

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

YÜKSEK VOLÜMLÜ HEMOFİLTRASYON YAPILAN OLGULARDA
(SEPTİK-NONSEPTİK) ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI

Dr. M. Beril Dinçer

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet Oral

ANKARA-2014

ÖNSÖZ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Oral'e ve eğitimimdeki katkılarından dolayı başta Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yüksel Keçik olmak üzere anabilim dalı'ndaki diğer hocalarıma ve uzmanlarıma teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Orhan Atakol hocama, Kimyager Dr. Nurdane Yılmaz'a ve yüksek lisans öğrencisi Metehan Yazıcıoğlu'na teşekkür ederim.

Zorlu asistanlık eğitimim süresince arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım, çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, ameliyathane, Reanimasyon ve Algoloji Bilim Dalı'nda görevli hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugüne kadar varlıklarıyla bana hep destek olan, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan aileme teşekkür ederim.

Dr. M. Beril Dinçer

Temmuz 2014

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2. 1. Akut Böbrek Yetmezliği	4
2.1.1. RIFLE Sınıflaması	5
2.1.2. AKIN Sınıflaması	6
2.1.3. KNIGO Sınıflaması.....	7
2.1.4. ERBP Sınıflaması	8
2.1.5. Akut Böbrek Yetmezliğinin Nedenleri	9
2.1.6. Akut Böbrek Yetmezliğinin Tanısında Biyomarkırlar	10
2. 2. Sepsis	11
2.2.1. Tanımlamalar (SIRS, Sepsis, Septik Şok, Ağır Sepsis, MODS)	12
2.2.2. Sepsis Prognozu	15
2.2.3. Etyoloji Ve Patogenez.....	16
2.2.4. Sepsiste Tedavi	18
2. 3. Sürekli Renal Replasman Tedavileri.....	23
2.3.1. SRRT Endikasyonları	24
2.3.2. SRRT Uygulamalarında Temel Kavramlar Ve Tedavi Teknikleri	24
2.3.3. SRRT Uygulamalarında Vasküler Yol.....	27

2.3.4. SRRT İçin Kullanılan Diyaliz Ve Replasman Sıvıları.....	27
2.3.5. SRRT Uygulamalarında Antikoagölasyon.....	28
2.3.6. SRRT Uygulamalarında Doz Seçimi	29
2.3.7. SRRT'nin Sonlandırılması	32
2.3.8. Komplikasyonlar	33
2.3.9. Sepsiste SRRT Kullanımı Ve Güncel Gelişmeler.....	33
2.3.9.1 Sistemik inflamasyonda kan arıtma tekniği	33
2. 4. Eser Elementler	36
2.4.1. Serbest Radikaller	36
2.4.2. Vücutun Antioksidan Savunma Mekanizmaları	37
2.4.3. Yoğun Bakım Hastalarında Eser Elementler	40
3.GEREÇ VE YÖNTEM	42
4.BULGULAR	45
4.1. Eser Element Analizleri	46
4.2. Kreatinin Klirensi/Kreatinin Değeri Azalızleri.....	50
4.3. AKG Analizleri (Ph, Be, Hco3)	53
4.4. APACHE 2 ve SOFA Skorları.....	55
4.5. Morbidite Ve Mortalite	57
5.TARTIŞMA	59
6.SONUÇLAR	66
ÖZET.....	67
KAYNAKLAR	68

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
SRRT	: Sürekli Renal Replasman Tedavisi
MODS	: Multiple Organ Disfonksiyonu Sendromu
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
YSUF	: Yavaş Sürekli Ultrafiltrasyon
SVVH	: Sürekli Venö-Venöz Hemofiltrasyon
SVVHD	: Sürekli Venö-Venöz Hemodiyaliz
SVVHDF	: Sürekli Venö-Venöz Hemodiyafiltrasyon
YVHF	: Yüksek Volümlü Hemofiltrasyon
APACHE 2	: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score Iı
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment Score

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. RIFLE kriterleri	6
Tablo 2.2. AKIN Sınıflaması	7
Tablo 2.3: KNIGO sınıflaması.....	8
Tablo 2.4. ERBP Sınıflaması	9
Tablo 2.5. Sepsisin tanısAl kriterleri.....	14
Tablo 2.6. Ağır sepsis	19
Tablo 4.1. Non-septik hastalarda SRRT başlanmasındaki endikasyonlar ve inotrop ihtiyacı.....	45
Tablo 4.2. Tüm hastalarda 0, 24, 48 ve 72. saatlerde ölçülen ortalama eser element düzeyleri.....	46
Tablo 4.3. Tüm eser elementlerde 0.saat ve 72.saat arasında olan değişim.....	47
Tablo 4.4. Eser element replasmanı alan (15 hasta, %75) ve almayan (5 hasta, %25) hastalada demografik veriler.....	47
Tablo 4.5. Replasman yapılan ve yapılmayan grupta, krom, bakır, çinko ve mangan düzeylerinin 0, 24, 48 ve 72. saatlerde ölçülen ortalama değerleri	48
Tablo 4.6. Replasman yapılan grupta krom, bakır, çinko ve mangan değerlerinin 0, 24, 48 ve 72. saatler arasındaki değişimi Freidman Testi	49
Tablo 4.7. Replasman yapılmayan grupta krom, bakır, çinko ve mangan değerlerinin 0, 24, 48 ve 72. saatler arasındaki değişimi	50

Tablo 4.8. Hastalarda 0. saat ve 72. saatte kreatinin ve kreatinin klirensi değerleri.....	51
Tablo 4.9. Septik ve non-septik gruplarında demografik veriler	51
Tablo 4.10. 0 ve 72.saatlerdeki kreatinin ve kreatinin klirensinin septik ve non-septik gruplarında karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.11. Septik ve non-septik gruplarda 0.saat ve 72.saat arasında, kreatinin ve kreatinin klirensindeki değişim.....	52
Tablo 4.12. Hastalarda (septik/non-septik) 0 ve 72.saatte pH, BE, HCO ₃ değerler	53
Tablo 4.13. Hastalarda 0 ve 72. Saat arasındaki ph, be ve hco ₃ 'deki değişimler.....	54
Tablo 4.14 Tüm hastalarda, replasman alan ve almayan gruplarda APACHE 2 skorunun 0. ve 72. saatler arasındaki değişimi.....	55
Tablo 4.15. Hastalarda APACHE 2 ve SOFA skorunun 0. ve 72. saatlerdeki ortalama değeri	56
Tablo 4.16. Septik ve non-septik gruplarda, 0. saatten 72 saate APACHE2 ve SOFA skorlarındaki değişiklik	57
Tablo 4.17. Replasman alan ve almayan grupta yoğun bakım ve hastanede toplam kalış süresi; 28, 60 ve 90.günlerdeki mortalitenin karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.18. Septik ve non-septik grupta yoğun bakım ve hastanede toplam kalış süresi; 28, 60 ve 90.günlerdeki mortalitenin karşılaştırılması	58

1. GİRİŞ

Sepsis, yoğun bakım hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir (1) . Septik şok, mortalitesi %30-45 arasında olan yoğun bakımda sıklıkla görülen bir tıbbi durumdur (2). Sepsise, çoklu organ yetmezliğinin eşlik ettiği durum ağır sepsis olarak adlandırılır ve yoğun bakım yönetimindeki gelişmelere rağmen mortalite oranı yüksektir (3,4)

Yoğun bakım hastalarının %5-20 sinde akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişmektedir (5-7). Ağır sepsis tanısı olan hastalarda, akut böbrek yetmezliği sıklıkla görülmektedir (8) . Sepsis ve akut böbrek yetmezliği birlikte görülen hastalarda, non-septik ABY hastalarına göre, hemodinamik instabilite , pulmoner fonksiyonlarda bozulma, metabolik asidoz ve hematolojik anormallikler daha fazla görülür (9) . Akut böbrek yetmezliği, sepsis ilişkili olduğu zaman mortalite %70 üzerine çıkabilir (10).

Renal replasman tedavilerinin amacı, vücutta homeostazı sağlamaya yöneliktir. Aralıklı renal replasman tedavileri ve periton diyalizinin, septik akut böbrek yetmezlikli hastalarda klinik tolerans ve yararlılığı kısıtlıdır (11-13) . Sürekli renal replasman tedavilerinin bu hastalarda kullanımı sıklıkla artmaktadır (14) . Bu tedavi şekli, biyokimyasal düzensizliği giderme, sürekli miktarda yavaş sıvı çekimi ve kardiyovasküler stabilite sağlaması yönünden avantajlıdır (13-15)

Akut böbrek yetmezlikli hastalarda sürekli renal replasman tedavisine (SRRT) gerek duyulduğu zaman ise, mortalite oranı %50 yi geçebilir (7,16,17). Bu durum, renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hastaların genel tıbbi durumunun daha ağır olduğuyla açıklanabilir.

Sürekli renal replasman tedavileri, özellikle sürekli venovenöz hemofiltrasyon, yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, sürekli venovenöz hemofiltrasyon ve diğer tekniklerin kullanımı, akut böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği septik şokta daha yaygındı (18).

Sitokinlerin ağır sepsis ve septik şok patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir (19-21) . 1990 ların başından beri, kandaki sitokin seviyesinin azaltılmasının mortaliteyi azaltabileceği yönünde teoriler vardır. Sitokin seviyesi azalırsa end organ hasarının azalacağı, bunun da mortaliteyi etkileyeceği

düşünülmüştür. Yakın zamanda sitokin farmakokinetiğinde yapılmış çalışmalara göre, kandaki sitokin seviyesinin doku ve interstisyumdaki sitokin değişikliğine bağlı olduğu düşünülmüştür (22) .

İnflamatuar mediyatörlerin ve bakteriyel toksinlerin kan akımından uzaklaştırılması, septik şokta end organ hasarına sebep olan immun yanıtı azaltabilir (23-25) . Bu amaçla ektrakorporeal kan arıtma tedavileri gündeme gelmiştir (26,27) .

Yüksek volümlü hemofiltrasyon, yoğun bakımlarda 10 yıldan fazla süredir kullanılan bir ektrakorporeal tedavi yöntemidir. En son teknolojilerle klinik kullanımı daha kolay ve güvenlidir. Yüksek volümlü hemofiltrasyonun tanımı, endikasyonları ve yoğun bakım hastalarındaki yönetim teknikleri halen tartışmalı olup, kesin kanıtlanmış bir veri yoktur. Bu tekniğin renal destek gerektiren akut böbrek yetmezliği ve kan arıtma tekniklerinin gündeme geldiği ağır inflamatuvar durumlarda kullanılabileceği bilgisi mevcuttur.

Yüksek volümlü hemofiltrasyon, akut böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği septik şoktaki hastalarda, azot, asit-baz ve sıvı hemostazını sağlar. Aynı zamanda organ hasarı ve disfonksiyonuna yol açan toksin ve diğer inflamatuvar mediatörleri kandan uzaklaştırarak, vücuttaki immun sistem regülasyonunda rol oynar (28-32) .

Yüksek volümlü filtrasyonun, mikronutrient kayıpları ve antimikrobiyal ilaçların klirensi gibi bilinen yan etkileri ile ilgili yapılmış çalışmalar vardır (33-35) , ama yeterli sayıda ve güvenilirlikte değildir. Aynı şekilde; serumdan inflamatuvar mediatörlerin klirensini ölçen ve kanıtlayan yeterli veri mevcut değildir (36-38) .

Serbest radikaller, aerobik hücrelerin tüm fraksiyonlarında, metabolizma sırasında veya patolojik durumlarda birer yan ürün olarak meydana gelebilir ve hücrelerde çeşitli değişikliklere neden olabilirler. Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı organizmada koruyucu mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalardan bir kısmı serbest radikal oluşumunu, bir kısmı ise oluşmuş serbest radikallerin zararlı etkilerini onler. Bu işlevleri yapan maddelerin tümüne birden genel olarak Bu işlevleri yapan maddelerin tümüne birden genel olarak antioksidanlar denir (39).

Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. En önemli antioksidan enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) dir. Bakır, çinko, selenyum, mangan gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (40).

Çoğu eser element ve vitaminin vücuttaki antioksidan yanıt için gerekli olduğu bilinmektedir. Yoğun bakım kritik hastalarında oksidatif strese duyarlılık artmış olup, bu hastalarda mikronutrisyon (eser element, vitamin) gereksiniminde artış olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, yüksek volümlü hemofiltrasyon yapılan yoğun bakımda hastalarında (septik ve non-septik) eser element düzeylerinin saptanmasıdır. Bu hastalarda yüksek volümlü hemofiltrasyonun APACHE 2 ve SOFA skorlarına, böbrek fonksiyonlarına, metabolik asidoza, morbidite ve mortaliteye etkisi de araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Böbrek Yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği (ABY), genel tanımıyla, azotlu atıkların (üre) vücuttan atılmasını engelleyecek ve vücudun sıvı ve elektrolit dengesini bozacak kadar böbrek fonksiyonlarında meydana gelen ani değişme olarak tanımlanmaktadır. ABY böbrek fonksiyonlarının ani kaybı ile idrar atımının başarısızlığıyla sonuçlanan ve buna bağlı olarak kan üre azotu (BUN: Blood urea nitrogen) ve serum kreatinin miktarının artmasıdır.

Erişkin bir bireyde metabolitlerin atılabilmesi için gereken günlük idrar miktarı en az 400 mL olmalıdır. Bu nedenle, erişkin bir bireyde günlük idrar miktarının aniden 400 mL'nin altına düşmesi ve aynı zamanda kandaki üre miktarının devamlı olarak yükselmesi durumu ABY olarak adlandırılabilir (41,42). ABY böbreğin glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) ani düşme, aynı zamanda serum kreatinin ve kan üre azotunun artması olarak tanımlanır. Ancak, ABY için evrensel bir tanım bulunamamıştır ve hâlâ tartışılan bir konudur (42-44).

Akut böbrek yetmezliğinin evrensel olarak tanımlanmasını engelleyen durumlar arasında ABY şiddetindeki farklılıklar (örn. hastanın hastane dışı bakımının yeterli olması ya da hastaneye yatma gerekliliği ya da yoğun bakım ünitesinde olması gibi durumlar); ABY'nin insidansı ve prognozunda meydana gelen dikkat çekici farklılıklar sayılabilir. Bu nedenler, ABY'nin evrensel bir tanımının konulmasını engellediği gibi aynı zamanda korunma yollarının ve tedavilerinin ortaya konulabilmesini de engellemektedir.

ABY tanısı, tüm kısıtlamalara ve yeni gelişmelere rağmen, artmış serum kreatinin seviyesi ve idrar miktarında azalma temelinde yapılmaktadır. Böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan en yaygın parametre serum kreatinin düzeyi olup geniş normal aralığı 0,6-1,4 mg/dl'dir. Hemodinamik değişiklikler, böbrek dışı atılım ve tübüler sekresyon gibi böbrek fonksiyonundan bağımsız birçok faktör tarafından serum kreatinin düzeyi etkilenir. Vücuttaki üretimi, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, diyet ve kas kitlesi ile doğru orantılıdır.

Özellikle yoğun bakım hastaları ve yaşlı hastalarda ABY tanısında gecikme, tedavide ve koruyucu önlemlerde gecikmeye yol açar. Bu konuda en önemli

kısıtlama GFR deki reel azalmadan sonra olan gecikmiş serum kreatinin yükselmesidir. Bu problemin etkisini azaltmak için, (hastanın volüm durumu maksimum olarak optimize edildikten sonra) mevcut serum kreatinin düzeyiyle, tanı aralığına göre değil, bireyselleştirilmiş değerlere göre ABY tanısı konulması önerilmektedir. Bu amaçla günümüze kadar ABY tanısı koyma ve evreleme için çeşitli kriterler gündeme gelmiştir. Bunlar: RIFLE (2004), AKIN (2007) , KDIGO (2012) ve ERBP (2012) kriterleridir.

2.1.1 RIFLE Sınıflaması

2004 yılında, Akut Diyaliz Kalite Girişimi (Acute Dialysis Quality Initiative, ADQI) grubu, ABY tanı ve sınıflandırması için; bazal değere göre serum kreatinin düzeyi artışı, bazal değere göre GFR azalması ve idrar miktarına dayalı bir konsensus geliştirdi. Bu konsensusda RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of function, and End-stage renal disease) sınıflaması tanımlandı. (41)

RIFLE kriterleri böbreğin risk durumunu (R: Risk), böbrek hasarını (I: Injury) ve de böbrek yetmezliğinin gerçekleşip gerçekleşmediğinin diagnostik olarak belirlemekte avantaj sağlayan bir sınıflandırmadır. Ayrıca, renal fonksiyon kaybı (L: Loss of renal function) ve böbrek hastalığının son dönemini (E: end-stage kidney disease) belirlemektedir (Tablo 2.1.)

RIFLE kriterlerine göre ABY riski (R.Risk) serum kreatinin seviyesinde meydana gelen % 50 artış ve buna bağlı olarak GFH'de meydana gelen % 25'lik düşüş ya da idrar atılımının 6 saatten uzun sürede saatte 0.5 mL kg-1 düzeyinin altına düşmesi ile tanımlanır. Böbrek hasarı (I: Injury) serum kreatinin seviyesinin 2 katına çıkması ve idrar atılımının 12 saatten fazla süre boyunca, saatte 0.5 mL kg-1'dan daha düşük olmasıyla tanımlanmaktadır. Böbrek yetmezliği (F: Failure) ise serum kreatinin seviyesinde meydana gelen 3 kat yükselme, GFH'de meydana gelen % 75 azalma ya da 24 saatten fazla süre idrar atılımının saatte 0,3 mL kg-1'dan az olması ya da 12 saatten fazla süren anüri ile tanımlanmaktadır (45). RIFLE kriterlerine göre renal fonksiyon kaybı (L: Loss of renal function) hastanın 4 haftadan uzun süre renal replasman tedavisi görmesi olarak tanımlanmıştır. RIFLE kriterlerine göre, renal fonksiyonların tümüyle kaybı ise (E: End-stage renal disease) olarak tanımlanmış ve bu sınıflandırmada tedavi ile iyileşemeyecek hastalar belirtilmiştir. RIFLE

sınıflandırması ABY sendromunun kavramsal olarak anlaşılmasını sağlamış ve birçok klinik çalışma ile başarılı olduğu test edilmiştir.

Tablo 2.1. RIFLE kriterleri

Sınıf	GFR kriterleri	İdrar çıkış kriterleri
R-RİSK	Kreatinin artışı x 1.5 ya da GFR azalması >%25	<0.5 ml/kg/saat x 6 saat
I-INJURY (HASAR)	Kreatinin artışı x 2 ya da GFR azalması >%50	<0.5 ml/kg/saat x 12 saat
F-FAİLURE (YETERSİZLİK)	Kreatinin artışı x 3 ya da GFR azalması >%75 ya da Kreatinin > 4 mg/dl (akut artış >0.5 mg/dl)	<0.3 ml/kg/saat x 24 saat (oligüri) Ya da Anüri x 12 saat
L-LOSS (KAYIP)	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
E-ESRD (SDBH)	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

GFR:glomerüler filtrasyon hızı, ESRD: end-stage renal disease, SDBH: son dönem böbrek hastalığı

2.1.2. AKIN Sınıflaması

2007 yılında, Acute Kidney Injury Network (AKIN) grubu, 'R-Risk' evresinde de mortalitede belirgin artış saptandığı için bazı düzeltmeler yaparak ABH tanı ve sınıflandırmasını değiştirdi (46). Buna göre: Serum kreatinin artışı daha da aşağı çekildi, GFH kriteri kaldırıldı, olay gelişme süresi 48 saate indirildi, idrar miktarı değiştirilmedi ve ABY 3 evreye ayrıldı (Tablo 2.2.)

RIFLE ve AKIN sınıflamaları içeren çalışmalar yapıldığında; Bu kriterlerin hastane mortalitesi, böbrek fonksiyonlarının iyileşme süresi, RRT ihtiyacı ve hastanede kalma süresi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Serum kreatinin düzeyindeki çok ufak artışların (≥ 0.3 mg/dl) bile mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğunu göstermiştir.

Tablo 2.2. AKIN Sınıflaması

EVRE	Serum kreatinin kriterleri	İdrar çıkış kriterleri
1	Kreatinin artışı x 1.5-2 ya da >0.3 mg/dl (48 saat içerisinde)	<0.5 ml/kg/saat x 6 saat
2	Kreatinin artışı x 2-3	<0.5 ml/kg/saat x 12 saat
3	Kreatinin artışı x 3 ya da Kreatinin > 4 mg/dl (akut artış >0.5 mg/dl) ya da RRT	<0.3 ml/kg/saat x 24 saat ya da anüri x 12 saat

RRT: renal replasman tedavisi

2.1.3. KNIGO Sınıflaması

2012 (Mart) yılında, RIFLE ve AKIN kriterlerinin geçerliliği temel alınarak, klinik uygulamalar, araştırmalar ve halk sağlığı için tek bir basit tanımlama ile ABY tanısı koymak amacıyla geliştirilmiştir (47). Bazal serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarı kullanılmaktadır. AKIN kriterlerine benzer olarak ABY 3 ayrı evreye ayrılmıştır (Tablo 2.3). Aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığı ABY olarak tanımlanır.

1. 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde ≥ 0.3 mg/dl artış olması
2. Son 7 gün içerisinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde bazale göre ≥ 1.5 kat artış olması
3. İdrar çıkışının 6 saattir < 0.5 ml/kg/saat olması

Tablo 2.3: KNIGO sınıflaması

EVRE	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1.5-1.9 kat ya da >0.3 mg/dl artış	6-12 saattir <0.5 ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2.0-2.9 kat artış	>12 saattir <0.5 ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da serum kreatinin >4 mg/dl ya da RRT başlanması ya da <18 yaş hastalarda eGFR de <35 ml/dk/1.73 m ² azalma	>24 saattir <0.3 ml/kg/saat ya da >12 saattir anüri

2.1.4. ERBP Sınıflaması

2012 (Ekim) yılında yayınlanan bu sınıflamada; KDIGO kriterlerine benzer olarak, bazal serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarı kullanılmaktadır (48). ABH 3 ayrı evreye ayrılmıştır (Tablo 2.4.)

KDIGO'nun aksine ABY için direkt tanı kriteri koymamıştır. ABH tanısı için bazal serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarının birlikte kullanılmasını önermektedir. Bazal kreatinin değeri olarak geçmiş değerlerden ziyade hastaneye ilk başvurudaki değeri temel almaktadır. İdrar çıkış kriteri için 'shift-based' hesaplamayı ve 'ml/dk/kg' için reel vücut ağırlığından ziyade ideal vücut ağırlığının kullanılmasını önermektedir.

Tablo 2.4. ERBP Sınıflaması

EVRE	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1.5-1.9 kat ya da >0.3 mg/dl artış	6 saatlik blok boyunca <0.5 mg/kg/saat
2	Bazal değerden 2.0-2.9 kat artış	İki 6 saatlik blok boyunca <0.5 ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da serum kreatinin >4.0 mg/dl ya da RRT başlanması	24 saatten daha uzun süre boyunca <0.3 ml/kg/saat ya da >12 saattir anüri

2.1.5. Akut Böbrek Yetmezliğinin Nedenleri

Genel olarak ABY nedenleri pre-renal, renal ve post-renal olmak üzere 3 ayrı grupta incelenebilir.

Pre-renal faktörler filtrasyon hasarına neden olan renal hipoperfüzyon ile ilişkilendirilir (49). Bu nedenler böbreğin yeterince kanlanması engellendiği durumlardır. Pre-renal faktörler ABY nedenlerinin en büyük bölümünü, yaklaşık % 60-70'ini oluşturmaktadır. Pre-renal faktörlerin iyileştirilememesi durumunda pre-renal ABY, iskemik akut tübüler nekroza neden olur. Düşen perfüzyon basıncı, aferent arteriyoller daralma, eferent arteriyoller genişleme, glomerüller hidrostatik basıncın düşmesine neden olur (50). Ayrıca renal perfüzyon basıncının düşmesine neden olan faktörler arasında hipovolemiye neden olan kusmalar, kanamalar, fazla diüretik kullanımı, geniş yanıklar, glukozüri, peritonit, akut pankreatit, kardiyovasküler yetersizlik, hipotansiyon, sepsisler, kanın pompalama gücünün yetersiz olduğu durumlar sayılabilir.

