iki gruba ayrılmış ve başlangıç verileri kaydedildiğinde GKS açısından bir farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların başlangıç GKS değerleri açısından gruplar arasında fark yoktu. Grup K'da sadece 24.saatte GKS'de anlamlı değişiklik bulunmuşken, Grup S'de GKS'deki iyileşmenin 12.saatte başladığı ve 24.saatte devam ettiği bulundu. Gruplar arasındaki bu farkın septik şoktaki hastalarda üremik ensefalopati tablosunun diğer metabolik nedenlerle daha da ağırlaşmasından kaynaklandığını ve CVVHD uygulamasıyla metabolit yükünde azalmaya ikincil iyileşmenin daha hızlı başladığını düşünmekteyiz.

Üremik akciğer kavramı ilk olarak 1900'lü yılların başında Lange tarafından tanımlanmış ve göğüs grafisinde hiler opasitede artışla karakterize olduğu söylenmiştir. Patofizyolojisinde volüm yüklenmesi ve muhtemelen nitrojen metabolitlerinde birikmeye ikincil artmış kapiller permeabilite yer almaktadır (40). Hopps ve Wissler (68), üremik hastalar üzerinde yaptıkları otopsi serisinde ABH tanılı hastalarda inflamatuvar hücrelerin ve hyalin membranların alveolleri doldurduğunu tespit etmişler ve bu tabloyu 'üremik pnömoni' olarak tanımlamışlardır.

Çalışmamızda CVVHD'nin beklenen bir sonucu olarak, tüm hastalarda plazma nitrojen metabolitlerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Ayrıca her iki grupta da oksijen ihtiyaçlarında anlamlı azalma ve Horowitz oranlarında anlamlı artış saptanmış, ek olarak Grup S'de 12. ve 24. saatte nabız oksimetre değerinde artış ve PEEP değerinde azalma bulunmuştur. Üreminin azalması ile birlikte solunum sisteminde iyileşmenin gerçekleşmesi böbrek ile akciğer arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir. Ayrıca daha fazla inflamasyonla seyreden Grup

S'de CVVHD sonrası daha fazla solunumsal parametrede iyileşme olması hasarlanmanın sadece volüm yüküne bağlı değil, inflamasyon sonucunda da oluştuğunu destekler.

Sonuç olarak çalışmamız; ABH tanılı hastalarda CVVHD uygulaması sonrası birçok parametrede iyileşme gözlendiğini, ancak septik hasta grubunda ek olarak oksijenasyonda ve GKS' de iyileşmenin daha fazla olduğunu, ABH'ye sepsisin eşlik etmesi durumunda mortalitenin arttığını, renal hasarın derecelendirilmesinde yeni geliştirilen KDIGO evrelemesinin RIFLE kriterleri ve renal SOFA sınıflaması ile kolere olduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Rudolf RD. War nephritis. *Can Med Assoc J* 1917;7:289–97.
2. http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-acute-kidney-injury-acute-renal-failure?source=search_result&search=acute+kidney+injury&selectedTitle=1~150. Erişim tarihi 12.01.2015.
3. Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji – Diyaliz ve Transplantasyon.1.Baskı, İstanbul: Yorum Danışmanlık; 2008
4. Wang H, Muntner P, Chertow G, Warnock D. Acute Kidney Injury and Mortality in hospitalized Patients. *Am J Nephrol* 2012;35:349–55.
5. Fieghen H, Wald R, Jaber BL. Renal replacement therapy for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2009;112:222-9.
6. Floege J, Johnson RJ, Feehally J. Renal Physiology. In: Shirley DG, Unwin RJ (eds). *Compherensive Clinical Nephrology*. Fourth edition. United States of America: Elsevier 2010.15-28.
7. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6.
8. Tanrıverdi M, Karadağ F. Akut Böbrek Yetersizliği. *Konuralp Tıp Dergisi* 2010;1:46-52.
9. Kaplan AA. Renal Failure. In: Bongard FS, Sue DY, Vintch JRE (eds). *Critical Care Current Diagnosis and Treatment*. 3rd edition. USA: The Mac-Graw Hill Companies; 2008. 314-45.
10. Bigatella LM, Allain RM, Haspel LK, et al (eds). *Critical Care Handbook of the Massachusetts General Hospital*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.2010.
11. Roger C, Robert A, Frank B, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
12. Dellinger RP et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165–228.
13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al:2001SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250–6.
14. Legrand M, Dupuis C, Simon Christelle S, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: A retrospective observational study. *Critical Care* 2013;17:278-285.
15. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
16. Yeğenağa I. Yoğun Bakım Hastalarında Akut Renal Yetmezlik. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2010;3:5-11.
17. Oğuz M. Sepsiste Akut Böbrek Yetmezliği. *ANKEM Derg* 1999;13:198-201.
18. Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST et al. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Critical Care* 2013, 17:295-306.

