

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA  
AKUT BÖBREK HASARI VE MORTALİTE  
İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİNDE  
RIFLE VE AKIN KRİTERLERİNİN YERİ**

**Dr. Nergiz Bayrakçı**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Aykut Sifil**

**İzmir**

**2011**

	<b>Sayfa No</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	i
<b>TEŞEKKÜR</b>	iii
<b>KISALTMALAR</b>	iv
<b>TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ</b>	vi
<b>ÖZET</b>	vii
<b>ABSTRACT</b>	ix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	2
<b>2.1. Akut böbrek hasarı tanımı ve sıklığı</b>	2
<b>2.2. Patogenez</b>	3
<b>2.3. Tanısal kriterler</b>	4
<b>2.3.1. RIFLE kriterleri ve ilişkili çalışmalar</b>	5
<b>2.3.2. AKIN kriterleri ve ilişkili çalışmalar</b>	7
<b>2.3.3. Karşılaştırmalı çalışmalar</b>	9
<b>2.3.4. Kısıtlılıklar</b>	10

<b>3. AMAÇ</b>	11
<b>4. MATERYAL VE METOD</b>	12
<b>5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ</b>	16
<b>6. SONUÇLAR</b>	16
<b>7. TARTIŞMA</b>	27
<b>8. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	33
<b>9. KAYNAKLAR</b>	34

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca verdiği emek ve uzmanlık tezini hazırlama sürecimdeki kıymetli yardım ve görüşleri için tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Aykut Sifil'e teşekkür ederim.

İhtisasım süresince değerli katkıları dolayısıyla, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İlkey Şimşek olmak üzere, bölüm mensubu tüm öğretim üyelerine saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak; her konuda beni destekleyen ve hayatımı kolaylaştıran anne-babama, kardeşlerime ve dostlarıma teşekkür ederim.

Dr.Nergiz Bayrakçı

İzmir, Ocak 2011

## **KISALTMALAR**

<b>ABY</b>	Akut böbrek yetmezliği
<b>ABH</b>	Akut böbrek hasarı
<b>ADQI</b>	Akut diyaliz kalitesi girişim grubu (Acute Dialysis Quality Initiative)
<b>RIFLE</b>	Risk-Hasar-Yetmezlik-Kayıp-Son dönem böbrek yetmezliği (Risk-Injury-Failure-Loss-End stage renal disease)
<b>AKIN</b>	Akut böbrek hasarı çalışma grubu (Acute Kidney Injury Network)
<b>MDRD</b>	Böbrek hastalıklarında diyet düzenlemeleri (Modification of Diet in Renal Disease)
<b>GFR</b>	Glomerüler filtrasyon hızı (Glomerular Filtration Rate)
<b>APACHE II</b>	Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II)
<b>SAPS II</b>	Basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru (Simplified Acute Physiology Score)

<b>AAH</b>	Akut Akciğer Hasarı
<b>ARDS</b>	Akut solunum sıkıntısı sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome)
<b>SIRS</b>	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (Systemic İnflammatory Response Syndrome)
<b>KOAH</b>	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>CVP</b>	Santral venöz basınç (Central venous pressure)
<b>KIM-1</b>	Böbrek hasar molekülü 1 (Kidney injury molecule 1)
<b>NGAL</b>	Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)
<b>IL-8</b>	İnterlökin 8
<b>TNF</b>	Tümör nekroz faktörü (Tumour necrosis factor)
<b>ROC</b>	Receiving Operating Characteristic

## **TABLO LİSTESİ**

**Tablo 1** - RIFLE kriterleri

**Tablo 2** - AKIN kriterleri

**Tablo 3** – Hastalara ait genel özellikler

**Tablo 4** – İdrar çıkış miktarı, APACHE II/SAPSII skorları arasındaki ilişki

**Tablo 5** – Hemodiyaliz uygulanma oranları ve ilişkili mortalite

**Tablo 6** – RIFLE evrelerinde hasta dağılımı

**Tablo 7** – AKIN evrelerinde hasta dağılımı

**Tablo 8** – ABH evrelerinde mortalite – RIFLE

**Tablo 9** – ABH evrelerinde mortalite - AKIN

## **ŞEKİL LİSTESİ**

**Şekil 1** – Çalışma grubu seçim şeması

**Şekil 2** – Hemodiyaliz ile ilişkili sağkalım

**Şekil 3** – SAPS II VE APACHE II skorlarına ait ROC eğrileri – RIFLE

**Şekil 4** – SAPS II VE APACHE II skorlarına ait ROC eğrileri - AKIN

## ÖZET

Genel olarak böbrek işlevlerin ani ve süreklilik arz eder şekilde bozulması olarak tanımlanan akut böbrek yetmezliği (ABY), başta yoğun bakımlar olmak üzere hastanede yatan hastaların morbiditesinde ve mortalitesinde önemli artışa yol açmaktadır. Günümüzde, böbrek yapısındaki bölgesel ve göreceli olarak küçük bir hasarın büyük fonksiyonel sonuçlar doğurabileceğinden yola çıkılarak, ABY yerine akut böbrek hasarı (ABH) teriminin bu süreci daha iyi tanımladığı düşünülmektedir.