Renal ABY nedenleri ise böbrek dokusunun nefrotoksik nedenler ya da böbrek hastalıkları nedeniyle hasara uğramasıdır. Bunlar arasında glomerulonefrit, travma, ateroskleroz, küçük ve büyük damarların iltihaplanması, nefrotoksinler, ağır metaller, antibiyotikler, anestezipler bulunmaktadır.

ABY'nin post-renal nedenleri ile genellikle pre-renal nedenlerden daha az karşılaşılır, bununla beraber tedavi edilebilirler (41). Bunlar intra-renal (tübüler) ve ekstra-renal olarak iki grupta incelenebilir. Çözülemeyen kristal maddelerin veya proteinlerin tübüllerde çökmesi intratübüler iyon hızının düşmesine neden olur. Buna karşılık, ekstrarenal toplayıcı sistemde (renal pelvis, üreter, üretra) meydana gelen obstrüksiyonlar post-renal ABY gelişimine neden olur. Post-renal nedenler arasında ise üretral obstrüksiyon, prostat hipertrofisi, üretra ağzını tıkayan mesane tümörü, mesane boynu darlığı ya da bilateral böbrek ve üreter taşları, ameliyat sırasında üreterin kesilmesi veya bağlanması, retroperitoneal fibrozis sayılabilir.

Kritik hastalıklar, büyük cerrahi girişimler de ABY nedenleri arasındadır; örneğin, travma yanıklar, sepsis kanser, kalp hastalıkları ve karaciğer yetmezliği sayılabilir. Geçen birkaç yılda yapılan çalışmalar yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastalarda ABY ile sıklıkla karşılaşıldığını göstermiştir (50-55).

ABY bilindiği üzere çoklu organ yetmezliği ile ilişkilidir. Çoklu organ yetmezliği 2 ayrı yönden ele alınabilir. 1) İlk hasarın böbrekte meydana gelmesi (renal sebepler) akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Meydana gelen ABY sonucu oluşan fizyolojik düzensizlikler daha sonra diğer organ fonksiyon bozukluklarına neden olarak çoklu organ yetmezliğine neden olur. 2) Herhangi bir organda meydana gelen hasar (örn. kardiyovasküler hastalıklar) fizyolojik düzensizliğe neden olarak renal disfonksiyona ve böylece akut böbrek yetmezliğine, aynı zamanda diğer organ hasarlarına neden olabilir. Bu olay günümüzde organ "cross-talk" olarak adlandırılır (52).

2.1.6. Akut Böbrek Yetmezliğinin Tanısında Biyomarkırlar

ABY tanısı konulurken zorluk çekilen noktalardan biri artmış serum kreatinin ya da kan üre azot seviyesinin böbrek yetmezliğinin kronik ya da akut olup olmadığı konusunda bilgi vermemesidir. Bu durumda yapılması gereken hastanın önceki kayıtlarının gözden geçirilmesidir. Önceki kayıtların bulunmaması halinde ise akut ve kronik böbrek yetmezliğini belirleyen bazı kriterlere bakılması uygundur (Serum kalsiyum, fosfor düzeyleri, hemogram, idrar sedimeti gibi).

ABY tanısında en önemli faktörlerden biri böbreğin filtrasyon kapasitesi düşmeden önce (GFH düşmeden önce) böbrekte meydana gelen hasarın

saptanabilmesidir. Bu nedenle erken yetmezlik belirteçleri (markırları) adı verilen biyobelirteçler kullanılmaktadır. Önerilen belirteçler arasında plazmada bulunanlar nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve sistatin C, idrarda bulunanlar ise nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), KIM-1, IL-18, sistatin C, α 1-mikroglobulin, Fetuin-A, Gro- α , ve meprin sayılabilir. Özellikle böbrek hasar molekül-3 ve nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) seviyeleri böbrek hasarının oluşumundan 2 saat sonra, IL-18 seviyesi ise 12 saat sonra idrarda yükselir ve ABY'nin erken tespit edilmesini sağlar (56-62). Bu belirteçlere verilebilecek bir diğer örnek ise Sistatin C'dir. Serum Sistatin C 13-kD büyüklüğünde endojen sistein proteinazı bir proteindir. Sistatin C'ye dayalı bulgular, serum kreatininin seviyesinde meydana gelen değişikliklerin monitarizasyonu ile karşılaştırıldığında 1-2 gün daha önce ABY gelişimi riskinin belirlenmesini sağlamaktadır (63,64).

2.2. Sepsis

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı gösterdiği kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanır.(65,66) enfeksiyona vücudun sistemik inflamatuvar yanıtı ile başlayan sepsis, ciddi sepsis ve septik şoka ve onunda başlangıçtaki hasar bölgesinden uzaktaki organlarda önce işlev bozukluğu, takiben de organ yetmezliklerinin gelişmesine yol açarak hastanın kaybedilmesine neden olabilir.(65,66)

Sepsis bir hastalık olmaktan ziyade, süragen bir sendromdur. Ağır sepsis, septik şok, multiple organ disfonksiyonu sendromu (MODS) ve multiple organ yetmezliği gibi sepsisin ilerlemesi ile ortaya çıkan durumlar, sepsise yol açan temel bozukluğun süreğen olarak ilerlemesi sonucu gelişirler ve sepsisin bu süreğen doğası içinde ortaya çıkan daha ileri evreleri oluştururlar. Sepsis ve daha ileri evrelerinin gelişmesinde rol oynayan bu temel patofizyolojik bozukluk, başlangıçtaki hasar bölgesinden uzakta bulunan oorganlarda da gelişen, enfeksiyona konağın kontrol altına alınamamış jeneralize bir inflamatuvar yanıtıdır ve endojen mediatörlere bağlı olarak gelişir. (65,66) sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) adı ile bilinen bu jeneralize inflamatuvar yanıt, ned organ işlev bozukluğu ve/veya yetmezliği ile sonuçlanabilir. Sepsis ilerledikçe, yani ağır sepsis, septik şok ve organ işlev bozuklukları geliştikçe mortalite ve morbidite artmaktadır. (67,68) bu nedenle sepsis

tanısının, olabildiğince erken konulması önemlidir. Şok veya organ işlev bozukluğu gelişmeden tanı konulması, infeksiyon kaynağının hızla araştırılmasına, antibiyoterapisine erken başlanmasına, cerrahi drenaj veya debritleme gereken hastalarda ise işlemin daha erken yapılmasını sağlar. sepsiste, etkin antimikrobiyal tedaviye erken başlanmasının şok ve organ işlev bozukluğu gelişmesini önleyerek mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. (69) açıktır ki sepsis ve ilişkili durumlarda, yatak başında hekime hızla tanı konulmasında yardımcı olacak ve herkes tarafından kabul görmüş kriterlere ihtiyaç vardır. Bu tip kriterler aynı zamanda, epidemiyolojik çalışmalar ve diğer araştırmalarda hastaların çalışmaya kabul edilmesinde standardizasyon sağlanması açısından da gereklidir.

2.2.1. Tanımlamalar (SIRS, Sepsis, Septik Şok, Ağır Sepsis, MODS)

Sepsis ve ilişkili olduğu durumların tanımlaması, ilk kez 1991 yılında American Collage of Chest Physicians (ACCP) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM) kuruluşlarının önderliğinde yapılan bir uzlaşma toplantısında yapıldı (65). Buna göre:

İnfeksiyon: Normal konakta mikroorganizma invazyonu sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar yanıttır.

Bakteriyemi: Kanda canlı bakteri bulunmasıdır.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS): Farklı klinik uyarılara karşı konakta gelişen yanıtı tanımlar. Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin varlığı ile tanımlanır:

Vücut sıcaklığı $> 38^{\circ}\text{C}$ ya da $< 36^{\circ}\text{C}$

Kalp hızı > 90 vuru/dakika

Solunum hızı > 20 /dakika ya da $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg

Lökosit sayısı $> 12.000/\text{mm}^3$ ya da $< 4000/\text{mm}^3$ ya da $> \% 10$ genç nötrofillerin saptanmasıdır.

Sepsis: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ile birlikte klinik veya mikrobiyolojik olarak dokümanite infeksiyonun varlığıdır.

Ağır sepsis: Organ disfonksiyonları, hipoperfüzyon ve hipotansiyon ile birlikte görülen sepsis. Perfüzyon bozuklukları; laktik asidoz, oligüri ya da mental

durumdaki bozulmayı içermektedir. Hipotansiyon sistolik kan basıncının $< 90\text{mmHg}$ ya da hipotansiyona neden olabilecek bir neden olmadan $> 40\text{ mmHg}$ fazla düşmesidir.

Septik şok: Sepsis ilişkili hipotansiyon olarak da tanımlanır. Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyonun mevcut olduğu durumdur. İnotropik ya da vazoaaktif ilaç verilen hastalar perfüzyon anormallikleri saptandığında hipotansif olmayabilirler fakat yine de septik şok olarak kabul edilmelidirler.

Multipl organ disfonksiyon sendromu: Herhangi bir destek tedavisi olmadan, organ fonksiyonlarının homeostazisi koruyamadıkları durumdur. İnfeksiyon ilişkili hipotansiyon, laktat yükselmesi veya oligüri olması örnek olarak verilebilir.

Kriterler hem pek çok enfeksiyon ve enfeksiyon dışı klinik tabloda oluşabilirler hem de sepsis kliniği çok farklı bir seyir izleyebilir. Pankreatit, multitravma, doku yaralanmaları, hemorajik şok, iskemi gibi klinik durumlar ve tumor nekroz faktör (TNF), sitokinler gibi inflamatuvar mediyatorlerin dışarıdan verilmesi SIRS tablosunu ortaya çıkarabilir. Klinik olarak sepsisin ayırımında kliniğin ilerleyici karakteri önemli bir noktadır. Açıklanamayan klinik değişikliklerde sepsisi hatırlamak ve araştırmak akılcı bir yaklaşımdır. Klinik tablo sepsisten septik şoka ve multiorgan yetmezliği tablosuna doğru ilerledikçe mortalite de belirgin olarak artmaktadır.

Klinik tablo sepsisten septik şoka ve multiorgan yetmezliği tablosuna doğru ilerledikçe mortalite de belirgin olarak artmaktadır. Klinikte; ateş/hipotermi, açıklanamayan taşikardi ya da taşipne, periferik vazodilatasyon bulguları, açıklanamayan şok, mental durumda bozulma sepsisi akla getirmelidir. Prokalsitoninde, sitokinlerde ya da C reaktif protein (CRP) seviyelerinde belirgin artış sepsisle ilişkili olabilmektedir.

2001 yılında, American Collage of Chest Physicians (ACCP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), The American Thoracic Society (ATS) ve The Surgical Infection Society (SIS) kuruluşları önderliğinde, 'Uluslararası Sepsis Tanımlamaları Toplantısı' yapılmıştır (70). Bu toplantıda alınan kararlara göre; sistemik enflamatuvar yanıt sendromunun sınırlamalarından dolayı ve klinisyenin yatak başında hastanın 'septik gibi görüldüğünü' söyleyebilmesi, enfeksiyon kaynağını araştırmaya başlaması açısından, sepsisin tanısal kriterleri geliştirilmiştir. (Tablo 2.1). Toplantıda ağır sepsis

tanımında bir değişiklik yapılmamış; septik şok ise diğer nedenlerle açıklanamayan persistan arteriyel hipotansiyon ile karakterize akut dolaşım yetmezliği olarak tanımlanmıştır. Hipotansiyon, yeterli volüm resüsitasyonuna karşın sistolik arteriyel basıncın 90 mmHg nin altında olması, ortalama arter basıncının 60 mmHg altında olması veya sistolik kan basıncının başlangıçtan >40 mmHg daha düşük olması olarak tanımlanmıştır.

Tablo 2.5. Sepsisin tanısal kriterleri

Dökümanite edilmiş veya şüphe edilen enfeksiyon ve aşağıdakilerden bazıları

Genel değişkenler

Ateş (vücut iç ısı >38.3°C)

Hipotermi (vücut iç ısı <36°C)

Kalp hızı >90/dk veya yaşa göre normal değerin >2 SD üstü

Takipne

Mental durum değişikliği

Önemli ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte >20 ml/kg üzerinde)

Diabeti olmayan hastalarda hiperglisemi (plazma glukozu >140 mg/dl

İnflamatuvar değişkenler

Lökositoz (lökosit sayısı >12.000 mL⁻¹)

Lökopeni (lökosit sayısı <4.000 mL⁻¹)

Normal beyaz küre sayısı ile birlikte > %10 olgunlaşmamış nötrofiller

Plazma C-reaktif protein normal değerin >2 SD üstü

Plazma prokalsitonin normal değerin > 2 SD üstü

Hemodinamik değişkenler

Arteriyel hipotansiyon (SKB<90 mmHg, OAB<70, erişkinde >40 mmHg veya yaş için normal olanın <2 SD azalması

Organ işlev bozukluğu değişkenleri

Arteriyel hipoksemi (PaO₂/FiO₂ <300)

Akut oligüri (idrar miktarı <0.5 ml/kg/saat /en az 2 saat sıvı resusitasyonuna yanıtız

Kreatinin artışı (>0.5 mg/dl)

Koagülasyon bozuklukları (INR >1.5 veya aPTT>60 sn)

İleus (barsak seslerinin alınmaması)

Trombositopeni (trombosit sayısı <100.000 mL⁻¹)

Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dl)

Doku perfüzyon değişkenleri

Hiperlaktatemi (>1 mmol/l)

Kapiller dolmanın (kapiller dolmanın azalması veya beneklenme)

SKB: sistolik kan basıncı, OAB:ortalama arter basıncı, INR: internasyonal normalize edilmiş oran, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Daha önceleri sepsis tanısında infeksiyonun mikrobiyolojik olarak kanıtlanması hatta bakteriyemi şartı koşulurken, günümüzde sepsis tanısı için mikrobiyolojik kanıt gerekli değildir (71). Anlaşılmıştır ki; mikrobiyolojik bulgular, klinik bulgularla eş zamanlı olarak ortaya çıkmamakta, mikrobiyolojik bulgular ile tedaviye başlamak önemli zaman kaybına neden olmakta ve çeşitli nedenlerle çok sayıda infeksiyonda mikrobiyolojik kanıt ulaşılamamaktadır. Fakat gene de sepsis hastalarında mikrobiyolojik tanı birçok yönden önem taşımaktadır ve vazgeçilmezdir. Öncelikle erken başlanan uygun antibiyotik tedavisi hastalığın seyrini olumlu etkileyen en temel kriterlerden birisidir. Daha sonra etkenlerin saptanması lokal epidemiyolojik bilgilerin ortaya konulmasında, infeksiyon kontrol önlemlerinin oluşturulmasında, ampirik tedavilerin uygun seçiminde çok önemli katkı sağlamaktadır. Ayrıca son yıllarda çok daha iyi anlaşıldığı üzere sepsis süreci dinamik bir süreçtir ve hastalık sürecinde etkenler değişebilmekte, tabloya yol açan yeni etkenler ortaya çıkabilmektedir.

2.2.2. Sepsis prognozu

Klinik tablo sepsisten septik şoka ve multiorgan yetmezliği tablosuna doğru ilerledikçe mortalite de belirgin olarak artmaktadır. Mortalite oranları, sepsisten ağır septik şoka doğru daha da artmaktadır (% 20-46). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 1,665,000 sepsis tanısının konulduğu düşünülmektedir ve mortalite oranlarının % 20-40 arasında değişmektedir (72). Ağır sepsis ve septik şokta

mortalite oranları % 40'ı da aşmaktadır (73).Ancak acil bir klinik tablo olan sepsiste hızlı, uygun ve yoğun tedavi ile mortalitesi azaltılabilir.

2.2.3. Etyoloji ve Patogenez

Sepsis etyolojisinde mikroorganizmalar vardır ve teorik olarak tüm mikroorganizmalar sepsisi oluşturan sistemik inflamasyon yanıtını başlatabilirler. Önceleri en sık görülen sepsis etkeni gram negatif bakterilerken günümüzde gram pozitif bakteriler ve mantarların sıklığı artmaktadır. Tüm bu mikroorganizmalar çeşitli yollar ile kalıtsal bağışıklık sistemini uyarırlar ve bir yanıt oluştururlar.

Genellikle bu yanıtın ilk basamağı mikroorganizma veya onun bir ürününün bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından tanınmasıdır. Makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller ve diğer hücre grupları, zarları üzerinde “toll benzeri reseptörler (TLR)” bulundurlar. Bu reseptörler (en önemlileri TLR2 ve TLR4) kendilerine özgü mikroorganizma veya ürünü ile birleştiklerinde hücre içinde bir takım iletilerin oluşmasına yol açarlar. Bu sinyaller sitoplazmada bulunan “nükleer faktör- κ B (NF- κ B)”nin hücre çekirdeğine girmesine ve burada inflamasyon genlerine bağlanarak aktive olmalarına ve inflamasyon yapıcı medyatörlerin salgılanmasına neden olurlar. Tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin 1 (IL-1) gibi inflamasyon yapıcı medyatörler ile birbirlerinden sonra gelen başka mekanizmaları tetikleyerek sistemik inflamasyon yanıtını oluştururlar. Bu inflamasyon yanıtı normal şartlarda organizmanın bütünlüğünü korumaya ve meydana gelen hasarları tamir etmeye yönelik son derece etkin bir mekanizmadır. Başlayan inflamasyon yanıtı, eş zamanlı inflamasyon karşıtı yanıt ile kontrol edilir. Bu iki yanıt mekanizması bir denge içinde bulunduğu ortaya çok önemli bir sorun çıkmaz. Ancak denge bozulduğunda, ya yaygın ve kontrolden çıkmış bir inflamasyon yada inflamasyon karşıtı mekanizmanın ağır basması sonucu ikincil infeksiyonlara eğilim oluşur. Ağır sepsisi oluşturan mekanizma, normal inflamasyon yanıtının kontrolden çıkarak aşırı bir hal almasıdır (74).

İnflamasyon ile birlikte aktive olan bir başka mekanizma da koagülasyondur. Organizmanın korunmasına yönelik bu ikinci mekanizma filogenetik olarak inflamasyon ile el eledir ve inflamasyona benzer olarak çok sıkı bir şekilde kontrol edilir. Ağır sepsiste aynı inflamasyon gibi bu mekanizmanın da kontrolden çıktığı

görülmektedir. Aşırı inflamasyon sonucu oluşan ağır sepsiste en önemli bozukluk dolaşım sisteminde meydana gelir. Endotel, inflamasyon medyatörlerinden etkilenerek belirgin değişikliklere uğrar, damar tonusunun düzenlenmesi bozulur (75), lökositler aktive olarak endotele yapışır (76), koagülasyonun aktivasyonu sonucu mikrotrombüsler oluşur, eritrositler sertleşerek ince kapillerlerin tıkanmasına neden olurlar (76). Sonuç olarak mikrodolaşım önemli ölçüde bozulur. Mikrodolaşımında meydana gelen değişiklikleri inceleyen en önemli çalışma DeBacker ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (77). Bu çalışmada ağır sepsis hastalarında dil altı kapillerlerindeki kan akım özellikleri “intravital vidyomikroskopi” yöntemi ile incelenmiş ve bu alandaki mikrodolaşım sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılmıştır. Ağır sepsiste, incelenen alandaki akım bazı kapillerlerde hızlanmış, bazılarında yavaşlamış bazılarında ise durmuş olarak görüntülenmiştir. Bir başka çalışmada ise ağır sepsiste mikrodolaşımdan oksijen alımının ileri derecede bozulduğu gösterilmiştir (78). Bu değişiklikler sonucu doku oksijen parsiyel basıncı düşer, hücrelere yeterli oksijen sağlanamaz ve organ fonksiyonları bozulur.

Organ fonksiyonlarını akut olarak bozan tek sorun oksijen taşınmasının azalması değildir. Yapılan çalışmalarda dokuya oksijen taşınsa bile mitokondri membranının ve elektron taşınma zincirinin bozulması nedeniyle oksidatif fosforilasyonun yetersiz kaldığı gösterilmiştir (79). Yetersiz oksidatif fosforilasyon ATP üretiminin azalması ve organ fonksiyonlarının bozulmasına neden olur.

Yukarıda değinilen mekanizmalardan ilki sonucu doku hipoksisi nekroz şeklinde hücre ölümüne yol açarken, ikinci mekanizma programlanmış hücre ölümüne yani apoptoza neden olur. Ağır sepsiste her iki türde hücre ölümü bir arada görülmektedir. Son yıllarda araştırmacılar her iki bozukluğu bir araya getiren bir mekanizma tanımlamışlardır. Buna göre, önce mikrovasküler dolaşım ve dokuya oksijen taşınması bozulmaktadır, ancak septik medyatörlerin ve özellikle reaktif oksijen radikallerinin etkisi ile kısa bir süre sonra mitokondri fonksiyonu bozulmakta ve bu noktadan sonra dokuya oksijen taşınması sağlansa bile kullanılması mümkün olmamaktadır. Araştırmacılar bu olayı “mikrovasküler mitokondrial distress sendromu” olarak tanımlamışlardır (80). Araştırmacıların üzerinde çalıştığı bir başka

konu ise inflamasyonun kontrolden çıkarak ağır sepsise neden olmasına yol açan etkenlerin bulunmasıdır.

Günümüzde sepsis ile ilgili yapılan binlerce çalışmanın önemli bir bölümü, neden benzer infeksiyonları olan hastaların bazılarında ağır sepsis gelişirken bazılarında gelişmediği sorusuna yanıt aramaktadır. Yapılan çalışmalar ağır sepsis gelişen hastalarda inflamasyonu kontrol eden mekanizmalarla ilgili pek çok genetik değişiklik olduğunu göstermiştir. Genetik polimorfizm insanların infeksiyona verdikleri cevabı değiştirmekte ve bazılarını sepsise daha yatkın hale getirmektedir (81).

2.2.4. Sepsiste tedavi

Günümüze kadar, tanı ve tedavi başarılarını daha iyi seviyelere yükseltmek için çok sayıda girişimde bulunulmuş ve 'Surviving Sepsis Campaign' (Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası) tedavi rehberleri oluşturulmuştur . Bu rehberlerin temel bakış açısı, hasta hızla değerlendirildikten sonra; aktif bir sıvı dengesi sağlanması ve sonrasında mutlaka mikrobiyolojik tanı girişimlerinde bulunmak ve antibiyoterapi başlamaktır. Bu tedavi rehberleri, Society of Critical Care Medicine (SCCM) ve European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) kuruluşları önderliğinde, ilk defa 2004 (82) yılında oluşturulmuş, 2008 (83) ve 2012 yıllarında güncellenmiştir. Şu an en güncel olan 2012 rehberidir (84).

Bu tedavi rehberinde kullanılan sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanımlamaları, 2001 yılında, ACCP/SCCM/ESICM/ATS/SIS kuruluşları önderliğinde yapılan Uluslararası Sepsis Tanımlamaları Toplantısı'ndaki kriterler (70) baz alınarak yapılmıştır. Sepsisin tanı kriterleri tablo 2.5 de görülmektedir. Septik şok, sıvı resüsitasyonuna dirençli sepsise bağlı hipotansiyon olarak tanımlanmıştır. (Diğer hipotansiyon sebepleri dışlandığında, sistolik arteryel basıncın 90 mmHg nin altında olması, ortalama arter basıncının 70 mmHg altında olması veya sistolik kan basıncının başlangıçtan >40 mmHg daha düşük olması, sepsise bağlı hipotansiyon olarak adlandırılmıştır.)

Ağır sepsis ise, sepsise eşlik eden, sepsise bağlı organ disfonksiyonu veya doku hipoperfüzyonu olarak tanımlanmıştır (tablo 2.2). Sepsise bağlı doku

hipoperfüzyonu ise, enfeksiyonun indüklediği hipotansiyon, oligüri ve laktat değerinin yükselmesi olarak tanımlanmıştır (70,84).