19. Yoğun bakım hastasında akut böbrek yetmezliği. Oral M. In: Tüzüner F, Alkış N, Aşık İ, Yılmaz AA (eds). *Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı*. 1.Baskı.Türkiye,MN Medikal & Nobel 2010. 1415-27.
20. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004;351:159-69.
21. Fan J, Chor D, Kolase AJ, et al. Alterations in hepatic production and peripheral clearance of IGF-1 after endotoxin. *Am J Physiol* 1995;269:33-42.
22. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:204-12.
23. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEIPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:418-25.
24. Khawaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:179-84.
25. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
26. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD. Fluid balance, diuretic use and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:966-73.
27. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: A population-based study. *Crit Care* 2005;9:700-9.
28. Perner A et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34.
29. Bagshaw SM, Bellomo R, Kellum JA. Oliguria, volume overload and loop diuretics. *Crit Care Med* 2008;36:172-8.
30. Kolff WJ. First clinical experience with the artificial kidney. *Ann Intern Med* 1965;62:608-19.
31. Merrill JP, Smith S 3rd, Callahan EJ 3rd, Thorn GW. The use of an artificial kidney. II. Clinical experience. *J Clin Invest* 1950;29:425-38.
32. Teschan PE, Baxter CR, O'Brien TF, Freyhof JN, Hall WH. Prophylactic hemodialysis in the treatment of acute renal failure. *Annals of Internal Medicine* 1960;53:992-1016.
33. Fischer RP, Griffen WO Jr, Reiser M, Clark DS. Early dialysis in the treatment of acute renal failure. *Surg Gynecol Obstet* 1966;123:1019-23.
34. Parsons FM, Hobson SM, Blagg CR, McCracken BH. Optimum time for dialysis in acute reversible renal failure. Description and value of an improved dialyser with large surface area. *Lancet* 1961;1:129-34.
35. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL (eds). *Miller's Anaesthesia*. 7th edition. USA: Churchill Livingstone; 2010.
36. Kramer P, Wigger W, Rieger J, et al. Arteriovenous hemofiltration: A new simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 1997;55:1121-22.

37. Bellomo R, Parkin G, Love J, Boyce N. A prospective comparative study of continuous arteriovenous hemodiafiltration and continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Kidney Dis* 1993;21:400-4.
38. <http://www.fastbleep.com/medical-notes/gi-and-renal/12/22/588>. Erişim Tarihi 19.01.2015.
39. Yaqub MS, Molitoris BA. Acute Kidney Injury. In: Lerma E, Berns JS, Nissenson A (eds). *Current Diagnosis & Treatment Nephrology & Hypertension*. 1st edition. United States of America. McGrawHill Companies;2009.p 89-98.
40. Liu M, Mehta R. Continuous Renal Replacement Therapy. In: Lerma E, Berns JS, Nissenson A (eds). *Current Diagnosis & Treatment Nephrology & Hypertension*. 1st edition. United States of America. McGrawHill Companies;2009.p 453-62.
41. Busse LW, Chawia LS. Adult multiprofessional critical care review. United States of America. 2012 p 143-157.
42. Floege J, Johnson JR, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. Fourth edition. United States of America. Elsevier;2010.
43. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine* 1985;3:818–29.
44. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-4.
45. Horowitz JH, Carrico CJ, Shires GT. Pulmonary response to major injury. *Arch Surg* 1974;108:349-55.
46. Lively AS et al. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
47. Altun B. Böbrek ve yaşlanma. *Turkish Journal of Geriatrics, Geriatri* 1998;1:68-71.
48. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:431-39.
49. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74:101–7.
50. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23.
51. Palmar A, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R, Bagshaw SM. Epidemiology of septic acute kidney injury. *Curr Drug Targets* 2009;10:1169-78.
52. Ritz E, Wolf G. Pathogenesis, Clinical manifestations and Natural history of diabetic nephropathy. In: Floege J, Johnson JR, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. Fourth edition. United States of America. 2010 p 359-376.
53. Wang X, Jiang L, Wen Y, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with Septic Acute Kidney Injury in Intensive Care Units in Beijing, China: A Multicenter Prospective Observational Study. *BioMed Res Int* 2014; 2014:172620-30.