Yoğun bakımlarda ABH sıklığı ve mortalitesi ile ilişkili bildirilen oranlar oldukça değişkendir. Bu değişkenlik daha çok, ABH tanısına ilişkin görüş birliğinin olmayışından kaynaklanmaktadır. 35'in üzerinde farklı tanımın bulunduğu ABH için ortak kabul gören ve kullanılan standart tanımlamalamaya ihtiyaç vardır. Geri döndürülebilir bir süreç olan ABH'nın daha kesin biçimde tanımlanması ve takip sürecinin daha iyi yönetilmesi amacıyla son yıllarda gerçekleştirilen uzlaşma toplantılarında ortaya çıkan RIFLE ve AKIN kriterleri, şu an için en yaygın kullanılan evreleme sistemleridir. Bu kriterlerle ilişkili çalışmalarda, sınıflamadaki ABH şiddeti ile doğru orantılı olarak mortalitenin de arttığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada, yoğun bakımda izlenen ve ABH tanısı alan hastalarda, RIFLE ve AKIN kriterlerine göre yapılan sınıflamaya göre ABH şiddeti ile mortalite arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (D.E.Ü.T.F.) Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenmiş olan ve ABH öyküsü bulunan hastalardan 155 tanesi retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar için AKIN ve RIFLE kriterleri ayrı ayrı kullanılarak ABH şiddeti



belirlendi. Her iki evreleme sistemi için serum kreatinin değeri ve idrar miktarı esas alındı.

RIFLE kriterleri kullanıldığında hastaların risk, hasar, yetmezlik evrelerindeki dağılımları sırasıyla % 9, % 25.2, % 65; AKIN kriterleri kullanıldığında ise, evre 1, evre 2 ve evre 3'teki dağılımları sırasıyla, % 21.3, % 31, % 45.2 olarak bulundu. Ortalama izlem süresinin  $12.7 \pm 12$  gün, mortalite oranı %76.8 olarak hesaplandı Her iki evreleme sisteminde de ABH evresi ilerledikçe mortalitenin arttığı gözlenmekle birlikte, evreler arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta profiline bakıldığında; sepsis/SIRS oranı % 59.7, invaziv mekanik ventilasyon kullanımı % 92.3, vazopresor kullanımı % 95.5, SAPS II VE APACHE II skorları sırasıyla  $24.6 \pm 8.2$  ve  $55.8 \pm 19.6$ , hemodiyaliz uygulanma oranı %33.8 olarak saptandı..

Etiyolojiden bağımsız olarak ABH şiddetini belirlenmesi esasına dayanan kriterlerin, septik ABH gibi karmaşık patogeneze sahip hastalıklarda ve mortalitenin yüksek olduğu gruplarda geçerliliğinin zayıflayacağı öngörülerek, etiyojinin de dahil edilerek düzenlenmesi, bunların klinik pratikte uygulanabilirliğini artıracaktır.

**Anahtar kelimeler:** akut böbrek hasarı, RIFLE, AKIN, yoğun bakım ünitesi, mortalite

## **ABSTRACT**

Acute renal failure, which is defined as an abrupt and progressive deterioration, is an important factor of increase in hospital mortality and morbidity, especially in intensive care units. Recently, as local and relatively limited damages in renal tissue can cause dramatic functional effects, the term “acute kidney injury (AKI)” is recommended to be more descriptive.

The reported AKI-related mortality rates in intensive care units are quite variable. Lack of a uniform definition for AKI is the main reason of this variability. As AKI is a reversible process, it is necessary to have a standard definition to manage it better. Based on this opinion, several consensus reports including AKI staging criteria were published. AKIN and RIFLE criteria are two widely used staging systems among these. The studies showed that there is a stepwise increase in mortality with increasing severity of AKI.

The aim of this study is to evaluate the relationship between mortality rate and the severity of AKI according to RIFLE and AKIN criteria in patients, who were followed in intensive care unit.

In this study, we evaluated 155 patients retrospectively, who was diagnosed with AKI during their follow-up in the Intensive Care Unit of Internal Medicine Department of Dokuz Eylul University Medical Faculty Hospital. Both of RIFLE and AKIN criteria are used to determine the severity of AKI for each patient. Serum creatinin levels and urine output were used in staging.

When RIFLE criteria were used, the rates of patients in risk, injury and failure were found as 9 %, 25.2 % and 65%, respectively. When AKIN criteria were used, the rates of patients in

stage 1, 2 and 3 were found as 21.3 %, 31% and 45.2 %, respectively. The mean follow-up period was  $12.7 \pm 12$  days and the mortality rate was 76.8%.

There was no significant difference between the mortality rates of AKI stages in both staging systems. The rate of patients with sepsis or SIRS was 59.7%. The rates of patients undergoing invasive mechanical ventilation, vasopressor and hemodialysis were 92.3 %, 95.5 % and 33.8 %, respectively. The mean SAPS II and APACHE II scores were  $24.6 \pm 8.2$  and  $55.8 \pm 19.6$ , respectively.