Tablo 2.6. Ağır sepsis

Ağır sepsis; sepsis tablosuna eşlik eden, sepsis ile ilişkili doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu

Sepsis ilişkili hipotansiyon

Yüksek laktat düzeyi

2 saat sıvı resüsitasyonuna yanıtız oligüri, <0.5 ml/kg/saat idrar çıkışı

Akut akciğer hasarı:

Enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni varlığında PaO₂/Fio₂ < 200

Pnömoni yokluğunda <250,

Kreatinin >2,0 mg/dl,

Bilirubin >2,0 mg/dl

Trombosit sayısı <100,000 mL

Koagülopati (İNR >1,5)

Surviving Sepsis Campaign (Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası) 2012 Sepsis Tedavi Rehberi' ne (84) göre başlıca tedavi stratejileri şöyle planlanmıştır:

1. **Sepsiste ilk resüsitasyon hedefleri:** Sepsiste hipoperfüzyon plazma volümünün azalması, vasküler tonüsün azalması ve miyokardiyal depresyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Sepsis ilişkili hipoperfüzyon, sıvı resüsitasyonuna rağmen hastada hipotansiyonun devam etmesi veya serum laktat seviyesinin >4 mmol/lt ölçülmesidir. Hipoperfüzyon varlığının saptandığı andan itibaren, perfüzyonun hızla düzeltilmesi çabaları organizmayı organ yetmezliğinden koruyacağı gibi mortaliteyi de azaltacaktır. Sepsis ilişkili hipoperfüzyonun olabildiğince hızlı düzeltilmesi için tedavinin ilk 6 saat hedefleri;

Santral venöz basıncın 8-12 mmHg aralığında tutulması

Ortalama arter basıncının (OAB) \geq 65 mmHg olması

İdrar "output"unun \geq 0.5 ml/kg/saat olması

Santral venöz (superior vena kava) oksijen saturasyonunun % 70 olması

Mikst venöz oksijen saturasyonunun % 65 olması

Laktat seviyeleri yükselmiş hastalarda laktatın normale getirilmesi (hipoperfüzyon belirteci)

2. Sepsiste tanı: Antibiyotik başlanmadan önce kültürler alınmalıdır. Ancak bu durum antibiyotik tedavisinin gecikmeye neden olmamalıdır. (45 dk dan kısa süre içinde kültürlerin alınması gerekmektedir.) En az iki kan kültürü alınmalı ve bunlardan en az bir tanesi peruktan yoldan alınmalıdır. Kan kültürleri alınırken aynı anda iki ayrı koldan iki ayrı kan kültürsetine alınmalıdır. Bir set kan kültürü bir aerob ve bir anaerob şişeden oluşmalıdır. 48 saatten fazla süre vücutta bulunan damar içi araçların (örn:kateter) her birinden en az bir kan kültürü alınmalıdır.

Klinik tablonun gerektirdiği diğer vücut bölgelerinin kültürlerinin alınmalıdır (beyin-omurilik sıvısı, idrar, solunum sekresyonları, yara aspirasyonu gibi).

Enfeksiyonun kaynağının belirlenmesi veya doğrulanması amacıyla görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilir. Hastanın yoğun bakımdan transportunun veya invaziv prosedür için durumunun güvenli olmadığı hallerde yatak başı görüntüleme teknikleri yararlıdır.

İnvaziv kandidiazis şüphesinde beta d-glukan ve anti-mannan antikor ölçümlerinin de yapılması önerilmektedir.

3. Antimikrobiyal tedavi: Ciddi sepsis ve septik şok tanısı konduktan sonraki mümkün olduğu kadar erken ve ilk bir saat içinde intravenöz antibiyotik(ler) başlanmalıdır. Geniş spektruma sahip ve enfeksiyon odağına iyi penetre olan bir veya daha fazla ajan seçilmelidir. Antimikrobiyal tedavi günlük olarak etkinlik , direnç gelişimi, toksisite ve maliyet yönünden yeniden değerlendirilmelidir.

Duyarlılık testi sonuçları alınır alınmaz, ampirik kombinasyon tedavisi uygun tekli antibiyotik tedavisine de-eskale edilmelidir. Ampirik kombinasyon tedavisinin > 3-5 günden uzun verilmemesi önerilir. Antibiyotik tedavisi 7-10 gün ile sınırlıdırılmaya çalışılır, eğer yanıt yavaş, drene edilemeyen enfeksiyon odağı veya bağışıklık yetmezliği mevcut ise uzatılır . Pseudomonas spp, acinetobacter enfeksiyonlarında ve nötropenik hastalarda antibiyotik kombinasyonu düşünülmelidir. Viral kökenli olduğu düşünülen ağır sepsis veya septik şokta, antiviral tedavi vakit kaybetmeden başlanmalıdır.

Eğer mevcut klinik tablo, enfeksiyon dışı bir nedene bağlı olduğu anlaşılır ise antibiyotik tedavisi durdurulmalıdır. Prokalsitonin ve diğer biyobelirteçlerin takip parametresi olarak önemlidir, düşük prokalsitonin düzeyi varlığında, eğer herhangi bir üreme kanıtlanmamışsa, kullanılan ampirik antibiyotikler kesilebilir. SIRS kriterlerini taşıyan fakat non-enfeksiyöz etyolojiye sahip olan hastaların aldıkları gereksiz antibiyoterapi de kesilmelidir.

4. Kaynak kontrolü: Enfeksiyonun anatomik bölgesi mümkün olan en hızlı (ideal olanı ilk 12 saat içinde) şekilde saptanmalıdır. Hastalar kaynak kontrol ölçütlerine göre, enfeksiyon kaynağının bertaraf edilebilirliği açısından değerlendirilmelidir. (Apse drenajı veya doku debridmanı gibi) Pektütan girişimler, cerrahi girişimlere göre daha çok tercih edilmektedir.

Başarılı başlangıç resüsitasyonunu takiben, hızla kaynak kontrol işlemleri uygulanmaya başlanmalıdır. Pankreatik nekrozda beklenir. Çünkü zamanla demarkasyon hattı belirginleşip daha başarılı bir cerrahi girişim gerçekleşecektir.

Enfekte olmuş olması muhtemel damar içi cihazlar, yeni damar yolu oluşturulduktan sonra çıkarılmalıdır.

5. Sıvı tedavisi: Ciddi sepsis ve septik şokta resüsitasyonda seçilecek başlangıç sıvı kristaloiddir. Yapılan çalışmalarda kolloid sıvı uygulaması ile kristaloid sıvı uygulamaları arasında mortalite açısından fark saptanmamıştır. Ek olarak kolloidler ile septik şok tedavisi yapılan hastaların daha sıklıkla renal replasman tedavisine ihtiyaç duydukları gösterilmiştir. Aşırı miktarda kristaloid gereksinimi duyulan hastalarda sıvı resüsitasyonu için albüminin de kullanılabileceği bildirilmiştir.

Sepsiste intravasküler hipovolemi tipiktir. Hipovolemi ve sepsis ilişkili hipoperfüzyon varlığı düşünüldüğünde, kalp yetmezliği tanısı olmadıktan sonra sepsiste yüksek volümde (30 ml/kg/saat) sıvının hızlı bir şekilde verilme endikasyonu vardır. Ancak sepsis hastalarının bu tedavi sırasında yakın hemodinamik izlemi, nonkardiyojenik akciğer ödemi gelişmemesi açısından önemlidir.

Hastalarda sıvı tedavisine yanıt, strok volümün invaziv monitörizasyon yöntemleri ile değerlendirilebilir.

6. Vazopressörler ve inotrop tedavisi: Sepsisli hastada OAB ≥ 65 mmHg olması sağlanmalıdır. Vazopressörler, ağır sepsis ve septik şokta, sıvı tedavisinden sonra ikincil tedavi seçenek ajanlardır. Yeterli sıvı tedavisine rağmen hala hipotansif olan ya da kardiyojenik akciğer ödemi gelişen hastalarda yararlıdırlar.

Norepinefrin ilk seçilecek vazopressördür. Norepinefrin ile yeterli kan basıncının sağlanamazsa, ek ajan olarak ya da norepinefrin yerine epinefrin kullanılabilir. Ortalama arter basıncını yükseltmek ya da norepinefrin dozunu azaltmak için norepinefrine ilave olarak vazopressin 0.03 ünite/dk eklenebilir. Norepinefrin yerine vazopressör olarak dopamin uygulanması sadece iyi seçilmiş hastalarda (taşiaritmi riski düşük, bradikardik hastalar) önerilir. Renal koruma için düşük doz dopamin kullanılmamalıdır. Vazopressör alan hastaların tamamında mümkünse ise arteriyel kateter yerleştirilmelidir. Miyokardial disfonksiyon varsa ve yeterli intravasküler volüm ve yeterli ortalama arter basıncı sağlanmasına rağmen hipoperfüzyon belirtileri devam ediyorsa, vazopressör tedaviye, inotrop olarak dobutamin infüzyonu eklenebilir. Dobutamin düşük dozlarda sistemik arterleri dilate ettiği için hipotansiyona yol açabilir. Ancak 20 mikrogram/kg/dk'ya kadar olan yüksek dozlarda, kardiyak debiyi arttırarak kan basıncının yükselmesine yardımcı olur.

7. Kortikosteroid tedavisi: Kortikosteroid yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedavi ile hemodinamik stabilite sağlanamadıysa günlük 200 mg iv hidrokortizon kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda kortikosteroid eklenmesinin prognoza etkisi tartışmalıdır, ancak şokun geri döndürülmesinde etkinliği gösterilmiştir. Hidrokortizon alması gereken septik şokdaki hastalar için ACTH stimülasyon testi yapılmasına gerek yoktur. Septik şok nedeniyle hidrokortizon kullanan hastada, vazopressör gereksinimi ortadan kalkmış ise hidrokortizon tedavisi azaltılır ve kesilir. Şokun olmadığı sepsisin tedavisinde kortikosteroidler kullanılmamalıdır. Septik şok nedeniyle hidrokortizon verileceği zaman sürekli infüzyon olarak verilmelidir.

Bu klavuza göre, ilk 3 ve ilk 6 saatte yapılacak tedavi strateji algoritması belirtilmiştir:

İlk 3 saatte:

1. Laktat düzeyi ölç

2. Antibiyotik öncesi kan kültürlerini al
3. Ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başla
4. Hipotansiyon mevcut veya laktat 4mmol/lit üzeri ise 30 mL/kg kristaloid başla

İlk 6 saatte:

5. Sıvıya yanıtız hipotansiyon varsa ortalama arter basıncını ≥ 65 mm Hg tutmak için vazopressör uygula

6. Volüm resüsitasyonuna rağmen, persistan arteriyel hipotansiyon varsa veya ilk laktat 4 mmol/L üzeri ise; CVP ve santral venöz oksijen saturasyonu (ScvO2) ölç (Cvp hedef değeri 8 mmHg ve üzeri, ScvO2 hedef değeri %70 ve üzeridir.)

Laktat düzeyi yüksekse yeniden ölç

2.3. Sürekli Renal Replasman Tedavileri

Akut böbrek yetmezliği (ABY) yoğun bakım hastalarında oldukça sık görölmektedir. Yoğun bakımın özelliğine göre bu oran %25'i bulmaktadır (85). Sepsis, multiorgan yetmezliği ve kardiyak sorunlar gibi nedenlerle oluşan hemodinamik bozukluklar, artmış katabolizma, vazopressör ilaçlar ve mekanik ventilasyon kritik hastalarda böbrek yetmezliği yönetimini oldukça zorlaştırmaktadır. Klasik aralıklı hemodiyaliz tedavileri bu hasta grubunda hemodinamik bozukluğu artırarak böbrek fonksiyonlarının düzelmesini geciktirebilir (86). Periton diyalizi bu anlamda avantajlı görünmekle beraber, ağır katabolik hastalarda düşük etkinlik nedeniyle çoğu zaman yeterli olmamaktadır ve solunum yetmezliğini artırma riski taşır (87). Aralıklı hemodiyaliz yöntemlerinin de avantajları olmasının yanı sıra, hemodinamik anstabil hastalarda sürekli renal replasman tedavileri gündemdedir.

Kritik hastalarda sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) hemodinamik bozukluğu artırmadan yeterli diyaliz yapılabilmesine ve sıvı elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesine olanak sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda daha az hemodinamik anstabil hastalarda da, SRRT ile sıvı dengesi daha iyi düzenlenmektedir. (88,89) 2009 yılında, PICARD grubunun yapmış olduğu bir çalışmada, SRRT ile aralıklı diyaliz yöntemleri karşılaştırılmış; SRRT ile, aşırı sıvı

yükü olan ABY hastalarında sıvı yükünün daha efektif giderilebildiği görülmüştür. (90) Vazopressör bağımlı ABY hastalarında, SRRT etkin bir tedavi şeklidir. Bu öneri (Acute Renal Failure Trial Network) ATN (2008) ve (Renal Replacement Therapy Study Investigators) RENAL (2009) çalışmalarında sunulan data ile de desteklenmiştir. Vazopressör bağımlı CRRT tedavisi alan yoğun bakım hastalarında, ileride kronik dializ ihtiyacı olma oranı, aralıklı diyaliz alan hastalardan daha düşük bulunmuştur. (91) Kafa içi basınç artışı olan hastalarda SRRT beyin ödemeine yol açma riski düşük olduğu için daha uygundur.

2.3.1. SRRT Endikasyonları

CRRT endikasyonları ağır asidoz ($\text{pH} < 7,0$), ağır üremi (nöropati, miyopati, ensefolopati veya perikarditin eşlik ettiği), hipervolemi (oligüri ve anürinin olduğu pulmoner ödem), hiperkalemi (> 6.5 mmol/Lt, EKG değişikliği var veya yok), intoksikasyon (salisilat, kontrast madde, büyük molekül ağırlıklı proteinlere bağlanmayan), rabdomyoliz, diğer ciddi elektrolit bozuklukları (genellikle diğer elektrolit bozuklukları ile birlikte olan hipernatremi, hiponatremi), ağır sepsis olarak belirlenmiştir. (92-94) CRRT nin aralıklı hemodiyalize tercih edildiği primer endikasyon ise akut böbrek yetmezlikli hemodinamik anstabil hastalarda, metabolik düzensizliği ve sıvı dengesizliğini gidermektir. (92-93) Alanında uzman bir çok bilim adamı tarafından hemodinamik anstabil hastalarda, aralıklı hemodiyaliz yerine, sürekli renal replasman tedavilerinin kullanılması gerektiği kabul edilmektedir. (95)

2.3.2. SRRT Uygulamalarında Temel Kavramlar Ve Tedavi Teknikleri

SRRT temelde yüksek akım gücüne sahip, biyouyumluluğu yüksek membranlarla difüzyon ve konveksiyonun birlikte veya ayrı kullanılmasıyla yapılmaktadır. Difüzyon solütlerin sıvı ortamda konsantrasyon farkı nedeniyle membrandan geçişidir. Aralıklı hemodiyalizde ve periton diyalizinde solüt temizlenmesi difüzyon yöntemiyle olmaktadır. Difüzyon sırasında solütlerin geçiş hızını etkileyen faktörler; konsantrasyon farkı, membranın alanı, kalınlığı, sıvının ısı ve solütün difüzyon katsayısıdır. Hemodiyaliz sırasında akan diyaliz solüsyonu konsantrasyon farkının devam ettirilmesini sağlar. Bu sırada kandaki üre gibi yüksek

konsantrasyona sahip solütler diyalizat solüsyonuna geçerken bikarbonat da diyalizattan kana geçer.

Konveksiyon, membranın iki tarafında yaratılan basınç farkı nedeniyle solütlerin sıvı ile sürüklenerek taşınmasıdır. Sıvının konveksiyonla taşınmasına ultrafiltrasyon denir. Ultrafiltrasyon solütlerin değil, fazla sıvının uzaklaştırılmasını sağlar. Bu sırada fizyolojik sıvı replasmanı yapılmasıyla hemofiltrasyon oluşur.

Kandaki solütlerin klirensi, solutlerin molekül ağırlığına bağlıdır. Molekül ağırlığı arttıkça, difüzyon yoluyla çalışan hemodializde solutlerin klirensi azalır. Örneğin rbdomyolizde, myoglobinin molekül ağırlığı büyük olduğu için, standart filtrelerden daha zor geçer, klirensi zordur. (96-97) Daha geniş porlara sahip dializ membranlarında, (Polyflux, Gambro) myoglobin klirensinin arttığı gösterilmiştir. (96) Bir maddenin filtreyi ne oranda geçebildiği sieving katsayısına bağlıdır. Sieving katsayısı, bir molekülün membrandan geçiş katsayısıdır.

(Sieving katsayısı = ultrafiltratdaki molekül / filtre girişindeki molekül). Sieving katsayısı 0 olan bir molekül filtre membranının sadece kan kompartımanında konsantrasyona sahiptir, yani membrandan geçemiyor demektir. Sieving katsayısı 1 olan molekül filtre membranının her iki kısmında eşit konsantrasyonda bulunuyor ve serbestçe membrandan geçebiliyor demektir. (98)

Üre, kreatinin ve amino asitler gibi düşük molekül ağırlıklı (<300 d) maddelerin klirensi konveksiyon veya difüzyon yoluyla olabilir. Orta molekül ağırlıklı solütlerin (500 -50000 d) veya myoglobin, vitamin B12, vankomisin, albümin gibi büyük proteinlerin (<50000 d) klirensi, konveksiyon yoluyla olmaktadır. İnflamatuar mediatörler gibi düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin klirensi de konveksiyon yoluyla olmaktadır.

SRRT genellikle 24 saatten uzun süre uygulanmaktadır . Gelişen pompa ve setler sayesinde daha uzun süreli ve etkili işlem yapmak mümkün hale gelmiştir. SRRT damarsal girişim şekline, difüzyon veya konveksiyon kullanılıp kullanılmadığına göre isimlendirilmektedir. SRRT teknikleri kateter giriş yerine göre arteryo-venöz veya veno-venöz olarak ayrılmakla beraber, artık arteryo-venöz yöntem kullanılmamaktadır, veno-venöz teknikler gündemdedir. Yavaş sürekli ultrafiltrasyon (YSUF), sürekli venövenöz hemofiltrasyon (SVVF), sürekli

venövenöz hemodiyaliz (SVVHD), sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon (SVVHDF) kullanılan başlıca yöntemlerdir.

Yavaş Sürekli Ultrafiltrasyon (YSUF): Diyaliz solüsyonu ve replasman solüsyonu kullanılmayan bu teknikle sadece ultrafiltrasyon yapılmaktadır. Saatlik ultrafiltrasyon hızı 100-300 mL düşük hacimlerle uygulanır. Fazla sıvının etkili bir şekilde çekilmesine olanak sağlamasına rağmen üremik toksinler temizlenmemektedir. Hacim yükünün uzaklaştırılması ve dirençli konjestif kalp yetmezliği olan hemodinamisi bozuk hastalarda faydalı olabilir (99,100).

Sürekli Venö-Venöz Hemofiltrasyon (SVVH): SVVH yüksek akımlı membranlar sayesinde konveksiyonla solüt yükünün uzaklaştırılmasına olanak tanır. Hemofiltrasyon sayesinde sıvıya ek olarak solüt yükü uzaklaştırılır. Aralıklı hemodiyaliz sırasında uzaklaştırılmayan orta ve büyük molekül ağırlıklı üremik toksinler de hemofiltrasyonla uzaklaştırılabilmektedir. Orta ve büyük molekül ağırlıklı maddeler (<50000 d), örneğin kan üre nitrojeni, kreatinin, myoglobin filtre membranından geçebilirler. YSUF'den çok daha yüksek hızda ultrafiltrasyon gerektirmektedir ve bu kayıp fizyolojik replasman sıvılarıyla yerine konulmaktadır.

Diyalizat sıvısına gerek yoktur. Replasman sıvısı kullanılan cihazın veya setin özelliğine bağlı olarak ultrafiltrasyon öncesi (predilüsyon) veya sonrası (postdilüsyon) verilebilir. Bazı cihazlar işlem öncesinde veya işlem sırasında bu değişikliğin yapılabilmesine olanak tanımaktadır. Bazı yeni cihazlarda her iki seçeneğin de birlikte kullanılması mümkün olmaktadır. Replasman sıvısının predilüsyonla verilmesi işlemin solüt yükü uzaklaştırma etkinliğini azalttığı için daha yüksek ultrafiltrasyon hızları gerekebilmektedir (101). Postdilüsyon uygulamalarda ultrafiltrasyon sonrası oluşan hemokonsantrasyon setin tıkanma riskini artırabilir.

Sürekli Venö-Venöz Hemodiyaliz (SVVHD): SVVHD de solüt transportu esas olarak difüzyonla olduğu için orta ve büyük moleküler ağırlıklı üremik toksinlerin temizlenmesi daha az olmaktadır. Replasman sıvısı kullanılmamakta, sadece diyalizat sıvısı kullanılmaktadır. Özellikle geniş alanlı filtreler (> 0.5 m²) kullanılıyorsa diyalizat akımı, saturasyonun önlenmesi için yüksek tutulmalıdır (> 35 mL/dakika). Ağır metabolik asidozda ve sıvı yükü olmayan hemodinamisi bozuk hastalarda kullanılması uygundur.

Sürekli Venö-Venöz Hemodiafiltrasyon (SVVHDF): SVVHDF difüzyonla konveksiyonun birlikte kullanılması ile sağlanmaktadır. Diyalizat sıvısının ters akımıyla birlikte replasman solüsyonu verilerek hemofiltrasyon uygulanır. Multiorgan yetmezliği olan kritik hastalarda en sık ihtiyaç duyulan yöntem SVVHDF'dir. Düşük kan akım hızıyla hemodinamiyi bozmadan diyaliz yapılması ve sıvı elektrolit dengesinin korunmasını sağlar. Hemodiyafiltrasyon sırasında ultrafiltrasyon hızını belirleyen temel faktörler transmembranöz basınç farkı, membrandaki porların büyüklüğü ve membranın "sieving" katsayısıdır (102).

SVVH ve SVVHDF nin kullanıldığı başlıca endikasyonlar, hemodinamik instabilite, hepatorenal sendrom, artmış kafa içi basıncı, akut-subakut aşırı sıvı yüküdür. Saudan ve ark. (2006) da yapmış oldukları çalışmada SVVH ve SVVHDF yapılan toplam 206 hastada, SVVHDF yapılan grupta 28. gündeki sağkalımın arttığı gözlenmiştir. (%39-%59) (103).

2.3.3. SRRT Uygulamalarında Vasküler Yol

SRRT uygulanacak hastalarda venöz kateterizasyon için seçilecek kateter, çift lümenli 12- 14 Fr. boyutunda olmalıdır. Kateter uygulanacak yer seçiminde ilk seçenek, sağ internal juguler vendir. Bunu sırasıyla femoral ven ve sol internal juguler ven izler. (93) En son tercih, stenoz, tromboz ve arteriyovenöz fistül oluşabilmesi gibi nedenlerle, subklavian vendir. (93)

2.3.4. SRRT İçin Kullanılan Diyaliz Ve Replasman Sıvıları

Bu amaçla kullanılan sıvılar normal asit, baz ve elektrolit dengesini sağlayacak içeriklere sahiptir. Baz desteği amacıyla çoğunlukla bikarbonat veya laktat içermektedirler. Hangi replasman sıvılarının kullanılması gerektiğine dair kabul edilmiş kesin bir bilgi mevcut değildir. Laktatlı solüsyonlar asit baz dengesinin düzeltilmesinde yeterli etkinliğe sahip olmakla beraber, asidozlu hastalarda, bikarbonatlı solüsyonlar diyaliz ve replasman sıvıları için tercih edilmektedir. Laktat metabolizmasının bozulduğu ağır karaciğer yetmezliği, hipovolemik şok ve laktik asidoz durumlarında da bikarbonatlı solüsyonlar tercih edilir. (93) Hastanın kandaki

potasyum seviyesine göre de potasyumlu veya potasyumsuz sıvılar tercih edilebilmektedir.

2.3.5. SRRT Uygulamalarında Antikoagülasyon

SRRT uygulanan hastalarda filtrasyon sisteminde oluşan pıhtılaşma nedeniyle işlemin kesintiye uğraması oldukça sık görülmektedir. Hastaların çok azında setin maksimum kullanım ömrüne ulaşılabilir. İşlemin beklenen süreden önce kesintiye uğraması maliyet ve iş gücü ihtiyacını artırdığı gibi hasta için de olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Uygulanan antikoagülan kadar kateterlerin özellikleri de pıhtılaşmayı artırabilmektedir. Multiorgan yetmezliği olan hastalarda farklı nedenlerle artabilecek kanama riski antikoagülasyon uygulamalarını etkilemektedir.