54. Sezer S, K lah E,  zdemir FN. Hipertansiyonun renal komplikasyonlar ve böbrek hastalığının progresyonundaki rol . Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 2003;12:67-73.
55. Jefferson A, Thurman JM, Schrier RW. Pathophysiology and etiology of acute kidney injury. In: Floege J, Johnson JR, Feehally J (eds). Compherensive Clinical Nephrology. Fourth edition. United States of America. 2010 p 797-812.
56. Heeg M, Mertens A, Ellenberger D, M ller GA, Patschan D. Prognosis of AKI in malignant diseases with and without sepsis. BMC Anesthesiology 2013;13:36-47.
57. Oru A, Ersoy A, Hoyrazlı A, et al. Should Hemodialysis for Renal Replacement Treatment in Hospitalized Patients with Acute Kidney Injury be Intermittent or Continuous Turk Neph Dial Transpl 2012;21: 72-7.
58. Qiayni P, Lina Z, Yuhang A, Lemeng Z. Epidemiology of acute kidney injury in intensive care septic patients based on KDIGO guidelines. Chin Med J 2014;127:1820-6.
59. Poukkanen M, Vaara ST, Pettila V et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in finnish intensive care units. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2013;57:863-72.
60. Suh SH, Kim SC, Choi SJ, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Acute Kidney Injury in Patients with Sepsis and Septic Shock: Risk Factors and Clinical Outcomes. Yonsei Med J 2013;54:965-72.
61. Kahveci F. okta inotropik ve vazopressör tedavi. ANKEM Derg 2003;17: 297-8.
62. Abdo AA et al. Continuous Venovenous Hemodiafiltration in Patients with Multiple Organ Dysfunction Syndrome in an Intensive Care Unit. MEDICC Review 2012, Vol 14, No 3.
63. Palmer BF, Alpern RJ. Normal Acid-Base balance. In: Floege J, Johnson JR, Feehally J (eds). Compherensive Clinical Nephrology. Fourth edition. United States of America. 2010 p 149-154.
64. Metabolic asidosis. Palmer BF, Alpern RJ. In: Floege J, Johnson JR, Feehally J (eds). Compherensive Clinical Nephrology. Fourth edition. United States of America. 2010 p 155-166.
65. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraise F, Floriot C, Vicaut E. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: A randomized controlled trial. Crit Care Med 2009;37:803-10.
66. Seifter JL, Samuels MA. Neurologic complications of choronic kidney disease. In: Floege J, Johnson JR, Feehally J (eds). Compherensive Clinical Nephrology. Fourth edition. United States of America. 2010 p 985-989.
67. Stevens RD, Pronovost PJ. The Spectrum of Encephalopathy in Critical Illness. Semin Neurol 2006;26:440-5.
68. Doi K, Ishizu T, Fujita T, Noiri E. Lung injury following acute kidney injury: kidney-lung crosstalk. Clin Exp Nephrol 2011;15:464-70.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi aldığım Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki eğitim sürecinde sevgi ve saygıyla yaklaşan ve her konuda bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan Anabilim Dalı Başkanı'mız sayın Prof. Dr. Şükran Şahin'e, tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen danışmanlarım sevgili Prof. Dr. Ferda Şöhret KAHVECİ, Doç. Dr. Nermin Kelebek GİRGİN, Doç. Dr. Remzi İŐŐİMEN, Uz. Dr. Emel İŐİKTAŐ ve diğer tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Başta Sinem ve Filiz olmak üzere asistanlığım süresince tanışıp birlikte çalıştığım arkadaşlarıma sabır ve anlayışlarından dolayı teşekkür ederim.

Her zaman her koşulda bana destek olan, asistanlığın getirdiği zorlu süreci benimle paylaşan sevgili eşim ve aileme; ayrıca bu süreçte hayatın bana en büyük armağanı olan tatlı oğlum Hasan Yavuz'a sağladıkları motivasyondan ötürü çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Eylül 1985 yılında Bursa'da doğdum. İlkokulu Setbaşı İlk Öğretim Okulu'nda, ortaokulu Bursa Anadolu İmam Hatip Lisesi'nde okudum. Lise eğitimimi Özel Melike Pınar Lisesi'nde tamamladım. 2009 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olduktan sonra kısa süre İstanbul Bağcılar Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak çalıştım. 2010 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım, halen bu göreve devam etmekteyim.