Kanama riski yüksek, trombositopenisi olan hastalarda antikoagülan verilmeden de SRRT uygulanabilir (104). Ağır sepsis nedeniyle aktive protein C kullanımını da kanama riski olarak değerlendirilmelidir. Bu grup hastalarda SRRT uygulamaları ile ilgili veri bulunmamaktadır. Aktive protein C alan hastaların retrospektif değerlendirildiği çok-merkezli bir çalışmada hastaların %20'sine aralıklı hemodiyaliz veya SRRT uygulandığı bildirilmiştir (105). Hastaların ek antikoagülan alıp almadığı konusunda bilgi verilmemiştir.

Yüksek molekül ağırlıklı standart heparin renal replasman tedavileri sırasında en çok kullanılan antikoagülandır. Ucuzluğu, uygulamanın pratik olması ve gerektiğinde antidotun mevcut olması heparinin standart antikoagülan haline gelmesini sağlamıştır. Genellikle başlangıç 40 U/kg bolus infüzyonu takiben 5-15 U/kg/saat hızında infüzyonla verilmektedir (106,107). Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve aktive koagülasyon zamanı (ACT) takibi ile heparinizasyon takip edilmektedir. ACT yatak başında takip imkanı vermesine rağmen aPTT daha hassas bir testtir (108). APTT normalin 1,5-2 katı, ACT 180-200 sn. olacak şekilde doz ayarlaması yapılmaktadır. Yakın zamanlarda heparinle kaplanmış hemofiltrasyon setleri kullanıma girmiştir. Bu setlerin yararları henüz kesin olarak gösterilememiş olmasına rağmen heparin ihtiyacını azaltma potansiyeli vardır (109).

Düşük moleküler ağırlıklı heparinler standart heparine alternatif olarak kullanılabilir, fakat doz standardizasyonunun olmaması ve antifaktör Xa aktivitesinin çoğu merkezde rutin bakılmaması nedeniyle sık tercih edilmemektedir (110).

Sitrat, kullanımı giderek artan bir antikoagülandır. Etkisini kalsiyumu bağlayarak gösterir. Sitratla antikoagülasyon bir tür rejyonel antikoagülasyondur. Sitrat uygulaması sırasında serum kalsiyum takibinin dikkatli yapılması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda sitratla antikoagülasyonun filtre ömrünü uzattığını gösterilmiştir (111). Sodyum-sitrat şeklinde kullanılması nedeniyle sodyum yüklenmesi riski vardır. Bu dezavantaj hipotonik diyalizat ve replasman sıvıları kullanılarak çözülebilir. Sitrat karaciğerde bikarbonata metabolize edildiği için metabolik alkaloz gelişebilir. Replasman sıvısının ve/veya diyalizat sıvısının bikarbonat miktarının ayarlanması gerekir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolik asidoz gelişebileceği için kullanılmamalıdır (112).

Danaparoid-sodyum, hirudin ve prostosiklin seçilmiş hastalarda kullanılabilir diğer alternatif ilaçlardır. Prostosiklin fulminan karaciğer yetmezliği olan hastalarda serebral oksijenasyonu artırdığı için teorik olarak daha avantajlı görünmektedir (113).

2.3.6. SRRT Uygulamalarında Doz Seçimi

Uluslararası ultrafiltrasyon akım hızı ml/kg/saat olarak belirtilmiştir ve bu formül SRRT dozu olarak adlandırılır.

Optimal SRRT dozu hastanın klinik durumuna göre değişir. Bu klinik durumları; septik tablonun eşlik etmediği akut böbrek yetmezliği ve sepsis, septik şok veya ağır sepsisin eşlik ettiği akut böbrek yetmezliği olmak üzere kabaca ikiye ayırabiliriz.

Günümüzde, non-septik ABY hastaları için önerilen SRRT dozu 25/ml/saat kabul edilmektedir. Septik ABY hastalarında ise, 35 ml/kg/saat'lik doz kullanılmaktadır.

2000 yılında Ronco ve ark.'nın 35 ml/kg/saat ve 20 ml/kg/saat ultrafiltrasyon akım hızlarını kıyaslayan tek merkezli çalışmasında, 35 ml/kg/saat de sağ kalımın arttığı bulunmuş (114).

Tolwani ve ark. (2008) nın 200 ABY hastasında yapmış olduğu çalışmada, 20 ml/kg/saat ve 35 ml/kg/saat kıyaslanmış , sağkalımda veya böbrek fonksiyonlarının düzelmesinde anlamlı bir fark saptanmamış (115).

Renal replasman tedavisi alan ABY hastalarında, yüksek ultrafiltrasyon akım hızlarının gerekli olmadığını destekleyen, yakın geçmişte yapılan iki büyük çok

merkezli çalışma vardır: Acut Renal Failure Trial Network çalışmasında (ATN) (2008), haftada 6 kez aralıklı diyalize giren veya 35 ml/kg/saat HDF yapılan hastalar ile; haftada 3 kere diyalize giren veya 20 ml/kg/saat HDF yapılan toplam 1.124 ABY hastası karşılaştırılmış. Her iki grupta da 60 günlük mortalitede, renal replasman tedavisi gereksinim süresinde anlamlı fark saptanmamış (116). The RENAL çalışmasında (Renal Replacement Therapy Study Investigators) (2009) ise; 40 ml/kg/saat ve 25/kg/saat ml dozları alan toplam 1.500 hastada sağkalımda veya böbrek fonksiyonlarında düzelmede anlamlı bir fark bulunamamış (117).

2010 yılında yapılan iki meta-analiz de renal replasman tedavisi gereksinimi olan ABY li hastalarda, önerilen 20-25 ml/kg/saat dozunun yukarıdaki dozların anlamlı fayda sağlamadığı gösterilmiş (118,119). Kellum JA ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada ABY hastalarında CRRT için önerilen doz 25-30 ml/kg/saat olarak belirtilmiştir (120). Günümüzde, çok sayıda bilim adamının oluşturduğu konsensus tarafından, non-septik ABY hastalarında 25 ml/kg/saat ultrafiltrasyon akım hızının yeterli olduğu, daha yüksek dozların yarar sağlamadığı bildirilmiştir.

Septik ABY hastalarında ise, kullanılan ultrafiltrasyon akım hızı dozu tartışmalıdır. Yüksek dozda yapılan hemofiltrasyonun, daha yararlı olabileceği, bazı dar çaplı prospektif randomize kontrollü çalışmalarda belirtilmiştir. Yüksek volüm, yüksek akım gibi tanımlamalar, ultrafiltrasyon akım hızı için geçerlidir. Yüksek volümlü hemofiltrasyon tanımında da kesinlik olmayıp, farklı çalışmalarda farklı dozlar yüksek volüm olarak alınmıştır. 2002 yılında, The Acut Dialysis Quality Initiative (ADQI) grubunun yapmış olduğu çalışmada yüksek volümlü hemofiltrasyon (YVHF), 35 ml'nin üstü olarak tanımlanmıştır (121). Acut renal failure trial network çalışmasında (2008), 35 ml/kg/saat ultrafiltrasyon akım hızı, yoğun tedavi şekli olarak belirlenmiş; Boussekey ve ark. (2008) yapmış olduğu çalışmada ise aynı akım düşük volüm içerisinde gösterilmiştir (116,122)

Honore ve arkadaşları 2007 yılında YVHF tanımını yorumlayıp, yüksek volümlü hemofiltrasyonu 50 ml/kg/saat (günde en az 24 saat süreli) üzeri olarak tanımladı. Çok yüksek volümlü hemofiltrasyon ise konvansiyonel dozların devamında 100 -120 ml/kg/saat (4-8 saat süreli) olarak tanımlandı (123).

Yüksek volüm ve düşük volümü kıyaslayan çalışmalar literatürde mevcuttur. 2001'de yapılan bir çalışmada, 6 lt/saat dozunda 8 saat süre ile YVHF yapılan septik

şok ve multi organ yetmezlikli hastalarla, 1 lt/saat dozunda 8 saat SVVH yapılan septik şok ve multi organ yetmezlikli hastalar karşılaştırıldığında; YVHF grubunda nordarenalin ihtiyacında azalma olgusu görülmüş (124). Honore ve ark.'nın (2000) yaptığı çalışmada, YVHF yapılan olgularda beklenen mortalite oranının %79 dan %55 e gerilediği gösterilmiş (125). Johannes-Boyau ve ark. (2004) 40-60 ml/kg/saat dozunda ultrafiltrasyon yapılan septik şok ve multi organ yetmezlikli hastalarda beklenen 28. gündeki mortalitenin %70 den %46 ya gerilediği bulmuşlar (126). Ratanarat ve ark.'nın (2005) yapmış olduğu çalışmada günlük puls YVHF yapılan hastalarda beklenen 28. gündeki mortalitenin %70 den %47 ye gerilediği gözlenmiş (127).

YVHF ve standart volümlü hemofiltrasyon (SVHF) karşılaştıran dört çalışma daha incelendiğinde; (YVHF için sınır doz 50 ml/kg/saat olarak alınmış)

1. Boussekey (2008): Septik şoktaki ABY hastalarında 65 ml/kg/saat ve 35 ml/kg/saat dozları karşılaştırıldığında; 65 ml/kg/saat doz grubunda noradrenalin dozunun %75 azaldığı saptanmış, sekonder olarak ise 28. gündeki mortalite bakılmış ve her iki grupta anlamlı bir fark saptanmamış. (122)

2. Sanchez (2010): Septik şoktaki ABY hastalarında 55 ml/kg/saat ve 35 ml/kg/saat dozları karşılaştırılmış. 28. gündeki mortalite bakılmış ve her iki grupta anlamlı bir fark saptanmamış. (128)

3. Zhang (2012): Ağır sepsis mevcut ABY hastalarında 85 ml/kg/saat ve 50 ml/kg/saat dozları karşılaştırıldığında; 28. gündeki mortalite bakılmış ve her iki grupta anlamlı bir fark saptanmamış. Yine her iki grupta da noradrenalin dozunda anlamlı bir fark belirtilmemiş. (129)

4. Joannes-Boyau (2013): 2013 de yayınlanan İVOİRE (high volüme in intensive care) çalışmasında ise ABY nin eşlik ettiği septik şoktaki 140 hasta çalışmaya dahil edilmiş. 35 ml/kg/saat ve 70 ml/kg/saat ultrafiltrasyon hızında CRRT uygulanan iki grup arasında 28. gündeki mortalitede anlamlı fark bulunamamış. Hemodinamik profilde, mekanik ventilasyon süresinde, CRRT süresinde ve renal iyileşmede de anlamlı fark saptanmamış. Bu çalışmaya göre ABY nin eşlik ettiği septik şoktaki hastalarda 50 ml/kg/saat dozun üzerindeki dozlar önerilmemektedir. (130)

Sonuçta standart volüm ve yüksek volüm (50 ml/kg/saat) arasında; kısa dönem mortalitede, renal iyileşmede, hemodinamik parametrelerin düzelmesinde, yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerinin azalmasında anlamlı bir fark saptanmadığı görülmüştür.

YVHF İçin 50 ml/kg/saat dozu, yüksek volüm ile standart volümü kıyaslayan bütün randomize kontrollü çalışmalar için geçerli değildir. RENAL (2009) ve ATN (2008) çalışmalarında yüksek volümlü hemofiltrasyon 35 ml/kg/saat olarak tanımlanmıştır.

Yüksek volümlü hemofiltrasyon tanımına yönelik kesinleşen bir konsensus halen mevcut değildir. Ronco ve ark. nın 2000 yılında yapmış olduğu çalışmada, yoğun bakım hastalarında önerilen hemofiltrasyon dozunun 35 ml/kg/saat olması gerektiği belirtilmişti ve 45 ml/kg/saat dozunda hemofiltrasyon yapılan septik ABY olgularında sağkalımda artış olduğu bulunmuştur (131). IVOIRE çalışmasında da desteklendiği gibi; septik ABY hastalarında önerilen hemofiltrasyon dozu 35 ml/kg/saat olarak kabul edilmektedir. (130)

YVHF ile ilişkili olabilecek komplikasyonlar plazmadan nutrisyon, vitamin, eser element kayıpları; antibiyotiklerin ve diğer medikasyonların kandaki terapötik aralığından daha az miktarda bulunması olarak belirtilebilir. (27,132) HVHF ve SVHF karşılaştırıldığında; elektrolit anormallikleri (hipofosfatemi, hipokalemi), mikronutrisyon kaybı yüksek volüm yapılan hastalarda daha fazla bulunmuştur (117,130).

2.3.7. SRRT'nin Sonlandırılması

SRRT'nin ne zaman sonlandırılması ile ilgili yapılan az sayıda çalışma mevcut olduğu için, bu konuda görüş birliği yoktur (93,94). Genellikle, hastanın böbrek fonksiyonları düzeldiğinde SRRT sonlandırılır (93). Hasta hemodinamik olarak stabil fakat böbrek fonksiyonlarında düzelme yoksa ve dializ ihtiyacı devam ediyorsa; sürekli yerine aralıklı diyaliz yöntemi tercih edilebilir. 2008 yılında yapılan bir çalışmaya göre; hasta günlük 400 ml spontan idrar çıkarmaya başlarsa, metabolik düzensizliği yoksa, solut klirensi ihtiyacı kalmamışsa ve sıvı dengesizliği yoksa SRRT nin sonlandırılabilirliği düşünülmüştür (133).

2.3.8. Komplikasyonlar

Komplikasyonlar; hemodinamik instabilite, hipotermi, cihazdan ayrılma sonucunda kanama veya hava embolisi, vasküler yol ile ilgili komplikasyonlar (enfeksiyon, tromboz, hematom) , elektrolit imbalansı, vücutteki eser element ve vitamin miktarında eksilme, antikoagülasyona bağlı kanama, heparin kullanan hastalarda heparine bağlı trombositopeni olarak sıralanabilir.

2.3.9. Sepsiste SRRT Kullanimi ve Güncel Gelişmeler

Sepsis ile ilişkili ABY varlığında, mortalitenin %70 ve üzerinde olduğu düşünülebilir (10). 2013 yılında yayınlanan Surviving Sepsis Campaign, Septik şok ve Ağır Sepsis İçin Oluşturulan Guideline 2012' de; septik hastalarda sürekli renal replasman tedavilerinin önerildiği durumlar belirtilmiştir (84):

1. Aralıklı veya sürekli renal replasman tedavilerinin kullanımının, ağır sepsis ve ABY tablosunun eşlik ettiği hastalarda mortalitede değişiklik yapmadığı belirlenmiştir.

2. Hemodinamik anstabil septik hastalarda ise, sürekli renal replasman tedavilerinin kullanımı önerilmektedir.

2.3.9.1 Sistemik inflamasyonda kan arıtma tekniği

Ağır sepsis ve akut pankreatit gibi sistemik inflamatuvar durumlar, kritik hastalardaki ABY ve diğer organ yetmezliklerinin majör sebepleridir (134). Ayrıca kan akımında çok sayıdaki inflamatuvar mediatörün neden olduğu, immünolojik düzensizlikten de sorumludur (135). Sistemik inflamatuvar yanıt, sistemik enfeksiyonu yok etmeye çalışırken yararlı olabileceği gibi; kontrolsüz ve aşırı olduğu zaman, multiorgan yetmezliği ve ölüm gibi zararlı etkileri de olabilmektedir. Sitokinler gibi inflamatuvar mediatörlerin, doku üzerine direk zarar verici etkisi vardır (134). İnflamatuvar mediatörlere sitokinler, kemokinler, kompleman sistemi mediatörleri, platelet-activating factor, lökotrienler, tromboksanlar ve kininler örnek verilebilir (135).

1990 ların başında, kandaki sitokin seviyesinin düşmesinin, mortaliteyi azaltabileceği düşünülmüştür. İnterstisyum ve dokudaki sitokin değişikliklerinin kandaki sitokin oranını etkileyebileceği düşünülmüştür (136). Kan arıtma tekniklerinin yararlılık derecesi, kandaki mediatör seviyeleri ile açıklanamaz, (137) dokuda ve interstisyumda bulunan mediatörler bu durumda etkin olabilir, yalnız intertistumdaki mediatör miktarını ölçmek imkansızdır.

Kan arıtma sisteminin amacı, dolaşımdaki geniş spektruma sahip inflamatuvar mediatörleri uzaklaştırmaktır. Kan arıtma sistemini açıklamak için, değişik patofizyolojik teoriler ortaya atılmıştır.

Öncelikle Ronco ve Bellomo, 2003 yılında, pik konsantrasyon teorisini ortaya atmışlar. Bu teoriye göre; eğer sepsisin erken fazında kandan sitokinler uzaklaştırılırsa, inflamatuvar kaskatın sonlanacağı, organ hasarının duracağı ve dolayısıyla multiorgan yetmezliğinde azalma olacağı düşünülmüş (138,139).

2004 yılında Honore ve ark. nın tanımladığı immunomodülasyon hipotezi mevcut. Buna göre ise; kandan sitokinlerin uzaklaştırılması için, sitokinlerin dokudan kan akımına, bu iki kompartandaki denge konsantrasyonuna göre hareket etmesi gerekir (140,141). Bu teoride sitokinler, asıl zararlı etkilerinin olduğu doku seviyesinde etkilenmektedir. Bu teori, kan arıtma tekniği ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda, neden kandaki sitokin konsantrasyonunda majör değişikliklerin olmadığını açıklamaktadır (142,143).

Renal doz olarak belirtilen 25-30 ml/kg/saat lik hızın plazmadan sitokinlerin çekilmesi için inefektif olduğu bilgisi literatürde mevcuttur (144). HVHF nun kullanımı önemlidir; çünkü düşük ultrafiltrasyon akım hızı ile yapılan konvansiyonel hemofiltrasyonun, kan arıtma sistemi için yararının olmadığı gösterilmiştir (145,146). Ultrafiltrasyon akım hızının artması, transmembran basıncını arttırarak hemofiltrenin absorpsiyon özelliğini de arttırabileceği düşünülmektedir.

HVHF yapılan hastalarda intertisyum, doku ve kan akımı arasındaki inflamatuvar yolakları ve dengeyi açıklayan çeşitli görüşler vardır ve henüz kanıtlanmamıştır. 2005 yılında Di Carlo ve Alexander mediatör transfer hipotezini tanımlamışlar. Bu hipotezde; HVHF için kullanılan yüksek volümdeki replasman sıvıları , interstisyumdan kan akımına olan lenfatik akımı 20-40 kat arttırabilir (147). Yüksek sıvı volümüyle yapılan HVHF nun lenfatik akımı arttırması; mediatörleri ve

sitokinleri interstisyumdan plazmaya çeker. Böylece inflamatuvar moleküller, kan arıtma sistemleri ile temizlenmiş olur.

HVHF, Vücutta sistemik inflamatuvar yanıtı sebep olan çok çeşitli inflamatuvar moleküllerin kandan temizlenmesi için etkili bir tedavi yöntemidir. Öncelikle, bu inflamatuvar moleküller suda çözünür özelliktedir, plazma ve bu solütler konveksiyon yoluyla ultrafiltre edilebilir. Çoğu inflamatuvar mediatör , 5 kDa-60 kDa ağırlığında olup orta moleküler ağırlıklı molekül sınıfındadır. Bu mediatörlerin konveksiyon yoluyla uzaklaştırılması, difüzyona göre daha etkilidir (148,149). Absorbsiyon özelliği olan hemofiltrasyon membranları mevcuttur. Bu mekanizmanın iyonik, hidrofobik ve van der Waals bağları ile ilgili olduğu düşünülmektedir (150). Difüzyon yöntemi, düşük molekül ağırlıklı moleküllerin filtreden süzülmesini sağlar ve iyonik dengeyi sağlamada güvenilir bir yöntemdir. Yüksek cut-off filtre membranı kullanıldığında, diyaliz yöntemiyle daha büyük molekül ağırlıklı moleküller de filtreden geçebilir. Daha geniş yüzey alana sahip filtreler kullanıldığında, difüzyon ve konveksiyon yolu baz alınarak, orta-yüksek molekül ağırlığına sahip moleküllerin klirensinde artışın olduğu da ön görülmektedir (151).

Kandaki mediatörlerin temizlenmesi için, filtredeki por çaplarının artırılması da yararlı olabilir; çünkü mediatörlerin moleküler ağırlıkları, konveksiyonel hemofiltrelerdeki por çaplarının cut-off değerinden daha fazladır (152). Morgera ve arkadaşlarının 2006 yılında, yüksek cut-off değerli (60 kDa) hemofiltreler kullandıkları bir çalışmada; bu filtrelerin kullanıldığı septik ABY hastalarında, noradrenalin ihtiyacının azaldığı ve IL-1ra ve IL-6 klirensinin arttığı bulunmuştur. Geniş porlu membranlar kullanıldığında performansın arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmekle beraber (153,154); klasik membranlarla , geniş porlu membranları (SepteX, Gambro) karşılaştıran yeterli sayıda ve güvenilirlikte çalışma yoktur. Endotoksin absorpsiyonu (Toraymyxin, Toray; Oxiris, Gambro) veya spesifik immuno-absorpsiyon (Prosorba, Fresenius) yapmaya spesifik yeni nesil filtreler de kullanımdadır. Bu membranlarla ilgili yapılan çalışmalara göre, membranların kullanımının umut verici olduğu görülmektedir (155); bununla beraber, bu alanda daha bir çok çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

2.4. Eser elementler

İnsan vucut ağırlığının %98'ini başlıca altı element oksijen (O), karbon (C), hidrojen (H), azot (N), kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve bunlara ek olarak kükürt (S), potasyum (K), sodyum (Na), klor (Cl), magnezyum (Mg) ve silisyum (Si) oluşturmaktadır. Fizyolojik fonksiyonları olma olasılığı düşük asal gazlar haricindeki 71 element, canlı hücrelerinde düşük miktarlarda (0.01-100 tmg/kg) bulunmaları nedeniyle eser elementler olarak adlandırılırlar (156). Eser elementler biyolojik sistemlerde enzim bileşeni ya da hücrelerin içinde gerçekleşen kimyasal reaksiyonlarda katalizör olarak görev yaparlar.

İnsan vücudundaki 71 element, faydalı olduğu kanıtlanmış olanlar ve faydası henüz bilinmeyen olanlar olarak sınıflandırılabilir. Faydalı eser elementler hayatın devamlılığı için düşük miktarlarda alınması gereken ama yokluğunda organizmada önemli bozukluklara ve ölüme sebebiyet veren elementlerdir. İnsan sağlığı için tüm elementler önemli olmakla beraber, krom, demir, kobalt, bakır, çinko, selenyum, molibden ve iyot faydalı eser elementler; mangan, silisyum, nikel, bor, vanadyum, kalay muhtemel faydalı eser elementler; flor, arsenik, kadmiyum, kurşun, alüminyum ve civa olası toksik elementler olarak bilinmektedir (12). Fe, Cu, Mn, Zn, Co, Cr, Mo, Sn, V, Si ve Ni elementlerinin en önemli görevi enzimleri aktive eden kofaktör görevi görmeleridir (157).

2.4.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller son yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron (e) içeren atom veya moleküllerdir. Oldukça reaktif olup kısa ömürlüdürler. Elektriksel olarak pozitif yüklü, negatif yüklü ve nötr olabilirler (158,159). Ortaklanmamış e'lerinden dolayı oldukça reaktiflerdir (160,161). Biyolojik sistemler için serbest radikallerin kaynağı moleküler oksijendir (O₂). Reaktif ara ürünlerinin hepsi radikal olmadığı için sıklıkla "serbest O₂ radikalleri" yerine reaktif O₂ ürünleri (ROS) terimi de kullanılabilir (162). Bunların başlıcaları, süperoksit radikali, hidrojen peroksit (H₂O₂), hidroksil radikali (OH), nitrik oksit (NO) tir.

Radikaller, aerobik hucrelerin tum fraksiyonlarında, metabolizma sırasında veya patolojik durumlarda birer yan urun olarak meydana gelebilir ve hucrelerde çeşitli değişikliklere neden olabilirler. Bunun sonucunda ciddi hucre, doku ve/veya organ hasarı meydana gelebilir (163).

Biyolojik sistemlerde serbest radikal oluşumu, normal metabolik olayların seyri sırasında olabildiği gibi, organizmada bazı yabancı maddelerin (ksenobiyotikler) metabolize edilmesi sırasında ve organizmanın radyasyon gibi dış etkenlere maruz bırakılmasıyla da meydana gelebilir (165).

Serbest radikaller, vucutta antioksidan savunma mekanizmasının kapasitesini aştıkları zaman, çeşitli bozukluklara yol acarlar. Oksidatif stres; oluşan reaktif oksijen ürünlerini (ROS), sistemin nötralize ve elimine etme yeteneğinin üzerinde olması sonucu ortaya çıkan durum olarak tanımlanmıştır. Süperoksit anyon radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri (OH^-) gibi ROS, hem normal metabolizmanın yan ürünü olarak hem de çevresel faktörlerin etkisi ile oluşabilmektedir. Serbest radikaller reaktif yapıları nedeniyle başta lipitler, proteinler, karbohidratlar ve DNA olmak üzere oksitlenebilen tüm hücre elemanları ile etkileşmektedirler. Karbohidrat, lipit, protein ve DNA gibi biyomolekullerin tum sınıfları ve tum hucre komponentleri ile etkileşme ozelliği gostererek hucrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olurlar (164,165). Bu yuzden serbest radikallerin kardiyovaskuler sistem, norodejeneratif hastalıklar, kanser gib hastalıkların gelişiminde rolu olduğu belirtilmektedir (166).

2.4.2. Vücutun Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı organizmada koruyucu mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalardan bir kısmı serbest radikal oluşumunu, bir kısmı ise oluşmuş serbest radikallerin zararlı etkilerini onler. Bu işlevleri yapan maddelerin tumüne birden genel olarak antioksidanlar denir (39). Antioksidanlar, endojen ve ekzojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan molekulleri, hem hucre ici hem de hucre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler. Enzimatik olmayan hucre ici antioksidanlar; glutatyon (GSH), alfa-tokoferol, beta-karoten, askorbat, transferrin, seruloplazmin ve bilirubindir. Hucre ici serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler; süperoksit dizmutaz (SOD),

Glutasyon-S-Transferaz, glutasyon peroksidaz (GPx), glutasyon redüktaz (GSSG-R), katalaz (CAT), sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko, selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (40).

Antioksidanlar etkilerini, şimdiye kadar tesbit edilebilen altı değişik mekanizma ile gösterirler (167); bu mekanizmalar, birbirinden bağımsız veya bir arada işleyebilmektedirler.

1. Oksijen ile reaksiyona girerek ya da onun yerini alarak lokal oksijen konsantrasyonunu azaltabilirler.

2. Hidroksil (OH) radikali yapısında yer alan hidrojen atomları bağ oluşturabilecek yapıdaki ürünleri temizleyerek peroksidasyonun başlamasını önleyebilirler.

3. Membran lipitlerini doğrudan etkileyerek peroksit oluşturabilen singlet oksijeni ($1O_2$) baskılayabilir ya da temizleyebilirler (165).

4. Metal iyonlarını bağlamak yoluyla reaktif grupların (OH, ferril ya da $Fe^{+2}/Fe^{+3}/O_2$ kompleksleri gibi) ve/veya lipit peroksitlerden peroksil ve alkoksil radikallerinin oluşumunu önleyebilirler. Membranlarda lipit peroksitlerin başlamasına hangi reaktif ürünlerin neden olduğu tartışılmaktadır; ancak hem başlangıç için ve hem de oluşan lipit peroksitlerinin dekompozisyonu için transisyonel metal iyonlarına ihtiyaç olduğu konusunda genel bir kanı vardır.

5. Peroksitleri, alkol gibi nonradikal ürünlere çevirebilirler. Örneğin; glutasyon peroksidaz, peroksitleri bu yolla temizleyen bir antioksidandır.

6. Zinciri kırabilirler yani; zincir oluşumuna neden olabilen serbest radikallerle reaksiyona girebilirler ve yağ asidi zincirlerinden sürekli hidrojen iyonu salınımını önleyebilirler. Zincir kırıcı antioksidanlar için de fenoller, aromatik aminler ve en yaygın olanı α - tokoferol yer almakla birlikte başka lipit solubl zincir kırıcı antioksidanlar da vardır (167). Antioksidanların oksidatif hasarlara karşı dokuları veya hücreleri koruyucu özellikleri göz önüne alındığında, yaşlanmaya, doku hasarlarına ve toksik ajanlar ile zehirlenmeye karşı koruyucu ajanlar olarak gösterilmektedir (167).

En önemli antioksidan enzimler; süperoksit anyonunu hidrojen peroksit'e dönüştüren süperoksit dismutaz (SOD), organik peroksitleri detoksifiye eden glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve hidrojen peroksiti suya indirgeyen katalaz (CAT)

dır. Ve bu endojen antioksidan enzimler serbest radikalleri zararsız hale getirirler. Böylece organizma serbest radikaller ve aktif oksijen türlerinden etkilenmez.

Glutasyon Peroksidaz: Hücrelerde oluşan hidroperoksitlerin uzaklaştırılmasından sorumlu olan bir enzimdir. Her alt ünitesinde selenosistein şeklinde bir adet Se atomu içeren GPx, hücre içinde hidrojen peroksitin (H₂O₂) suya indirgenmesinde rol oynamaktadır. Se, E vitamini ile etkileşerek lipid metabolizması sonucu, oluşan peroksitlerin neden olduğu oksidatif hasarlardan hücre membranını korumaktadır. Subunitleri bir Se atomu içerdiğinden, hücreleri çeşitli hasarlara karşı koruyan bir selenoenzim olduğu düşünülür (165). GPx, intrasellüler mesafede lipitleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir. Bu nedenle hücrenin özellikle sitozolik kompartmanında yer alan bu enzim hücrenin yapısını ve fonksiyonunu korur (108,113).

Süperoksit Dismutaz: Süperoksit Dismutaz enzimi oksijeni metabolize eden tüm hücrelerde bulunur. Oksijen toksisitesine karşı önemli bir defanstır. Süperoksit dismutaz'ın fonksiyonu aerobik organizmaları süperoksitin zararlı etkisine karşı korumaktır. Süperoksit radikallerinin, H₂O₂ ve oksijene hızlıca dismutasyonunu katalize eder. SOD katalitik aktivitesi çok yüksek olan bir enzimdir. Kofaktör olarak içerdiği metal iyonuna göre insanda,iki sınıf dismutaz enzimi vardır: Bakır ve Çinko içeren dismutazlar (Cu, Zn SOD) genel olarak hücrelerin sitozolünde bulunur. Enzimin etkinliği için bakır ve çinko gereklidir. Mangan içeren dismutazlar (Mn SOD) mitokondri matriksinde bulunur.

Katalaz: Peroksitlerin birikmesi serbest radikallerin ortaya çıkmasına ve membran yapısının bozulmasına, ateroskleroz ve muhtemelen kanser oluşumuna neden olur .Katalaz, hidrojen peroksitin su ve oksijene dönüştürülmesini katalizleyen ve böylece hidrojen peroksitin hücrenel bileşiklere zarar vermesini engelleyen koruyucu bir enzimdir. Hidrojen peroksit, katalaz tarafından parçalanmazsa vücut için çok tehlikeli bir serbest radikal olan hidroksil radikalinin öncülü olarak davranır ve bu radikal hücrede kalıcı. hasarlara neden olur. Temel fonksiyonu oksidazlar tarafından ortaya çıkan hidrojen peroksiti ortadan kaldırmaktır.

2.4.3. Yoğun bakım hastalarında eser elementler

Çoğu eser element ve vitamin vücuttaki antioksidan yanıt için gereklidir. Yoğun bakım kritik hastalarında oksidatif strese duyarlılık artmış olup, bu hastalarda mikronutrisyon (eser element, vitamin) gereksiniminde artış olduğu düşünülmektedir. Multiple organ disfonksiyonu olan anstabil yoğun bakım hastalarında, çoğunlukla hipermetabolik durum mevcut olup, makronutrisyon, eser element ve vitamin gereksinimi artmaktadır. Bakır eksikliğinde, aritmi ve immunitede baskılanma görülürken, çinko eksikliğinde yara iyileşmesinde gecikme, selenyum eksikliğinde akut kardiyomyopati görülebilir.

2009 ESPEN Yoğun Bakımda Parenteral Nutrisyon Guideline'ına (168) göre, her yoğun bakım hastasına, metabolik durumu ve kilosu ne olursa olsun, günlük doz eser element replasmanı yapılmalıdır. Kaşektik veya morbid obezlerde doz ayarlaması yapılmalıdır. Günlük ticari preparatlarda bulunan ortalama değerler ise; krom:10-15 mcg, kobalt -1.47 mcg, bakır:0.48-1.27 mg, flor:0.57-1.45 mg, demir:1-1.95 mg, iyot:10-130 mcg, mangan:0.2-0.55 mg, molibden:10-25 mcg, selenyum:20-70 mcg, çinko:3.27-10 mg şeklindedir. Yoğun bakım hastalarında bu dozlar baz alındığında, hastanın mevcut etiyolojisine göre krom, selenyum ve çinko ihtiyacının bu dozlardan daha fazla olabileceği düşünülmektedir. Yoğun bakımda 1 aydan fazla süreli parenteral beslenen hastalarda özellikle çinko ve selenyum eksikliği riski olabileceği düşünülmektedir (168).

Selenyum, antioksidan enzim sisteminde (glutasyon peroksidaz) yer alan önemli bir eser elementtir. Yapılan çalışmalarda, ağır sepsiste plazma düzeyinin düştüğü görülmüştür (169). Sepsisteki hastalara yüksek doz (350-4000 mcg/gün) selenyum verilirse sağkalımın artacağına yönelik hipotezlerle ilgili çalışmalar yapılmıştır (170-175). Bu çalışmaların sonucunda enfeksiyon şiddetinde veya mortalitede anlamlı düşüş saptanmamış. Surviving Sepsis Campaign (Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası) 2012 Sepsis Tedavi Rehberi' ne göre de günlük optimal doz önerilmektedir, yüksek doz selenyum verilmesi gündemde değildir (84).

Akut böbrek yetmezlikli hastalarda oksidatif stresin arttığı bilgisi literatürde mevcuttur (176). MODS tablosunda ABY' nin de bulunduğu hastalarda, bulunmayan

hastalara göre oksidatif stresin arttığı ve antioksidan sistemde azalmanın olduğu görülmüştür (177).

SRRT yapılan hastalarda, eser element, suda çözünen vitaminler ve diğer elementlerde kayıp olabileceği bilinmektedir. Story ve ark.'nın (1999) yaptığı bir çalışmada, SRRT tedavisi alan yoğun bakım hastalarında, potansiyel krom, bakır, mangan, selenyum ve çinko düzeyindeki potansiyel kayıp araştırılmış, ultrafiltratta anlamlı krom ve bakır değeri ölçülmüş. SRRT yapılan yoğun bakım hastaları ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırılmış, selenyum ve çinko değerinin SRRT grubunda daha düşük olduğu bulunmuş (178) . Berger ve ark. (2004) yaptığı bir çalışmaya göre, SRRT yapılan hastalarda, ultrafiltratta anlamlı düzeyde bakır, selenyum ve çinko ölçülmüş. Bu hastalara nutrisyon olarak verilen selenyum dozu iki kat olmasına rağmen anlamlı kayıp olduğu görülmüş (179) .

Sürekli renal replasman tedavisi yapılan yoğun bakım hastalarında, mikronutrient (eser element, vitamin) kayıpları olduğu bilinmektedir. 2009 ESPEN Yoğun Bakımda Parenteral Nutrisyon Guideline'ına göre, bu hastalarda günlük eser element (özellikle selenyum ve çinko) ihtiyacının günlük replasman dozunun 1-2 katı olabileceği belirtilmektedir (168). Eser element replasmanı yapılırken toksisite yönünden da dikkatli olunmalıdır. Maynar ve ark.'nın (2012) yaptığı bir çalışmaya göre, SRRT alan hastalarda günlük 100 mcg selenyum, 50 mg çinko ve 5 mg bakır replasmanı yapılabileceği bildirilmiştir (180).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılan çalışma, prospektif bir analiz olup çok merkezli yapılmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 14 Yataklı 3. Düzey Yoğun Bakım (Reanimasyon Ünitesi); Medica Sağlık Grubu Medica Internationale Ankara Hastanesi 14 yataklı Genel Yoğun Bakım ve 13 yataklı Kalp ve Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesinde Temmuz 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında hospitalize edilmiş 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: Hastaların 18 yaşından yukarı olması, yoğun bakım ihtiyacı olması, sürekli renal replasman tedavisi endikasyonu olup en az 72 saat boyunca SRRT verilmesi olarak belirtilmiştir. 18 yaşından küçük olan, KBY tanısı mevcut ve aralıklı hemodiyaliz tedavisi alan, 72 saatten az süre ile SRRT uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

SRRT endikasyonları ağır asidoz ($\text{pH} < 7,0$), ağır üremi (nöropati, miyopati, ensefaloopati veya perikarditin eşlik ettiği), hipervolemi (oligüri ve anürinin olduğu pulmoner ödem), hiperkalemi ($> 6,5$ mmol/Lt, EKG değişikliği var veya yok), intoksikasyon (salisilat, kontrast madde, büyük molekül ağırlıklı proteinlere bağlanmayan), rabdomyoliz, diğer ciddi elektrolit bozuklukları (genellikle diğer elektrolit bozuklukları ile birlikte olan hipernatremi, hiponatremi), ağır sepsis olarak belirlendi. SRRT nin aralıklı hemodiyalize tercih edildiği primer endikasyon ise akut böbrek yetmezlikli hemodinamik anstabil hastalarda, metabolik düzensizliği ve sıvı dengesizliğini gidermek olarak tanımlandı (92-94). ABY tanımlaması, Akut Diyaliz Kalite İnisiyatif (Akut Dialysis Quality Initiative-ADQI) grubunun tanımlamış olduğu RIFLE sınıflamasına göre yapıldı (Risk, hasar, yetersizlik, kayıp, son dönem böbrek hastalığı) (45). Sepsis tanımı, enfeksiyonun eşlik ettiği en az iki tane SIRS kriteri (Vücut sıcaklığı $> 38\text{C}$ veya $< 36\text{C}$, kalp hızı $> 90/\text{dk}$, takipne: solunum sayısı > 20 veya AKG nda $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg, beyaz küre sayısı $> 12,000$ veya $< 4,000$, $> \%10$ bant formu) varlığında yapıldı (70). Ağır sepsis; sepsis tablosuna eşlik eden, sepsis ile ilişkili organ disfonksiyonu veya doku hipoperfüzyonu olarak tanımlandı (Sepsis ilişkili hipotansiyon, yüksek laktat düzeyi, 2 saat sıvı resüsitasyonuna yanıtız oligüri, akut akciğer hasarı- enfeksiyon olarak kaynağı pnömoni varlığında

PaO₂/Fio₂ < 200 pnömoni yokluğunda <250, kreatinin >2,0 mg/dl, bilirubin >2,0 mg/dl, trombosit sayısı <100,000, koagülopati-İNR >1,5) (70, 84).

SRRT yapılması düşünülen hastalarda venöz yol için, seldinder veya ultrason tekniği kullanılarak internal juguler veya subklavian vene 14 Fr çift lümenli santral kateter takıldı. SRRT, tüm hastalarda sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon (SVVHDF/HDF) olarak 72 saat süresince yapıldı. Makine tipi (Prismaflex, Gambro, İsveç) ve kullanılan filtre (M100, Gambro, İsveç) her hasta için standardize edildi. Replasman ve diyalizat sıvısı olarak (Multibic, Fresenius; Na:140 mmol/lit, K: 0 veya 4 mmol/lit-hastanın günlük K seviyesine göre karar verildi, Ca:1,5 mmol/lit, Mg:0,5 mmol/lit, Cl:109 mmol/lit, Hco₃:35 mmol/lit) sodyum bikarbonat bazlı solüsyon kullanıldı. Replasman sıvısı her hastaya post-dilüsyon olarak verildi. Ekstrakorporeal devrenin antikoagülasyonu için her hastaya heparin infüzyonu yapıldı, Appt (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) takibi ile doz ayarlaması yapıldı, aptt değeri normalin 1,5-2 katı olacak şekilde heparin dozu ayarlandı. Hastalara uygulanan HDF, 35 ml/kg/saat dozunda (ultrafiltrasyon akım hızı) uygulandı. Kan akım hızı 150-200 ml/dk olarak ayarlandı. Transmembran basıncı 100-300 mmHG aralığında tutulmaya çalışıldı. Hemodiyafiltrasyon devresi tıkanmadığı sürece 72 saat boyunca kullanıldı, tıkanması halinde vakit kaybetmeden yenisi ile değiştirildi.

HDF yapılan 20 hasta, parenteral yoldan eser element replasmanı yapılan (15 hasta) ve yapılmayan (5 hasta) olarak iki gruba ayrıldı. Eser element-mineral replasmanı yapılan gruba standardize olarak günlük Tracutil ampul 10 ml (Braun, Almanya) İV olarak verildi. (Demir (II) klorür tetrahidrat 6.9580 mg, çinko klorür 6.8150 mg, mangan (II) klorür tetrahidrat 1.9790 mg, bakır (II) klorür dihidrat 2.0460 mg, krom (III) klorür heksahidrat 0.0530 mg, sodyum molibdat dihidrat 0.0242 mg, sodyum selenit pentahidrat 0.0789 mg, sodyum florür 1.2600 mg, potasyum iyodür 0.1660 mg; 3.27 mg çinko-Zn, 0.55 mg mangan-Mn, 0.76 mg bakır-Cu, 0.01 mg krom-Cr; 10 ml'de) Replasman yapılmayan gruba ise herhangi bir eser element takviyesi yapılmadı.

72 saat boyunca HDF yapılan 20 hastadan 0. saat, 24. saat, 48. saat ve 72. saatlerde, toplam 4 tane numune olmak üzere, tam kan tüpüne 4 cc kan numunesi alındı. 0. saat HDF başlandığı zaman olarak tanımlandı. Alınan kan numuneleri

Ankara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Anabilim Dalı, Analitik Kimya Bilim Dalı laboratuvarında çalışıldı. 2,5 cc hasta kanı, 5 cc hidrojen peroksit (H₂O₂), ve 5 cc nitrik asit (HNO₃) ile karıştırıldı. Elde edilen karışım 5 dk süre ile 100 ° C de kaynatıldı. Böylece kandaki organik matriks ayrıştırılmış oldu. Elde edilen çözelti süzgeç kâğıdından süzüldü, saf su ile 50 cc ye seyreltildi ve cam tüplerde muhafaza edildi. Elimizde olan 80 çözültide; krom, bakır, çinko, mangan, nikel ve kurşun değerleri bakıldı. Bu eser elementler, atomik absorpsiyon spektrometri (AAS) cihazında ölçüldü (GBC Avanta, USA).

Hastada sepsis tanısının olup olmadığı, sürekli renal replasman tedavisi başlama endikasyonu kaydedildi. Hastaların 0. saatte ve 72. saatte kreatinin değerleri ölçüldü, kreatinin klirensi Cockcroft-Gault formülüne göre hesaplandı ((140-yaş) x vücut ağırlığı (kg)) / (serum kreatinin x 72). Yine 0. ve 72. saatlerde APACHE 2 (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) ve SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skorları hesaplandı. Tüm hastalardan 0, 24, 48 ve 72. Saatlerde arteriyel kan gazı (AKG) çalışıldı; pH, baz eksisi (BE) ve bikarbonat (HCO₃) değerleri kaydedildi, inotrop ihtiyacının olup olmadığı belirtildi.

Çalışmanın birincil hedefi, eser element replasmanı yapılan ve yapılmayan gruplarda 0, 24, 48 ve 72 saatlerdeki eser element değişikliklerini ölçebilmek olarak belirtildi. ABY tablosu mevcut olan hastalarda kreatinin ve kreatinin klirensindeki değişim, metabolik asidoz olan hastalarının asidozunda ne derece düzelmeye olduğu, SOFA ve APACHE 2 skorlarındaki değişim, 28-60 ve 90. gündeki mortalite oranları, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri gibi parametreler ise ikincil hedefler olarak belirlendi. Bu parametrelerin sepsis tanısı alan ve almayan hastalarda da değişimleri de hedef olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 20 hasta incelendiğinde, hastalarda ortalama yaş 63.90 ± 13.97 ve ortalama kilo 76.00 ± 10.83 olarak hesaplandı. Hastaların 9 (%45) u kadın olup, 11 tanesi (%55) erkek cinsiyettedir. Tüm hastalarda akut böbrek yetmezliği tablosu mevcut olup, sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) için hemodiyafiltrasyon yöntemi uygulandı. Hastalara sepsis ve sepsis dışı endikasyonlarla 72 saat boyunca 35 ml/kg/saat ultrafiltrasyon akım hızında yüksek volümlü hemofiltrasyon yapıldı.

Sepsis tanımlı hastaların (12 hasta, % 60) hepsinde septik şok tablosu mevcut olup, hastalara hemodinamik instabilite nedeniyle inotrop desteği verilmiştir. Ayrıca sepsis tanısı olan hastaların hepsinde ağır sepsis tablosu mevcuttur. Sepsis dışı endikasyonlarla SRRT alan hastaların (8 hasta, %4) ise 3 tanesi hemodinamik instabilite nedeniyle inotrop desteği almıştır. Non-septik hastalarda SRRT başlanmasındaki endikasyonlar ve inotrop ihtiyacı tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Non-septik hastalarda SRRT başlanmasındaki endikasyonlar ve inotrop ihtiyacı

Hasta no	SRRT endikasyonu	İnotrop ihtiyacı
1	Crush sendromu, rabdomiyoliz	-
2	Hipervolemi, pulmoner ödem	+
3	Hipervolemi, pulmoner ödem	-
4	Hipervolemi, pulmoner ödem	+
5	Hepato-renal sendrom	+
6	Hipervolemi, pulmoner ödem	-
7	Hipervolemi, pulmoner ödem	-
8	Hipervolemi, hiperkalemi	-

+ inotrop alan; - inotrop almayan. SRRT: sürekli renal replasman tedavisi

4.1. Eser Element Analizleri

Tüm hastalarda (20 hasta) hemodiyafiltrasyon (HDF) sırasında 0, 24, 48 ve 72. saatlerde alınan kan numunelerinden eser element (krom, bakır, çinko ve mangan) düzeyleri ölçüldü. HDF başlangıcı 0.saat , bitişi 72.saat olarak alındı. Buna göre tüm hastalarda 0, 24, 48 ve 72. saatlerde ölçülen ortalama eser element düzeyleri tablo 4.2.'de gösterilmiştir. Tüm eser elementler mcg/lit olarak ölçüldü.

Tablo 4.2. Tüm hastalarda 0, 24, 48 ve 72. saatlerde ölçülen ortalama eser element düzeyleri

	Krom	Bakır	Çinko	Mangan
0.saat	9.82±7.72* (7.37) [#]	119.69±31.77 (128.61)	200.57±143.66 (182.47)	8.90±6.28 (7.73)
24.saat	7.73±5.04 (7.26)	105.09±31.47 (99.14)	166.85±121.89 (157.14)	6.42±4.47 (6.15)
48.saat	5.84±4.69 (5.08)	100.60±31.08 (95.54)	117.35±128.92 (176.55)	6.61±4.93 (6.11)
72.saat	4.74±3.99 (5.09)	90.57±37.58 (86.99)	170.19±127.47 (181.67)	6.02±5.04 (5.40)

* standart sapma, [#] median değer

Tüm hastalarda ayrı ayrı her eser element için, 0. Saat ve 72. Saat arasındaki değişim incelendi. Bu analiz için, Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanıldı. Krom, bakır ve mangan miktarında 0.saatten 72. saate anlamlı düşüş olduğu, çinko miktarında anlamlı düşüş olmadığı gösterildi (tablo 4.3).

Tablo 4.3. Tüm eser elementlerde 0.saat ve 72.saat arasında olan değişim

	0.saat	72.saat	Z	P
			değeri	değeri
Krom	9.82±7.72 (7.37)	4.74±3.99 (5.09)	-3.260	< 0.001
Bakır	119.69±31.77 (128.61)	90.57±37.58 (86.99)	-3.099	0.002
Çinko	200.57±143.66 (182.47)	170.19±127.47 (181.67)	-1.529	0.126
Mangan	8.90±6.28 (7.73)	6.02±5.04 (5.40)	-2.817	0.005

Wilcoxon Signed Ranks Testi; p<0.05 anlamlı

Hastalar eser element replasmanı alan (15 hasta, %75) ve almayan (5 hasta, %25) hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldığında demografik verilerde fark olmadığı görülmektedir. (tablo 4.4)

Tablo 4.4. Eser element replasmanı alan (15 hasta, %75) ve almayan (5 hasta, %25) hastalada demografik veriler

	Total	Nutrisyon	Nutrisyon alan	P değeri
	(n:20)	almayan (n:5)	(n:15)	
Yaş	63,9±13.97 (68)	69.00±10.17 (68)	62.20±14.93 (68)	0.553
Cinsiyet (kadın)	9 (%45)	2 (%40)	7 (%46.7)	1.000
Kilo	76.00±10.83(80)	80.00±12.24 (80)	74.66±10.43 (80)	0.349

Mann-Whitney Testi; p<0.05 anlamlı

Eser element replasmanı alan (15 hasta, %75) ve almayan (5 hasta, %25) hastalarda krom, bakır, çinko ve mangan düzeylerinin 0, 24, 48 ve 72. saatlerde ölçülen ortalama değerleri tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

Replasman yapılan ve yapılmayan grupta, Mann-Whitney Testi kullanılarak eser element ölçümleri 0, 24, 48 ve 72.saatlerde karşılaştırıldığında; bakır, çinko ve manganda herhangi bir saatteki ölçümde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Kromda ise, 0, 24 ve 72. saatte replasman yapılan grupta, krom seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (tablo 4.5.). 0. Saatte replasman yapılmayan grupta krom değeri 4.08±3.09 iken, replasman yapılan grupta 11.73±7.91 olarak

ölçüldü (p değeri:0.015, p<0.05). 24.saatte krom değeri replasman yapılmayan grupta 3.07 ± 2.85 , replasman yapılan grupta 9.29 ± 4.67 (p değeri 0.004, p<0.01) iken; 72. saatte replasman yapılmayan grupta $1.71\pm 3.11(0.52)$, replasman yapılan grupta 5.75 ± 3.80 (p değeri 0.033, p<0.05) olarak ölçüldü.

Tablo 4.5. Replasman yapılan ve yapılmayan grupta, krom, bakır, çinko ve mangan düzeylerinin 0, 24, 48 ve 72. saatlerde ölçülen ortalama değerleri

	Replasman yapılmayan n:5 (%25)	Replasman yapılan n:15 (%15)	P değeri
0.saat krom	4.08±3.09 (5.82)	11.73±7.91 (9.56)	0.015
24.saat krom	3.07±2.85 (4.27)	9.29±4.67 (8.26)	0.004
48.saat krom	4.97±6.53 (1.22)	6.13±4.16 (5.19)	0.49
72.saat krom	1.71±3.11 (0.52)	5.75±3.80 (5.16)	0.033
0.saat bakır	116.57±37.94 (132.58)	120.73±30.89 (124.65)	0.80
24.saat bakır	102.89±36.06 (90.54)	105.83±31.15 (101.00)	0.86
48.saat bakır	101.09±30.13 (97.65)	100.44±32.43 (93.69)	0.93
72.saat bakır	96.40±43.75 (81.85)	88.63±36.79 (89.12)	0.86
0.saat çinko	161.17±133.83(116.18)	213.70±148.84(182.97)	0.61
24.saat çinko	117.33±73.71(132.90)	184.54±132.73(167.70)	0.29
48.saat çinko	119.08±76.55(159.03)	198.16±139.41(184.77)	0.29
72.saat çinko	115.03±90.88(131.81)	189.89±135.53(190.47)	0.29
0.saatmangan	12.21±8.56 (13.34)	7.62±5.00 (6.95)	0.24
24.saat mangan	9.05±5.16 (10.35)	5.41±3.94 (4.86)	0.17
48.saat mangan	9.54±5.77 (8.85)	5.49±4.29 (4.68)	0.20
72.saat mangan	8.78±5.21 (9.28)	4.97±4.75 (4.12)	0.20

Mann-Whitney Testi; p<0.05 anlamlı

Replasman yapılan grupta krom, bakır, çinko ve mangan değerlerinin 0, 24, 48 ve 72. saatler arasındaki değişimi Freidman Testi ile değerlendirildi. Buna göre krom (p<0.001), bakır (p:0.027, p<0.05) ve manganda (p<0.001) bu saatler arasında

anlamli bir duseme trendi hesaplanirken, cinkoda (p:0.692, p>0.05) anlamli bir duseme trendi gosterilmemistir (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Replasman yapilan grupta krom, bakir, cinko ve mangan degerlerinin 0, 24, 48 ve 72. saatler arasindaki degisimi Freidman Testi

	0. saat	24 .saat	48. saat	72. saat	P degeri
Krom	11.73±7.1 (9.56)	9.29±4.67 (8.26)	6.13±4.16 (5.19)	5.75±3.80 (5.16)	<0.001
Bakir	120.73±30.89 (124.65)	105.83±31.15 (101.00)	100.44±32.43 (93.69)	88.63±36.79 (89.12)	0.027
Çinko	213.70±148.8 (182.97)	184.54±132.7 (167.70)	198.16±139.4 (184.77)	189.89±135.5 (190.47)	0.692
Mangan	7.62±5.00 (6.95)	5.41±3.94 (4.86)	5.49±4.29 (4.68)	4.97±4.75 (4.12)	<0.001

Freidman testi, p<0.05 anlamli; 0-24, 0-48, 0-72, 24-48, 24-72, 48-72. Saatler arasindaki degisimler analiz edilmiştir. Krom için 0-48.saatler (p:0.035, p<0.05), 0-72.saatler (p:0.002, p<0.002) ve 48-72. saatler (p:0.022, p<0.05) arasindaki degisim anlamli kabul edilmiştir. Bakir için 0-72.saatler arası (p:0.043, p<0.05); mangan için 0-48.saatler (p:0.014, p<0.05) ve 0-72.saatler (p:0.002, p<0.01) arası degisim anlamli kabul edilmiştir

Replasman yapılmayan grupta da krom, bakir, cinko ve mangan degerlerinin 0, 24, 48 ve 72. saatler arasindaki degisimi Freidman Testi ile degerlendirildi. Buna göre krom (p:0.424, p>0.05), cinko (p:0.266, p>0.05) ve manganda (p:0.356, p>0.05) bu saatler arasında anlamli bir duseme trendi olmazken, bakirda (p:0.041, p<0.05) anlamli bir duseme trendi gosterilmiştir (tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Replasman yapılmayan grupta krom, bakır, çinko ve mangan değerlerinin 0, 24, 48 ve 72. saatler arasındaki değişimi.

	0. saat	24 .saat	48. saat	72. saat	P değeri
Krom	4.08±3.09 (5.82)	3.07±2.85 (4.27)	4.97±6.53 (1.22)	1.71±3.11 (0.52)	0.424
Bakır	116.57±37.9 (132.58)	102.89±36.06 (90.54)	101.09±30.13 (97.65)	96.40±43.5 (81.85)	0.041
Çinko	161.17±133.3 (116.18)	117.33±73.71 (132.90)	119.08±76.55 (159.03)	115.03±90.88 (131.81)	0.266
Mangan	12.21±8.56 (13.34)	9.05±5.16 (10.35)	9.54±5.77 (8.85)	8.78±5.21 (9.28)	0.356

Freidman testi, $p < 0.05$ anlamlı; 0-24, 0-48, 0-72, 24-48, 24-72, 48-72. Saatler arasındaki değişimler analiz edilmiştir. Bakır için 0-72.saatler arası değişim anlamlı kabul edilmiştir ($p:0.042$, $p < 0.05$).

4.2. Kreatinin Klirensi/Kreatinin Değeri Analizleri

Tüm hastalarda 0. saat ve 72. saatte ortalama kreatinin ve kreatinin klirensi değerleri tablo 4.8.'de görülmektedir. 0 ve 72.saatlerde kreatinin ve kreatinin klirensindeki değişim Wilcoxon Signed Ranks Test ile yapıldı; buna göre tüm hastalar baz alındığında 0.saaten 72.saate kreatininde düşüş ($p < 0.001$) ve kreatinin klirensindeki yükselme ($p < 0.001$) anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.8. Hastalarda 0. saat ve 72. saatte kreatinin ve kreatinin klirensi değerleri

	0.saat	72.saat	Z değeri	P değeri
Kreatinin	3.09±1.91 (2.68)	1.25±0.74 (1.14)	-3.883	<0.001
Kreatinin klirensi	32.70±16.0(27.00)	91.40±83.01 (71.50)	-3.883	<0.001

Wilcoxon Signed Ranks Test ile yapıldı; p<0.05 anlamlı

20 hastayı septik (12 hasta %60) ve non-septik (8 hasta, %40) gruplarına ayırdığımız zaman, demografik verilerde anlamlı bir fark olmadığı tablo 4.9'de görülmektedir. 0. Ve 72.saatlerdeki kreatinin ve kreatinin klirensi, septik ve non-septik gruplarında Mann-Whitney Testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir(tablo 4.10).

Tablo 4.9. Septik ve non-septik gruplarında demografik veriler

	Total (n:20)	Nonseptik (n:8)	Septik (n:12)	P değeri
Yaş	63.9±13.97(68)	64.75±14.9(68)	63.33±14.48(68)	0.91
Cinsiyet (kadın)	9 (%45)	6 (%75)	3 (%25)	0.06
Kilo	76.00±10.83(80)	75.00±13.09(80)	76.66±9.61(80)	0.79

Mann-Whitney Testi; p<0.05 anlamlı

Tablo 4.10. 0 ve 72.saatlerdeki kreatinin ve kreatinin klirensinin septik ve non-septik gruplarında karşılaştırılması

	Nonseptik (n:8)	Septik (n:12)	P değeri
0.Saat kreatinin	3.39±2.68(2.38)	2.89±1.29(3.00)	0.73
72.saat kreatinin	103.50±129.22(59.50)	1.18±0.64(1.06)	0.52
0.saat kreatinin klirensi	32.12±18.16(26.50)	33.08±15.40(30.00)	0.85
72.saat kreatinin klirensi	103.50±129.22(59.50)	83.33±33.14(78.50)	0.34

Mann-Whitney Testi; p<0.05 anlamlı

Septik ve non-septik gruplarda 0.saat ve 72.saat arasında, kreatinin ve kreatinin klirensindeki değişimin hesaplanması için, Wilcoxon Signed Ranks Test kullanıldı. Buna göre, her iki grupta da kreatinin değerinde düşme (septik grup p değeri:0.002, p<0.01; non-septik grup p değeri:0.017; p<0.05) ve kreatinin klirensinde yükselme (septik grup p değeri:0.002, p<0.01; non-septik grup p değeri:0.017; p<0.05) anlamlı bulunmuştur (tablo 4.11).

Tablo 4.11. Septik ve non-septik gruplarda 0.saat ve 72.saat arasında, kreatinin ve kreatinin klirensindeki değişim

	0.saat	72.saat	Z değeri	P değeri
Kreatinin (septik)	2.89±1.29(3.00)	1.18±0.64(1.06)	-3.059	0.002
Kreatinin klirensi (septik)	33.08±15.40(30.00)	83.33±33.14(78.50)	-3.059	0.002
Kreatinin (non-septik)	3.39±2.68(2.38)	1.36±0.91(1.20)	-2.383	0.017
Kreatinin klirensi (non-septik)	32.12±18.16(26.50)	103.50±129.2(59.50)	-2.380	0.017

Septik ve non-septik gruplarda 0.saat ve 72.saat arasında, kreatinin ve kreatinin klirensindeki değişimin hesaplanması için, Wilcoxon Signed Ranks Test kullanıldı; p<0.05 anlamlı

4.3. AKG Analizleri (Ph, Be, Hco3)

Tüm hastalarda pH, be (baz eksisi), hco3 (bikarbonat) değerleri 0 ve 72. saatlerde incelendi. 0.saatteki ortalama ph, be ve hco3 değerleri septik ve non-septik grubunda karşılaştırıldığında, septik grupta ph'ın anlamlı olarak daha düşük (ph:7.27±0.11, p değeri:0.004, p<0.01), be'nin anlamlı olarak daha yüksek (be:-8.09±4.34, p değeri:0.006, p<0.01) ve hco3 değerinin anlamlı olarak daha düşük (hco3:17.72±3.39, p değeri:0.006, p<0.01) olduğu bulundu. 72. Saatteki değerler arasında her iki grupta anlamlı bir fark bulunmadı (tablo 4.12). Bu analiz için Mann-Whitney Testi kullanıldı.

Tablo 4.12. Hastalarda (septik/non-septik) 0 ve 72.saatte pH, BE, HCO3 değerler

	Total (n:20)	Nonseptik (n:8)	Septik (n:12)	P değeri
0.saat pH	7.31±0.10 (7.34)	7.38±0.04 (7.40)	7.27±0.11 (7.32)	0.012
72.saat pH	7.38±0.08 (7.41)	7.40±0.07 (7.44)	7.37±0.09 (7.39)	0.42
0.saat BE	-5.86±4.48 (-4.40)	-2.52±1.93 (-3.00)	-8.09±4.34 (-7.50)	0.004
72.saat BE	-1.38±3.01 (-0.95)	-0.38±1.58 (-0.25)	-2.04±3.59 (-1.20)	0.42
0.saat HCO3	19.41±3.46 (20.65)	21.95±1.48 (21.60)	17.72±3.39 (18.00)	0.010
72.saat HCO3	23.19±2.51 (23.45)	23.97±1.37 (24.20)	22.66±2.99 (23.30)	0.42

Mann-Whitney Testi; p<0.05 anlamlı

Tüm hastalarda ve hastalar septik ve non-septik gruplarına ayrıldığı zaman her iki grupta, 0 ve 72. saatler arasındaki değişim incelendiğinde, septik grupta üç parametrede de değişimin anlamlı olduğu gösterildi (Ph daki yükselme için p değeri:0.004, $p<0.01$; be deki düşüş için p değeri:0.006, $p<0.01$; hco3 deki yükselme için p değeri:0.006, $p<0.01$). Non-septik grupta, ph ve be deki değişikliklerin anlamsız, hco3 deki yükselmenin anlamlı olduğu gösterildi ($p:0.05$, $p=0.05$). tüm hastalar baz alındığında ise üç parametredeki değişimin de anlamlı olduğu görüldü (Ph daki yükselme için p değeri:0.002, $p<0.01$; be deki düşüş için p değeri <0.001 ; hco3 deki yükselme için p değeri: $p<0.001$). Bu hesaplamalar için Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanıldı (tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastalarda 0 ve 72. Saat arasındaki ph, be ve hco3'deki değişimler

	0.saat	72.saat	Z değeri	P değeri
Ph(tüm hastalar)	7.31±0.10(7.34)	7.38±0.08(7.41)	-3.102	0.002
Ph(septik)	7.27±0.11(7.32)	7.37±0.09(7.39)	-2.848	0.004
Ph(non-septik)	7.38±0.04(7.40)	7.40±0.07(7.44)	-0.985	0.325
Be(tüm hastalar)	-5.86±4.48(-4.40)	-1.38±3.01(-0.95)	-3.230	0.001
Be(septik)	-8.09±4.34(-7.50)	-2.04±3.59(-1.20)	-2.747	0.006
Be(non-septik)	-2.52±1.93(-3.00)	-0.38±1.58(-0.25)	-1.612	0.107
Hco3(tüm hastalar)	19.41±3.46(20.65)	23.19±2.51(23.45)	-3.361	0.001
Hco3(septik)	17.72±3.39(18.00)	22.66±2.99(23.30)	-2.746	0.006
Hco3(non-septik)	21.95±1.48(21.60)	23.97±1.37(24.20)	-1.960	0.050

Wilcoxon Signed Ranks Testi; $p<0.05$ anlamlı

4.4. APACHE 2 ve SOFA Skorları

Tüm hastalarda APACHE 2 skorunun 0. ve 72. saatler arasındaki değişimi Wilcoxon Signed Ranks Testi ile karşılaştırıldığında, bütün hastalarda APACHE 2 skorunda 0.saatten 72. saate anlamlı bir düşme olduğu gösterilmiştir (p:0.009, p<0.01). Tüm hastalarda 0.ıncı saatten 72.saate ortalama SOFA skorunda anlamlı bir düşüş saptanmadı (p:0.405, p>0.05). Hastalar replasman alan ve almayan gruplar olarak incelendiğinde ise; replasman alan grupta, 0-72 saatler arasında APACHE 2 skorunda anlamlı bir düşüşün olduğu bulundu (p:0.025, p<0.05), SOFA skorunda anlamlı düşüş bulunmadı (p:0.719, p>0.05). Replasman almayan grupta ise; 0-72 saatler arasında APACHE 2 ve SOFA skoru değişiminde, anlamlı bir düşüş saptanmadı (sırasıyla p: 0.207, p>0.05; p:0.596, p>0.05) (tablo 4.14).

Tablo 4.14 Tüm hastalarda, replasman alan ve almayan gruplarda APACHE 2 skorunun 0. ve 72. saatler arasındaki değişimi

	0.saat	72.saat	Z değeri	P değeri
APACHE 2				
(tüm hastalar)	21.40±6.30(22.00)	17.15±5.85(17.00)	-2.614	0.009
SOFA				
(tüm hastalar)	10.70±3.98(12.00)	9.90±5.31(12.00)	-0.832	0.405
APACHE 2				
(replasman alan)	22.46±6.18(22.00)	18.26±6.30(18.00)	-2.226	0.026
SOFA				
(replasman alan)	12.13±2.94(12.00)	11.66±4.27(12.00)	-0.671	0.502
APACHE 2				
(replasman almayan)	18.20±6.14(19.00)	13.80±2.16(15.00)	-1.483	0.138
SOFA				
(replasman almayan)	6.40±3.78(6.00)	4.60±4.82(3.00)	-0.730	0.465

Wilcoxon Signed Ranks Testi; p<0.05 anlamlı

Hastalarda APACHE 2 ve SOFA skorunun 0. ve 72. saatlerdeki ortalama değeri Mann-Whitney Testi ile septik ve non-septik olmak üzere iki hasta grubunda da karşılaştırıldı. SOFA skorunun 0.saat ve 72.saatteki değerleri her iki grupta karşılaştırıldığında, anlamlı farkın olmadığı görüldü (sırasıyla p:0.098, p:0.238; p>0.05). APACHE 2 skorunda her iki grupta 72. saatler arasında anlamlı farkın olmadığı (p:0.115, p>0.05) , 0. Saatler karşılaştırıldığında ise septik grupta skorun anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p:0.004, p<0.01) (tablo 4.15).

Septik ve non-septik gruplarda, 0. saatten 72 saate her iki skordaki değişiklik, Wilcoxon Signed Ranks Testi ile analiz edildiğinde ise, non-septik grubunda her iki skorda da anlamlı bir düşüş saptanmadı (p:0.207, p:596; p>0.05). Septik grupta bu skorlar incelendiğinde, SOFA skorunda anlamlı düşüşün olmadığı (0:719, p>0.05), APACHE 2 skorundaki düşüşün anlamlı olduğu bulundu (p:0.025, p<0.05).(tablo 4.16).

Tablo 4.15. Hastalarda APACHE 2 ve SOFA skorunun 0. ve 72. saatlerdeki ortalama değeri

	Total (n:20)	Nonseptik (n:8)	Septik (n:12)	P değeri
APACHE2 0.saat	21.40±6.30(22.00)	16.87±6.57(17.00)	24.41±4.03(23.50)	0.004
APACHE2 72.saat	17.15±5.85(17.00)	14.25±4.39(13.50)	19.09±6.05(17.00)	0.115
SOFA 0.saat	10.70±3.98(12.00)	8.50±4.50(8.00)	12.16±2.94(12.00)	0.098
SOFA 72.saat	9.90±5.31(12.00)	7.87±6.22(5.00)	11.25±4.37(12.00)	0.238

Mann-Whitney Testi; p<0.05 anlamlı

Tablo 4.16. Septik ve non-septik gruplarda, 0. saatten 72 saate APACHE2 ve SOFA skorlarındaki değişiklik

	0.saat	72.saat	Z değeri	P değeri
APACHE2 (septik)	24.41±4.03(23.50)	19.09±6.05(17.00)	-2.245	0.025
APACHE2 (non-septik)	16.87±6.57(17.00)	14.25±4.39(13.50)	-1.261	0.207
SOFA (septik)	12.16±2.94(12.00)	11.25±4.37(12.00)	-0.359	0.719
SOFA (non-septik)	8.50±4.50(8.00)	7.87±6.22(5.00)	-0.530	0.595

Wilcoxon Signed Ranks Testi; p<0.05 anlamlı

4.5. Morbidite ve Mortalite

Hastalarda, yoğun bakımda ve toplam hastanede kalış süresi; 28,60 ve 90.günlerdeki mortalite incelendi. Tüm hastalarda ortalama yoğun bakımda kalış süresi 46.35±33.06 gün , toplam hastanede kalış süresi 63.45±41.04 gün olarak bulundu. 28.gündeki mortalite 8 hastada (%40), 60 ve 90. gündeki mortalite de 13 hastada (%65) mevcut olarak bulundu. Replasman alan ve almayan gruplarda, septik ve non-septik gruplarda ayrı ayrı morbidite ve mortalite kriterleri karşılaştırıldığında; yoğun bakım ve hastanede kalış süresi için Mann Whitney Testi; 28,60 ve 90.gündeki mortaliteler için Fisher's Exact Testi kullanıldı (Tablo 4.17, 4.18). Yoğun bakım ve hastanede toplam kalış süresinde; 28, 60 ve 90.günlerdeki mortalitede her iki grupta da anlamlı bir fark görülmedi.

Tablo 4.17. Replasman alan ve almayan grupta yoğun bakım ve hastanede toplam kalış süresi; 28, 60 ve 90.günlerdeki mortalitenin karşılaştırılması

	Total (n:20)	Replasman almayan (n:5)	Replasman alan (n:15)	P değeri
Yoğun bakım süresi	46.35±33.06 (43.50)	58.40±33.49 (57.00)	42.33±33.07 (30.00)	0.349
Hastanede kalış süresi	63.45±41.04 (54.50)	78.80±46.81 (72.00)	58.33±39.34 (46.00)	0.349
28.gündeki mortalite	8 (%40)	1 (%20)	7 (%46.7)	0.603
60.gündeki mortalite	13 (%65)	2 (%40)	11 (%73.3)	0.290
90.gündeki mortalite	13 (%65)	2 (%40)	11 (%73.3)	0.290

28,60 ve 90.gün mortaliteleri için Fisher's Exact Testi; p<0.05 anlamlı.
Yoğun bakım ve toplam hastanede kalış süresi için Mann Whitney Testi; P<0.05 anlamlı

Tablo 4.18. Septik ve non-septik grupta yoğun bakım ve hastanede toplam kalış süresi; 28, 60 ve 90.günlerdeki mortalitenin karşılaştırılması

	Total (n:20)	Nonseptik (n:8)	Septik (n:12)	P değeri
Yoğun bakım süresi	46.35±33.06 (43.50)	50.37±37.64 (43.50)	43.66±31.09 (43.50)	0.571
Hastanede kalış süresi	63.45±41.04 (54.50)	70.37±44.39 (59.00)	58.83±39.97 (54.50)	0.624
28.gündeki mortalite	8 (%40)	3 (%37.5)	5 (%41.7)	1.000
60.gündeki mortalite	13 (%65)	5 (%62.5)	8 (%66.7)	1.000
90.gündeki mortalite	13 (%65)	5 (%62.5)	8 (%66.7)	1.000

28,60 ve 90.gün mortaliteleri için Fisher's Exact Testi; p<0.05 anlamlı.
Yoğun bakım ve toplam hastanede kalış süresi için Mann Whitney Testi; P<0.05 anlamlı

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, 20 hastaya 72 saat boyunca hemodiyafiltrasyon yöntemi kullanılarak, 30 ml/kg/saat ultrafiltrasyon akım hızı ile yüksek volümlü hemofiltrasyon yapıldı. Hastaların 0, 24, 48 ve 72. saatlerde kandaki krom, bakır, çinko ve mangan düzeyi bakıldı.

Krom düzeylerini inceleyecek olursak, tüm hastaların 0. Saatteki ortalama krom düzeyi 9.82 ± 7.37 mcg/lt, 72. Saatte ortalama krom düzeyi ise 4.74 ± 3.99 mcg/lt olarak ölçüldü. Sağlıklı bir erişkinde kandaki normal krom değeri 0.7-28 mcg/lt dir. Bizim 0 ve 72.saatlerde ölçtüğümüz değerler normal aralıktadır. Nutrisyon alan ve almayan gruplardaki ortalama krom miktarı her dört saatte de karşılaştırıldığında ise, 0, 24 ve 72. Saatlerde nutrisyon alan grupta anlamlı olarak kromun daha fazla ölçüldüğü görüldü. Nutrisyon alan grupta 0. Saatteki ortalama değer 11.73 ± 7.91 mcg/lt iken, almayan grupta 4.08 ± 3.09 mcg/lt; 72.saatte nutrisyon alan gruptaki ortalama krom değeri 5.75 ± 3.80 mcg/lt, almayan grupta 1.71 ± 3.11 mcg/lt olarak ölçüldü. Görüldüğü gibi bu değerler de normal aralıktadır. Nutrisyon almayan grupta HDF sonu ortalama krom değeri en düşük olup, alt sınıra yakındır.

Nutrisyon alan gruba günde $0.01 \text{ mg} = 10 \text{ mcg}$ krom replase edilmiştir. Literatür bilgisine göre, yoğun bakım hastasına günlük verilmesi gereken krom miktarı 10-15 mcg dir. Sürekli renal replasman tedavisi yapılan hastalarda bu doz 2-3 katına çıkabilir. Görülmektedir ki, yoğun bakımda replase ettiğimiz krom miktarı yeterli olmuştur. Replase edilmeyen hastalarda ise replase edilmesi önerilir ki; nutrisyon almayan grupta 72.saat krom değeri alt sınıra çok yakındır.

Tüm hastalar incelendiğinde 0 ve 72. Saatler arasında krom değerinde anlamlı bir düşme trendi vardır. Bu düşme trendi nutrisyon alan hastalarda da anlamlı bulunmuştur. Buna göre anlamlı miktarda kromun ultrafiltrata geçtiği düşünülebilir. Story ve ark (1999) nın yaptığı bir çalışmada sürekli venövenöz hemofiltrasyon yapılan hastalarda da kromun ultrafiltrata geçtiği bulunmuştur. 2007 de Churchwell ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, SVVHDF yapılan hastalarda, günlük verilen krom miktarının %42 sinin ultrafiltrata geçtiği gösterilmiştir. Literatürde kritik yoğun bakım hastaları ve septisteki hastalarda krom eksikliğinin bulunduğu dair

kanıtlanmış bir veri yoktur. Krom ihtiyacının kritik yoğun bakım hastalarında artabileceği düşünülmektedir.

Bakır düzeylerini inceleyecek olursak, tüm hastalardaki ortalama bakır değeri 0, 24, 48, 72. saatlerde çok düşük bulunmuştur (kanda normal bakır miktarı: 600-1400 mcg/lt). 0. Saatteki ortalama bakır değeri 119.69 ± 31.77 iken, 72. saatte 90.57 ± 37.58 olarak ölçülmüştür. Nutrisyon alan ve almayan hastalar arasında anlamlı fark yoktur. Buradan çıkaracağımız sonuç, hastalara günlük yaptığımız 0.76 mg bakır replasmanının yeterli olmadığı yönünde olabilir. Yoğun bakım hastalarında günlük bakır replasmanı en az 0.48-1.27 mg olarak önerilmektedir. Sürekli renal replasman tedavisi alan hastalarda ise bakır replasmanını günlük 5 mg olarak öneren kaynaklar vardır. En düşük bakır miktarının ölçüldüğü hastaların yarısı nutrisyon yapılmayan, diğer kısmı da HDF başlanmasından önce uzun hospitalizasyon süresi olan hastalardır.

Nutrisyon alan ve almayan hastalarda, 0 ve 72. saatler arası anlamlı bir düşme trendi vardır. Bakırın ultrafiltrata geçerek eliminasyona uğradığı düşünülmektedir. Berger ve ark. (2004) nın yaptığı bir çalışmada, sürekli renal replasman tedavisi yapılan hastalarda, 24. saatin sonunda, replase edilen günlük bakır miktarının %30 unun ultrafiltrata geçtiği bulunmuştur. Story ve ark. (1999) nın çalışmasında da ultrafiltratta anlamlı düzeyde bakır gösterilmiştir.

Hospitalizasyon ve parenteral beslenme süresi arttığı zaman, yoğun bakım hastalarında, çinko ve selenyum eksikliği olabileceği düşünülmektedir. 1999 yılında Story ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada, sağlıklı gönüllüler ile, yoğun bakımda sürekli renal replasman tedavisi alan kritik hastalar karşılaştırılmış; buna göre yoğun bakım hastalarında, sağlıklı gönüllülere göre kanda daha düşük miktarda çinko ve selenyum bulunmuş. Berger ve ark. (2004) yapmış olduğu çalışmada da, SRRT alan hastalarda, kanda çinko ve selenyum miktarı düşük ölçülmüş. Ultrafiltrata selenyumun geçtiği görülürken, hastalardaki güçlü inflamatuvar yanıtın da kandaki düşük seviye ile ilişkili olduğu düşünülmüş (Mikronutrentlerin kandan diğer dokulara geçtiği yönünde hipotez mevcut). Bu çalışmada 24 saatteki selenyum kaybının, günlük verilen selenyum replasmanının 2.5 katı kadar olduğu gösterilmiştir (günlük 32 mcg selenyum verilmiş).

Çinko düzeylerini, yaptığımız bu çalışmada inceleyecek olursak; tüm hastalarda 0. saatteki ortalama çinko değeri 200.57 ± 143.66 mcg/lt, 72. saatteki ortalama çinko değeri ise 170.19 ± 127.47 olarak ölçüldü. Nutrisyon alan ve almayan grup arasında da anlamlı fark bulunmadı. Çinkonun kandaki normal değeri 500-1200 mcg/lt dir. Görülmektedir ki tüm hastalardaki ortalama değerler düşüktür. En düşük çinko miktarına sahip olan hastaları incelediğimizde, bu hastaların HDF başlanmasından önce yoğun bakım veya hastanede uzun hospitalizasyon süresi vardır. 0. Saatte en düşük çinko miktarına sahip hastaya yoğun bakım kabulünün 2. Günü HDF başlanmıştı. Bu hastada anostomoz kaçağı, intraabdominal sepsis, kısa barsak sendromu tanıları mevcut olup yoğun bakım öncesi uzun hospitalizasyon süresi ve dış merkez yoğun bakımda takip öyküsü vardır. Bu süre içinde eser element replasmanı yapıp yapılmadığı bilinmemektedir. Çinko miktarının normal veya normale yakın olduğu hastalar ise HDF öncesi hospitalizasyon süresinin az olduğu veya olmadığı, yoğun bakıma kabulünde ilk 2-3 günde HDF başlanan hastalar olarak değerlendirildi. Churchwell ve ark. (2007) nın yaptığı çalışmada da, SRRT alan hastalarda, uzun hospitalizasyon ve yoğun bakım takip süresi varlığında, bakır, selenyum ve çinko düzeyinin daha düşük bulunduğu gösterilmiştir.

Nutrisyon alan grupta günlük verilen çinko replasmanı 3.27 mg kadardır. Yoğun bakım hastası için önerilen çinko replasmanı, kaynaklara göre 3.2-10 mg olmalıdır ve kritik hastaya göre bu doz gereksinimi artabilir. SRRT alan hastalarda bu dozun 50 mg a kadar çıkılabileceği bildirilmiştir. Buradan çıkarılacak sonuç, verilen çinko replasmanını yeterli olmadığı yönünde olabilir. Klein ve ark. (2002) nın yapmış olduğu bir çalışmada, SRRT alan travma hastalarında, çinko kaybının az olduğu bulunmuş, günlük verilen 3 mg çinko replasmanının hastalar için yeterli olduğu düşünülmüş. Bu çalışmada, kronik hastalığı olan, ağır enfeksiyöz tablosu olan hastalar çalışma dışı bırakılmış. Buradaki fark bu hastalardaki kritik hastalığın ağırlık derecesinin az olması olabilir. Yaptığımız çalışmada ise, hastaların yaş ortalaması 63.9 ± 13.97 olup kronik hastalık eşlik etmektedir, 12 tanesinde ağır sepsis tablosu mevcuttur.

Tüm hastalarda, nutrisyon alan ve almayan hasta gruplarında, 0. Saatten, 72. Saate değişim ve düşüş korelasyonu anlamsız bulunmuştur. Buradan çıkarılacak sonuç ultrafiltrata anlamlı düzeyde çinkonun geçmediği yönünde olabilir. Chuchwell

ve ark. (2007) nın yapmış olduğu çalışmada günlük verilen çinko replasman değerinin %1.4 ünün HDF ile uzaklaştırıldığı bulunmuştur. Bu çalışmada yine kromun %42 sinin kayba uğradığı belirtilmiştii. Story ve ark. (1999) yılındaki çalışmasında, ultrafiltrata anlamlı miktarda çinko bulunamamış, krom ve bakır miktarı anlamlı bulunmuştur.

Kritik yoğun bakım hastalarda sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) hemodinamik bozukluğu artırmadan yeterli diyaliz yapılabilmesine, metabolik, sıvı ve elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesine olanak sağlamaktadır. Bu hastalarda kreatinin değerlerinin düşmesi beklenmektedir. Çalışmamızdaki sürekli renal replasman tedavisi yapılan hastalar incelendiği zaman; tüm hastalar baz alındığında 0. saatten (3.09 ± 1.91) 72. Saate (1.25 ± 0.74) kreatinin değerinde anlamlı düşme ve kreatinin klirensinde anlamlı yükselme görölmüştür. Nutrisyon alan grupta da böbrek fonksiyonlarında anlamlı düzelme görölürken, nutrisyon almayan grupta, istatistiksel olarak anlamlı değer bulunamamıştır. Bu durum, nutrisyon almayan gruptaki hasta sayısının az (5 hasta) olması ile açıklanabilir. Kreatinin değerindeki azalma ve kreatinin klirensindeki artış, hastanın septik olup olmaması ile de değişmemektedir. Başlama endikasyonu ne olursa olsun sürekli renal replasman tedavilerinin böbrek fonksiyonlarında iyileştirici etkisinin olduğu düşünülebilir.

Hastalarda metabolik asidozdaki düzelme incelendiğinde, tüm hastalarda renal replasman tedavisinin metabolik asidozdaki yararlı etkisi görölmektedir. Hastalarda 0. saatteki ortalama pH: 7.31 ± 0.10 iken, 72.saat sonunda pH: 7.38 ± 0.08 olarak ölçölmüş ve anlamlı düşüş olduğu görölmüştür. BE (0.saat : -5.86 ± 4.48 , 72.saat: -1.38 ± 3.01) ve HCO₃ (0.saat: 19.41 ± 3.46 , 72.saat: 23.19 ± 2.51) daki değişimler de anlamlı bulunmuştur. Septik hastalarda, non-septik olan hastalara göre 0. saatte metabolik asidozun daha derin olduğu görölmüş ve bu hastaların SRRT' nden yarar sağladığı gösterilmiştir (0.saat ph: 7.27 ± 0.11 , 72.saat ph: 7.37 ± 0.09 ; 0.saat be: -8.09 ± 4.34 , 72.saat be: -2 ± 3.59 ; 0.saat hco₃: 17.72 ± 3.39 , 72.saat hco₃: 22.66 ± 2.99). Sürekli renal replasman tedavisi endikasyonlarından biri de ağır asidozdozdur. Bu çalışmada görölmektedir ki, hastalara nutrisyon verilip verilmemesi veya septik olup olmamasından bağımsız olarak, her hastada AKG parametrelerinde düzelme mevcut olup, metabolik asidozdaki hastaların asidozunda anlamlı derecede gerileme gösterilmiştir. Sürekli renal replasman tedavisi yapılan hastalarda metabolik asidoz

hızla düzelmektedir. Sepsis, ABY, ARDS, kardiyojenik şok tanıları ile izlenen ve tüm hastalar içinde 0. saatte AKG' nda en düşük pH'a sahip olan hastada (pH:7.07), 24 saat sonunda pH değeri 7.34'e yükselmiştir. Aynı şekilde sepsis tanısı ile izlenen başka bir hastada, 0.saat be:-16 iken , 24. saatte 1.4'e yükselmiştir.

Sürekli renal replasman tedavilerinin böbrek fonksiyonlarına iyileştirici etkisi, metabolik asidozu, sıvı ve elektrolit dengesini düzenleyici etkisi mevcut olup, hangi dozda (ultrafiltrasyon akım hızı) yapılması gerektiği halen tartışma konusudur. Hastanın septik veya non-septik oluşuna göre ultrafiltrasyon akım hızının ayarlanması gerektiği düşünülmektedir. ATN (2008) çalışmasında SRRT yapılan 1.124 ABY hastasında, 20 ml/kg/saat ve 35 ml/kg/saat ultrafiltrasyon akım hızları karşılaştırılmış; RENAL (2009) çalışmasında ise 1.500 ABY hastasında 25 ml/kg/saat ve 40 ml/kg/saat hızları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda görülen, her iki dozda da renal iyileşmede anlamlı bir fark olmadığıdır. Endikasyon non-septik ABY de metabolik, sıvı ve elektrolit dengesizliğini düzeltmek ise, ortalama 25 ml/kg/saat ultrafiltrasyon akım hızının yeterli olduğu görüşü literatürde mevcuttur.

Septik ABY hastasında ise, yapılan çalışmalarda 35 ml/kg/saat dozun yeterli olduğu görüşü hakimdir. Bu konuda yapılan çalışmalarda çeşitli ultrafiltrasyon akım hızlarının mortaliteye, hemodinamik parametrelere etkisi karşılaştırılmıştır. Ronco ve ark. (2000) nın yaptığı bir çalışmada, 20 ml, 35 ml ve 45 ml/kg/saat ultrafiltrasyon akım hızlarında, tedavi bitiminden 15 gün sonraki sağkalımlar karşılaştırılmış; sırasıyla %41, %57 ve %58 bulunmuş. Bu hastalar içindeki septik alt grupta olanların yüksek dozlardan daha fazla fayda gördüğü belirtilmiş. Bu çalışmaya göre önerilen, ultrafiltrasyon dozunun septik ve septik olmayan hastalarda 35 ml/kg/saat olması gerektiğidir.

Boussekey ve ark. (2008) de, septik şoktaki ABY hastalarında 65 ml/kg/saat ve 35 ml/kg/saat dozları karşılaştırmış; 28. gündeki mortalitede anlamlı bir fark bulunamamış, 65 ml grubunda ise noradrenalin ihtiyacında düşüş olduğu görülmüş. Sancez ve ark. (2010) , septik şoktaki ABY hastalarında 55 ml ve 35 ml/kg/saat ultrafiltrasyon akım hızlarını; Zhang ve ark. (2012) da ağır sepsis mevcut ABY hastalarında 85 ml ve 50 ml/kg/saat akım hızlarını karşılaştırmışlar. Yine her iki grupta da 28.gündeki mortalitede anlamlı bir fark olmadığı görülmüş.

Joannes-Boyau ve ark. (2013) , septik şoktaki ABY hastalarında 70 ml/kg/saat ve 35 ml/kg/saat ultrafiltrasyon akım hızlarının 28. gündeki mortaliteye etkisini karşılaştırılmış; her iki grupta da mortalitede anlamlı fark saptanmamakla birlikte, noradrenalin dozunda da anlamlı fark olmadığı belirtilmiş (IVOIRE çalışması).

Yüksek volümlü hemofiltrasyon kavramı da literatürde tartışma konusu olup, yüksek volümde ultrafiltrasyon akım hızının ne olması gerektiğine ilişkin çeşitli görüşler vardır. Kellum ve ark. (2002) yüksek volümlü hemofiltrasyon kavramını 35 ml/kg/saat olarak tanımlamışlardır (ADQI). Honore ve ark.(2012) ise 50-70 ml/kg/saat ultrafiltrasyon akım hızını yüksek volümlü hemofiltasyon olarak değerlendirmişlerdir. Literatürde, bu dozlardan herhangi birini yüksek volüm olarak kabul eden çalışmalar mevcuttur. Daha önce bahsedilen Boussekey (2008), Sancez (2010) , Zhang (2012) ve Joannes-Boyau (2013) çalışmalarında yüksek volüm 50 ml/kg/saat kabul edilmekle birlikte; ATN (2008) ve RENAL(2009) çalışmalarında 35 ml/kg/saat dozu yüksek volüm olarak kabul edilmiştir.

Zhang ve ark. (2012) ile Joannes-Boyau ve ark. (2013, IVOIRE çalışması) nın çalışmaları karşılaştırıldığı zaman; Zhang ve ark.'nın çalışmasında mortalite oranının , hastalarda daha az oranda septik şok görülmesine karşın daha yüksek olduğu görülmektedir. Zhang ve ark.'nın çalışmasında daha yüksek ultrafiltrasyon akım hızları (50 ve 85 ml/kg/saat) kullanılmasının kandaki antimikrobiyal maddelerin ve mikronutrentlerin klirensini arttırdığı ve bu durumun da mortalite üzerine etkisi olduğu düşünülmüştür.

Bu bilgiler ışığında; yaptığımız çalışmada renal replasman tedavisi için , ultrafiltrasyon akım hızı 35 ml/kg/saat olarak kabul edilip, yüksek volumlü hemofiltrasyon tanımı içinde kabul edilmektedir.

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II skorlaması yoğun bakım ünitelerinde mortalite hızının belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan sistemlerden biridir. Tüm hastalarda 0. saatte ve 72. saatte APACHE 2 skorları incelendiğinde, septik hastalarda, 0. Saatte APACHE 2 skorunun daha yüksek olduğu görülmektedir. Tüm hastalarda ve septik hasta grubunda APACHE 2 skorlarında 0. saatten 72. saate olan anlamlı düşme mevcuttur. Bu durumda sürekli renal replasman tedavisinin APACHE 2 skoru üzerine olumlu etkisinin olduğu söylenebilir. Bu skorun parametreleri arasında, hemodinamik

parametreler, AKG ile ilgili parametreler, elektrolit düzeyleri, solunumsal parametreler gibi ölçütler vardır. Sürekli renal replasman tedavisinin bu parametreler üzerine olumlu etkisi bilinmektedir; dolayısıyla APACHE 2 skorunda düşüş olasıdır. Tedavi etkinliği değerlendirildiğinde , SRRT tedavisinin bu hastalarda etkinliği görülmüştür.

Hastalarda Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) skorunda ise anlamlı bir düşüş yoktur. Septik ve non-septik grupları ayrı ayrı ele alındığında ise yine anlamlı düşüş gösterilememiştir. SOFA skoru, sepsisteki hastalarda organ disfonksiyonunu belirlemek için kullanılır, skorun yüksek olması mortalite oranının da yüksek olabileceği anlamına gelebilir. Azalması organ disfonksiyonunda gerileme olduğunu gösterir. Hastalarda, SRRT'nin 72.saatinde SOFA skorunda önemli derecede gerileme olmaması, organ disfonksiyonlarının düzelmediği anlamına gelebilir. Renal replasman tedavilerinin böbrek fonksiyonları üzerinde olumlu etkisi vardır. Bu skorlamada böbrek parametrelerinin çoğunlukla gerilemiş olduğu görülmektedir.

20 hasta içinde, 0.saatte APACHE 2 ve SOFA skorlarının en düşük olduğu hastalar incelendiğinde, bu hastalarda 28. günde mortalitenin olmadığı ve sepsis tanısının bulunmadığı görülmüştür. Yine aynı şekilde, 0.saatte en yüksek APACHE 2 ve SOFA skorları bulunan hastalarda da, 28.günde mortalitenin olduğu ve sepsis tanısının eşlik ettiği gösterilmiştir. Septik/non-septik veya nutrisyon alan/almayan grupları karşılaştırıldığı zaman, 28, 60 ve 90. günlerdeki mortalitede anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buradan çıkaracağımız sonuç ile, eser element replamanı yapılmasının mortaliteye etkisinin olmadığını düşünebiliriz.

6. SONUÇLAR

Sürekli renal replasman tedavisi yapılan hastalarda (Hemodiyafiltrasyon yöntemi ile 30 ml/kg/saat ultrafiltrasyon akım hızında yüksek volümlü hemofiltrasyon) , 0, 24, 48 ve 72. saatlerde kanda krom, bakır, çinko ve mangan düzeyleri ölçüldüğünde; 0. saatten 72. saate krom, bakır ve mangan düzeylerinin azaldığı, çinko düzeyinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı görüldü.

Eser element replasmanı yapılsın veya yapılmassın bütün hastalarda, ortalama bakır, çinko ve mangan düzeylerinin 0, 24, 48 ve 72. saatlerde normal aralığa göre düşük olduğu, krom düzeyinin normal olduğu bulundu. Eser element replasmanı yapılan grupta, yapılmayan gruba göre krom değeri, 0, 24 ve 72. saatlerde daha yüksek bulundu.

Eser element replasmanı yapılan hastalara verilen günlük krom miktarının hastaların ihtiyacını karşıladığı; verilen bakır, çinko ve mangan miktarının ise yetersiz olduğu, hastaların günlük ihtiyacını karşılamadığı düşünöldü.

Sürekli renal replasman tedavisinin tüm hastalarda böbrek fonksiyon testlerinde anlamlı düzelme sağladığı görüldü.

Septik hastalarda metabolik asidozun daha derin olduğu görüldü. Sürekli renal replasman tedavisinin tüm hastalarda arteriyel kan gazı parametrelerinde (pH, Be, Hco₃) anlamlı düzelme sağlayarak metabolik asidozu geriletği görüldü.

Septik hastalarda, hemodiyafiltrasyon başlangıcı olan 0. saatte APACHE 2 skorunun daha yüksek olduğu hesaplandı. Tüm hastalarda ve septik hasta grubunda hemodiyafiltrasyon sonu olan 72. Saatte, başlangıca göre APACHE 2 skorunda düşme görüldü.

Hemodiyafiltrasyon başlangıcında ve sonunda, hastalarda SOFA skorunda anlamlı bir değişiklik veya düşme görülmedi.

Eser element replasmanı yapılan ve yapılmayan gruplarda, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi; 28,60 ve 90. günlerdeki mortalite karşılaştırıldığında anlamlı farkın olmadığı görüldü. Septik ve non-septik hastalarda da bu parametreler karşılaştırıldığında, anlamlı fark bulunmadı.

ÖZET

Yüksek volümlü hemofiltrasyon yapılan olgularda (septik-nonseptik) eser element düzeylerinin saptanması

Renal replasman tedavileri, sepsisin eşlik ettiği veya etmediği akut böbrek yetmezlikli hemodinamik anstabil hastalarda, metabolik düzensizliği ve sıvı dengesizliğini gidermek için sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Yüksek volümlü hemofiltrasyonun, sepsisteki hastalarda vücuttaki inflamatuvar mediatörleri kandan uzaklaştırarak sistemik inflamatuvar yanıtı azalttığı ve mortaliteye olumlu katkı sağladığı düşünülmektedir. İnflamatuvar sitokinler kandan uzaklaştırılırken, antibiyotikler, vitaminler ve eser elementleri de uzaklaştırdığı öngörülmektedir. Eser elementler vücutta antioksidan tepkimelerde önemli rol oynayıp, kritik yoğun bakım hastalarında eser elementlere ihtiyacın arttığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada yüksek volümlü hemofiltrasyon yapılan hastalarda kandaki eser element düzeyinin saptanması amaçlandı. Böbrek fonksiyon testlerindeki değişim, metabolik asidozda, APACHE 2 ve SOFA skorlarındaki olası gerileme, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi, 28, 60 ve 90. gündeki mortalite oranları da incelendi.

Prospektif ve çok merkezli olarak yapılan bu çalışmada, septik ve nonseptik hastaların oluşturduğu 20 kritik yoğun bakım hastasına, 72 saat boyunca hemodiyafiltrasyon (HDF) yöntemiyle yüksek volümlü hemofiltrasyon yapıldı. 15 hastaya eser element replasmanı yapıldı, 5 hastaya ise yapılmadı. Bu hastalarda HDF'nin 0, 24, 48 ve 72. saatlerinde kandaki krom, bakır, çinko ve mangan düzeyi ölçüldü. 0 ve 72. saatlerde böbrek fonksiyon testleri ve AKG çalışıldı, APACHE2 ve SOFA skorları hesaplandı. Yoğun bakımda ve toplam hastanede kalış süresi, 28, 60 ve 90. günlerdeki mortalite kaydedildi.

Eser element düzeyleri ölçüldüğünde; 0. saatten 72. saate krom, bakır ve mangan düzeylerinin azaldığı, çinko düzeyinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı görüldü. Eser element replasmanı yapılsın veya yapılmamasın bütün hastalarda, ortalama bakır, çinko ve mangan düzeylerinin normal aralığa göre düşük olduğu, krom düzeyinin normal olduğu bulundu. Eser element replasmanı yapılan grupta, yapılmayan gruba göre krom değeri daha yüksek bulundu. HDF yapılan hastalarda böbrek fonksiyon testlerinde düşme, metabolik asidozda düzelme, APACHE 2 skorunda gerileme olduğu bulundu. SOFA skorunda gerileme görülmedi. Hastalar eser element replasmanı alan ve almayan olmak üzere iki gruba ayrıldığında, yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerinde, 28, 60 ve 90. günlerdeki mortalitede anlamlı fark bulunmadı. Hastalar septik ve nonseptik olarak ayrıldığında da bu parametrelerde anlamlı farkın olmadığı görüldü.

Sonuç olarak, yüksek volümlü hemofiltrasyon yapılan hastalarda kanda eser element düzeylerinin düştüğü görülmüştür. Böbrek fonksiyon testlerinde ve metabolik asidozda düzelme, APACHE 2 skorunda gerileme olduğu bulunmuştur. Eser element replasmanı yapıp yapılmamasının mortaliteye etkisi gösterilememiştir.

Anahtar kelimeler: akut böbrek yetmezliği, eser elementler, sepsis, sürekli renal replasman tedavisi, yüksek volümlü hemofiltrasyon

KAYNAKLAR

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–1554.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303–1310
3. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, et al. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care* 2005;20:46-58.
4. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006;26:245-53.
5. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813–8.
6. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:364–77.
7. Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med* 2012;367:2505–14.
8. 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.

9. Bagshaw SM, George C, Bellomo R (2008) Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 12(2):R47
10. Joannidis M. Continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure. *Semin Dial* 2009;22:160–4.
11. Briglia A, Paganini EP. Acute renal failure in the intensive care unit:therapy overview, patient risk stratification, complications of renal replacement, and special circumstances. *Clin Chest Med* 1999; 20:347–66.
12. Schetz MRC. Classical and alternative indications for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 1998; 53 (Suppl 66): S129–32.
13. Bellomo R, Mansfield D, Rumble S, Shapiro J, Parkin G, Boyce N.A comparison of conventional dialytic therapy and acute continuous hemodiafiltration in the management of acute renal failure in the critically ill. *Ren Fail* 1993; 15: 595–602.
14. Ronco C, Bellomo R, eds. *Critical care nephrology*. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1998.
15. Jones CH, Richardson D, Goutcher E, et al. Continuous venovenous high-flux dialysis in multiorgan failure: a 5 year single center experience. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 227–33.
16. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489–94.
17. Ghossein C, Grouper S, Soong W. Renal replacement therapy in the intensive care unit. *Int Anesthesiol Clin* 2009;47:15–24.

18. Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Marinho A, Mariano F, Formica M, Marchesi M, René R, Livigni S, Ronco C: Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2009, 13:R57.
19. Cohen J (2002) The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420(6917):885–891
20. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345(19):1368–1377
21. Tracey KJ (2007) Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Investig* 117(2):289–296
22. Honore PM, Joannes-Boyau O, Gressens B: Blood and plasma treatments: the rationale of high-volume hemofiltration. *Contrib Nephrol* 2007, 156:387-395.
23. Di Carlo JV, Alexander SR: Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs* 2005, 28:777–786.
24. Honore PM, Matson JR: Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level—the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med* 2004, 32:896–897.
25. Ronco C, Tetta C, Mariano F, Wratten ML, Bonello M, Bordoni V, Cardona X, Inguaggiato P, Pilotto L, d'Intini V, Bellomo R: Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 2003, 27:792–801.
26. Atan R, Crosbie D, Bellomo R: Techniques of extracorporeal cytokine removal: a systematic review of the literature. *Blood Purif* 2012, 33:88–100.

27. Rimmele T, Kellum JA: Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care* 2011, 15:205.
28. Hoffmann JN, Hartl WH, Deppisch R et al (1996) Effect of hemofiltration on hemodynamics and systemic concentrations of anaphylatoxins and cytokines in human sepsis. *Intensive Care Med* 22:1360–1367
29. Heering P, Morgera S, Schmitz FJ et al (1997) Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med* 23:288–296
30. Bellomo R, Tipping P, Boyce N (1993) Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med* 21:522–526
31. Honore PM, Joannes-Boyau O (2004) High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Organs* 27:1077–1082
32. Rimmele T, Kellum JA (2012) Highvolume hemofiltration in the intensive care unit: a blood purification therapy. *Anesthesiology* 116:1377–1387
33. Lee K, Lee SR, Mun CH, Min BG (2008) Pulse push/pull hemodialysis: in vitro study on new dialysis modality with higher convective efficiency. *Artif Organs* 32:406–411
34. Churchwell MD, Pasko DA, Btaiche IF et al (2007) Trace element removal during in vitro and in vivo continuous haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 22:2970–2977

35. Bouman CS, van Kan HJ, Koopmans RP et al (2006) Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intensive Care Med* 32:2013–201
36. Klouche K, Cavadore P, Portales P et al (2002) Continuous veno-venous hemofiltration improves hemodynamics in septic shock with acute renal failure without modifying TNF α and IL6 plasma concentrations. *J Nephrol* 15:150–157
37. Kellum JA, Venkataraman R (2002) Blood purification in sepsis: an idea whose time has come? *Crit Care Med* 30:1387–1388
38. Joannes-Boyau O, Honore PM, Boer W (2006) Hemofiltration: the case for removal of sepsis mediators from where they do harm. *Crit Care Med* 34:2244–2246
39. Sies H., (1991) Oxidative stress: From Basic Research to clinical application. *Am J Med*, 91, 11-12
40. Frei, B. 1994. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of Action., *The American Journal of Medicine*, 97 (Suppl 3A), 26, 3A-5S-3A-12S.
41. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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.
42. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365:417-430.

43. Anderson RJ, Barry DW. Clinical and laboratory diagnosis of acute renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18(1):1-20.
44. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lamaire M. Developing a classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509-14.
45. Biesen van W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and Beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1314-9.
46. Mahta RL, Kellum JA, Shah SV, ACUTE KIDNEY INJURY NETWORK: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care* 2007;11:R31
47. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012(Suppl 2):1–138.
48. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380:756–66.
49. Badr KF, Ichikawa I. Pre-renal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med* 1998;319:623-9.
50. De Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, et al. Acute renal failure in the ICU:risk factors and outcome evaluated by the SOFA Score. *Intensive Care Med* 2000; 26:915-21.
51. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.

52. McClough PA, Soman SS, Shah SS, et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:679-684.
53. Vivino G, Antonelli M, Moro ML, et al. Risk factors for acute renal failure in trauma patients. *Intensive Care Med* 1998;24(8):808-14.
54. Rosner HM and Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:19-32.
55. Dimow V, Usmani A, Noor S, Kumar A. Who is at risk for developing acute renal failure after surgery? *Cleve Clin J Med* 2006;73:12-13.
56. 15. Wagner G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105:485-91.
57. Zhou H, Hewitt SM, Yuen PS, Star RA. Acute kidney injury biomarkers: Needs, present status, and future promise. *Nephrol Self Assess Program* 2006;5(2):63-71.
58. Devarajan P, Williams LM. Proteomics for biomarker discovery in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2007;27(6):637-51.
59. Liangos O, Han WK, Wald R, et al. Urinary kidney injury molecule-1 level is an early and sensitive marker of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *J Am Soc Nephrol* 2006;290:F512-29.
60. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.

61. Nguyen MT, Ross GF, Dent CL, et al. Early prediction of acute renal injury using urinary proteomics. *Am J Nephrol* 2005;25:318-26.
62. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-8.
63. Rickli H, Benou K, Ammann P et al. Time course of serial cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006;69:399-405.
64. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30(9):2051-8.
65. Bone RC, (1992) American Collage Of Chest Physicans Sociaty Of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition For Sepsis And Organ Failure And Guidelines For The Use Innovative Therapies In Sepsis. *CHEST* 101:1644-1655.
66. Hotchkiss RS, The Pathophysiology And Treatment Of Sepsis, *N Eng J Medicine* 348:138-150
67. Salvo I, The Sepsis Study Group. The Italian Sepsis Study : Preliminary Results On The Incidence And Evolution Of SIRS, Sepsis, Severe Sepsis And Septic Shock, *Intensive Care Medicine* .21:244-249
68. Muckart DJ, (1997) American Collage Of Chest Physicans Sociaty Of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition Of The Systemic Inflammatory Response Syndrome And Allied Disorders In Relation To Critically Injured Patients. *Crit Care Med* 25:1789-1795.

69. Kreger BE (1980), gram negative bacteremia , klinical features and treatment in 612 patients. Am J MED 68.344-355
70. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. 2003; 29: 530-8.
71. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. Intensive Care Med 2001; 27 (Suppl 1): S3-S9
72. Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. Septicemia in U.S. Hospitals, 2009. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122.pdf> (Accessed on February 15, 2013).
73. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group, N Engl J Med 1997;336(13): 912-8.
74. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. Lancet. 2005 Jan 17;365(9453):63-78.
75. Wang P, Zheng F, Chaudry IH. Endothelium-dependent relaxation is depressed at the macro-and microcirculatory levels during sepsis. Am. J. Physiol. 1995; 269: R988R994.
77. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 98-104.

78. Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 282: H156-64.
79. Fink MP. Cytopathic hypoxia in sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997, 110:87-95.
80. Spronk PE, Kanoore-Edul VS, Ince C: Microcirculatory and mitochondrial distress syndrome (MMDS): a new look at sepsis. In *Functional Hemodynamic Monitoring*. Edited by Pinsky MR, Payen D. Berlin: Springer-Verlag; 2004. Update in *Intensive Care Emergency Medicine* 2004, 42:47-69.
81. Arcaroli J, Fessler MB, Abraham E. Genetic polymorphism and sepsis. *Shock* 2005; 24: 300-12.
82. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873.
83. Dellinger, R Phillip MD; Levy, Mitchell M. MD Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 *Critical Care Medicine: January 2008 - Volume 36 - Issue 1 - pp 296-327*
84. Dellinger, R Phillip MD; Levy, Mitchell M. MD Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 *Intensive Care Medicine: February 2013 volume 39;165-228*
85. Joannidis M, Metnitz PGH. Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. *Crit Care Clin* 2005;21:239-49.

86. Bell M, SWING, Granath F, Schön S, Ekblom A, Martling CR. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med* 2007;33:773-80.
87. Abdeen O, Mehta RL. Dialysis modalities in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002;18:223-47.
88. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R: Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008, 36:610-617.
89. Ronco C, Bagshaw SM, Gibney RT, Bellomo R: Outcome of intermittent and continuous therapies in acute kidney injury: what do they mean? *Int J Artif Organs* 2008, 31:213-220.
90. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL: Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009, 76:422-427, Epub 2009 May 13.
91. Prowle JR, Bellomo R: Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat Rev Nephrol* 2010, 9:521-529.
92. John S, Eckhardt KU. Renal replacement strategies in the ICU. *Chest* 2007;132: 1379–88.
93. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012(Suppl 2):1–138.

94. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380:756–66.
95. Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W, Collin V, Jennes S: Continuous Haemofiltration in 2009: what’s new for clinicians regarding pathophysiology, technique to be privileged and dose to be recommended. In-depth review. *Blood Purif* 2009, 28:135-143.
96. Naka T, Jones D, Baldwin I, et al. Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: a case report. *Crit Care* 2005;9: R90–5.
97. McCunn M, Reynolds H, Reuter J, McQuillan K, McCourt T, Stein D. Continuous renal replacement therapy in patients following traumatic injury. *Int J Artif Organs* 2006;29:166–86.
98. Choi G, Gomersall C, Tian Q, Joynt G, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009;37:2268–82.
99. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:684-6.
100. Sezgin A, Mercan Ş, Atalay H, Aşlamacı S, Özdemir N. Kalp hastalarında gelişen akut böbrek yetmezliğinde intermittant venövenöz hemodiafiltrasyon kullanımı. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1999;7:7-10.
101. Colussi G, Frattini G. Quantitative analysis of convective dose in hemofiltration and hemodiafiltration:”predilution” vs. “postdilution” reinfusion. *Hemodial Int* 2007;11:76-85.

102. Ledebro I. Principles and practice of hemofiltration and hemodiafiltration. *Artif Organs* 1998;22:20-5.
103. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T, Martin PY: Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 70:1312–7
104. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. *ASAIO Journal* 2004;50:76-80.
105. Kanji S, Perrault MM, Chant C, Williamson D, Burry L. Evaluating the use of Drotrecogin alfa in adult severe sepsis: A Canadian multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2007;33:517-23.
106. Kishen R, Blakeley S, Bray K, for the Council of the Intensive Care Society. Standards and recommendations for the provision of renal replacement therapy on intensive care units in the United Kingdom. London, UK: The Intensive Care Society; 2012.
107. Amanzadeh J, Reilly RF. Anticoagulation and continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 2006;19:311–6.
108. Schetz M. Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Cur Opin Anaesthesiology* 2001;14:143-9.
109. Tong SD, Hsu LC. Non-thrombogenic hemofiltration system for acute renal failure treatment. *ASAIO J* 1992;38:702-6.

110. Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, O'Brien JL, Santamaria JD. A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med* 1999;27:2224-8.
111. Bihorac A, Ross EA. Continuous venovenous hemofiltration with citrate-based replacement fluid: Efficacy, safety, and impact on nutrition. *Am J Kidney Dis* 2005;46:908-19.
112. Davenport A. Is there a role for continuous renal replacement therapies in patients with liver and renal failure? *Kidney Int* 1999;56:562-6.
113. Wendon KA, Harrison PM, Keays R, Gimson AE, Alexander G, Williams R. Arterial-venous pH difference and tissue hypoxia in patients with fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 1991;19:1362-4.
114. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G: Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356:26–30
115. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, Lai KR, Oster RA, Wille KM: Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1233– 8
116. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, Finkel K, Kellum JA, Paganini E, Schein RM, Smith MW, Swanson KM, Thompson BT, Vijayan A, Watnick S, Star RA, Peduzzi P: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7–20

117. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Norton R, Scheinkestel C, Su S: Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361:1627–38
118. Myburgh J, Finfer S, Palevsky PM, Kellum JA, Perkovic V, Cass A: Intensities of renal replacement therapy in acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:956 – 63
119. Van Wert R, Friedrich JO, Scales DC, Wald R, Adhikari NK, University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group: High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1360 –9
120. Kellum JA, Ronco C: Dialysis: results of renal—what is the optimal CRRT target dose? *Nat Rev Nephrol* 2010, 6:191–192.
121. Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, Palevsky P, Ronco C, ADQI Workgroup: The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62:1855– 63
122. Boussekey N, Chiche A, Faure K, Devos P, Guery B, d’Escrivan T, Georges H, Leroy O: A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1646 –53
123. Honore PM, Joannes-Boyau O, Kotulak T: Report of the working party on high volume hemofiltration including definitions and classification. Paper presented at: Proc 2nd Czech Conference on Critical Care Nephrology; 2007; Pardubice, Czech Republic, April 18 –19, 2007

124. Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P: High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27:978 – 86
125. Honore PM, Jamez J, Wauthier M, Lee PA, Dugernier T, Pirenne B, Hanique G, Matson JR: Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit CareMed* 2000; 28:3581–7
126. Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin R, Fleureau C, Janvier G: Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *Asaio J* 2004; 50:102–9
127. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, Dan M, Salvatori G, Ricci Z, Ronco C: Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: Effects on hemodynamics and survival. *Crit Care* 2005; 9:R294 –302
128. Sanchez C, Corbalan P, Rodriguez F, Sanchez A, Palominos S: High volume hemofiltration vs. very high volume hemofiltration: effects on hemodynamics in patients with severe sepsis: a nursing approach[Abstract]. *Intensive Care Med* 2010, 36:S193.
129. Zhang P, Yang Y, Lv R, Zhang Y, Xie W, Chen J: Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012, 27:967–973.
130. Joannes-Boyau O, Honore PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet JL, et al: High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013, 39:1535–1546.

131. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000, 356:26–30.
132. . Honore PM, Jacobs R, Boer W, Joannes-Boyau O, De Regt J, De Waele E, et al: New insights regarding rationale, therapeutic target and dose of hemofiltration and hybrid therapies in septic acute kidney injury. *Blood Purif* 2012, 33:44–51.
133. . Gibney RT, Bagshaw SM, Kutsogiannis DJ, Johnston C. When should renal replacement therapy for acute kidney injury be initiated and discontinued? *Blood Purif* 2008;26:473–84.
134. . Hoste EA, Schurgers M: Epidemiology of acute kidney injury: How big is the problem? *Crit Care Med* 2008; 36:S146 –51
135. . Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, Fine J, Krichevsky A, Delude RL, Angus DC, GenIMS Investigators: Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: Results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167:1655–63
136. Honore PM, Joannes-Boyau O, Gressens B: Blood and plasma treatments: the rationale of high-volume hemofiltration. *Contrib Nephrol* 2007, 156:387-395.
137. Klouche K, Cavadore P, Portales P, Clot J, Canaud B, Beraud JJ: Continuous venovenous hemofiltration improves hemodynamic in septic shock with acute renal failure without modifying TNF- α and IL-6 plasma concentrations. *J Nephrol* 2002, 15:150-157.

138. Ronco C, Ricci Z, Bellomo R: Importance of increased ultrafiltration volume and impact on mortality: Sepsis and cytokine story and the role for CVVH. *Edtna Erca J* 2002; Suppl 2:13– 8
139. Ronco C, Tetta C, Mariano F, Wratten ML, Bonello M, Bordoni V, Cardona X, Inguaggiato P, Pilotto L, d'Intini V, Bellomo R: Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: The peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 2003; 27:792– 801
140. Honore PM, Joannes-Boyau O: High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: A comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Organs* 2004; 27:1077– 82
141. Honore´ PM, Matson JR: Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level—the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:896 –7
142. Honore´ PM, Joannes-Boyau O, Gressens B: Blood and plasma treatments: The rationale of high-volume hemofiltration. *Contrib Nephrol* 2007; 156:387– 95
143. Klouche K, Cavadore P, Portales P, Clot J, Canaud B, Be´raud JJ: Continuous veno-venous hemofiltration improves hemodynamics in septic shock with acute renal failure without modifying TNFalpha and IL6 plasma concentrations. *J Nephrol* 2002; 15:150 –7
144. Atan R, Crosbie D, Bellomo R: Techniques of extracorporeal cytokine removal: a systematic review of the literature. *Blood Purif* 2012, 33:88–100

145. Cole L, Bellomo R, Hart G, Journois D, Davenport P, Tipping P, Ronco C: A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 100 – 6
146. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E, Hemofiltration and Sepsis Group of the Collège National de Réanimation et de Médecine d'Urgence des Hôpitaux extra- Universitaires: 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
147. Di Carlo JV, Alexander SR: Hemofiltration for cytokine-driven illness: the mediator delivery hypothesis [review]. *Int J Artif Organs* 2005, 28:777-786.
148. De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M, Lameire NH, Colardyn FA: Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies? *Intensive Care Med* 1999; 25:903–10
149. Kellum JA, Johnson JP, Kramer D, Palevsky P, Brady JJ, Pinsky MR: Diffusive versus convective therapy: Effects on mediators of inflammation in patient with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26: 1995–2000
150. Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P: High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27:978 – 86
151. Honore PM, Joannes-Boyau O, Collin V, Boer W, Gressens B, Janvier G: Practical daily management of extra-renal continuous removal. *Reanimation* 2008, 17:472-478.

152. Honoré PM, Matson JR: Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level - the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med* 2004, 32:896-897.
153. Morgera S, Haase M, Kuss T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Melzer C, Krieg H, Wegner B, Bellomo R, Neumayer HH: Pilot study on the effects of high cut off hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2006, 34:2099-104.
154. Honoré PM, Zydney LA, Matson JR: High volume and high permeability haemofiltration for sepsis: the evidence and the key issues. Review article. *Care Crit Ill* 2003, 19:69-76.
155. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, Malcangi V, Petrini F, Volta G, Bobbio Pallavicini FM, Rottoli F, Giunta F, Ronco C: Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009, 301:2445-2452.
156. N. K. Aras, O. Y. Ataman (2006) *Trace Element Analysis of Food and Diet*. RSC Publishing: Cambridge, UK.
157. E. N. Whitney, S. R. Rolfes (1996) *Understanding Nutrition*. West Publishing: New York, USA.
158. Castaner A, Roig E, Serra A, et al. Risk stratification and prognosis of patient with recent onset angina. *Eur Heart J* 1990;11:868–875. 64
159. Floyd R.A. (1993) *Basic Free radical Chemistry, Free radical In Aging*. Edited By.B.P. Yu Boca Raton F. L. Crc P. 39-55

160. Fridovich I. (1978) The Biology of Oxygen Radicals. Science wash 201, 875-880
161. Akkuş İ. (1995) Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları Konya
162. Weisiger R.A. (1986) Oxygen radicals and ischemic tissue injury. Gastroenterology, 90, 494-496
163. Koch O.R. Pani G., Borello S., Colavitti R., Cravero A., Fare S., Galeotti T., (2004) Oxidative stress and antioksidant defenses in ethanol-induced cell injury. Mol Asp Med, 25, 191-198.
164. Ames BN., Shigenega MK., Hagen TM. 1993. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci USA. Sep 1; 90 (17): 7915
165. Cheeseman KH., Slater TF. 1993. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull. Jul; 49 (3): 481-93.
166. Cross CE., Halliwell, B., Borish ET., 1987. Oxygen radicals and human disease. Ann Intern Med. Oct; 107 (4): 526-45.
167. Halliwell B. (1995) Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. Biochemical Pharmacology, 49, 1341-1348
168. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Lerverve X, Pichard C: ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009; 28: 387–400.
169. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. Crit Care Med 1998;26:1536–44.

170. Berger MM, Baines M, Raffoul W, et al. Trace element supplements after major burns modulate antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentration. *Am J Clin Nutr* 2007;85: 1293–300.
171. Berger MM, Soguel L, Shenkin A, et al. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma and subarachnoid hemorrhage patients. *Crit Care* 2008;12:R101.
172. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:118–26.
173. Angstwurm MWA, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:1807–13.
174. Forceville X, Laviolle B, Annane D, et al. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, doubleblind, phase II study. *Crit Care* 2007;11:R73.
175. Berger MM, Shenkin A. Selenium in intensive care: probably not a magic bullet but an important adjuvant therapy. *Crit Care Med* 2007;35:306–7.
176. Himmelfarb J, McMonagle E, Freedman S, Klenzak J, McMenamin E, Le P, Pupim LB, Ikizler TA, The PICARD Group: Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15:2449-2456.

177. Metnitz GH, Fischer M, Bartens C, Steltzer H, Lang T, Druml W: Impact of acute renal failure on antioxidant status in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000, 44:236-240.
178. Story DA, Ronco C, Bellomo R. Trace element and vitamin concentrations and losses in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1999; 27: 220–223
179. Berger MM, Shenkin A, Revely JP, Roberts E, Cayeux MC. Copper, selenium, zinc, and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 410–416
180. Maynar J, Honore PM, Sanchez-Izquierdo JA, Herrera M, Spapen HD: Handling CRRT-related adverse effects in ICU patients: the dialytrauma concept. *Blood Purif* 2012;34: 177–187.