Applying the staging systems, which ignore the etiology of AKI, in clinical practice is quite difficult, especially in septic AKI and critically ill patients. III. Modifications of existing staging systems in this direction can improve their effectiveness in different circumstances.

**Key words:** acute kidney injury, RIFLE, AKIN, intensive care unit, mortality

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut böbrek hasarı (ABH) genel olarak, böbrek işlevlerinin ani ve süreklilik arz eder şekilde bozulması olarak tanımlanabilir. Bu tanım, söz konusu işlev bozukluğunun süresi, hızı ve derecesi hakkında yeterince nesnel bir tanım değildir. Potansiyel olarak geri döndürülebilir olmakla birlikte, başta yoğun yoğun bakımlar olmak üzere yatan hastalarda mortalitede ve morbiditede anlamlı artışa yol açmaktadır. ABH tanısına ilişkin görüş birliğinin mevcut olmayışı ve hali hazırda kullanılmakta olan 35'in üzerinde farklı tanımın bulunması, bildirilen sıklık ve mortalite oranlarındaki büyük değişkenlik yaratmaktadır. Tanı standardizasyonu gereksiniminden yola çıkılarak, uzmanların yaygın uzlaşısı doğrultusunda Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) tarafından 2004 yılında RIFLE kısaltmasıyla belirtilen bir tanı sistemi oluşturulmuştur. RIFLE, ABH şiddetini 3 aşamalı olarak (risk, hasar, yetmezlik) tanımlamasının yanı sıra 2 ayrı klinik sonuçtan (kayıp, son dönem böbrek hastalığı) bahseder. ABH tanısında kullanılan diğer bir skorlama sistemi Acute Kidney Injury Network (AKIN) tarafından 2005 yılında tanımlanmıştır. RIFLE kriterlerinin modifikasyonu niteliğinde olan bu skorlama sisteminde evre 1, 2 ve 3 şeklinde ABH şiddetini tanımlayan 3 evre belirlenmiştir. Her iki tanı sisteminde de, etiyoloji gözetilmeksizin, serum kreatinin değerindeki ve idrar çıkışındaki değişiklikler kullanılır. İlişkili çalışmalar göstermiştir ki; her iki evreleme sisteminde de ABH şiddeti arttıkça mortalite artmaktadır. Bazı kısıtlılıkları olmakla birlikte RIFLE ve AKIN tanı kriterleri, mevcut tanı sistemleri arasında üzerinde en çok görüş birliğinin sağlandığı ve yaygın biçimde çalışmaları yürütülen kriterlerdir.

Biz bu çalışmada yoğun bakımımızda takip edilen ve ABH geliştiren hastaları AKIN ve RIFLE kriterlerine göre değerlendirmeyi ve bu yeni sınıflamaların bizim hastalarımızda mortaliteyi öngörmedeki duyarlılığını belirlemeyi; bunun yanı sıra mortaliteyi etkileyebilecek diğer faktörleri de saptamayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. AKUT BÖBREK HASARI TANIMI VE SIKLIĞI**

Akut böbrek yetmezliği genel olarak, böbrek işlevlerinin ani ve süreklilik arz eder şekilde bozulması olarak tanımlanabilir. Böbrek işlevlerindeki küçük değişikliklerin, önemli ve büyük çaplı sonuçlara yol açabildiği göz önünde bulundurulduğunda; son zamanlarda terminolojik açıdan akut böbrek “yetmezliği” yerine, akut böbrek “hasarı” (ABH) tanımını tercih etmenin daha uygun olacağı belirtilmektedir [1]. Farklı derecelerde ve genellikle ilerleyici seyreden bir süreç olan ABY, bu özelliği nedeniyle bir sendrom olarak da nitelenmektedir. Potansiyel olarak geri döndürülebilir olmakla birlikte, ABH kronik böbrek yetmezliğinin önemli bir kaynağıdır. Şiddetli hastalıklara yaygın biçimde eşlik eden ABH, mortalitede ve morbiditede anlamlı artışa yol açmaktadır. Yoğun bakımda takip edilen hastalarda ABH sıklığı %1-25'tir ve bunların %5'inde diyaliz ihtiyacı ortaya çıkmaktadır [1-3]. Yine yoğun bakım hastalarında ABH mortalitesi % 28-90, son dönem böbrek yetmezliği görülme oranı %11-16 olarak bildirilmektedir [2-8]. ABY tanısına ilişkin görüş birliğinin mevcut olmayışı ve hali hazırda kullanılmakta olan 35'in üzerinde farklı tanımın bulunması, sıklık ve mortalite oranlarındaki büyük değişkenliğin başlıca sebebidir. Bu durum, ABH ile ilişkili çalışmalar arasında karşılaştırma yapmayı zorlaştırmasının yanı sıra prognostik göstergelerin değerlendirilmesinde de yetersiz kalınmasına sebep olmaktadır [1, 9, 10]

## 2.2. PATOGENEZ

ABH patogenezin sıklıkla nefron düzeyinde oksijen veya besin ile enerji talebi ihtiyacı arasındaki dengenin bozulmasına dayandırılmaktadır. Bu göreceli oksijen yoksunluğu bölgeseldir ancak böbrekte vasküler ve tubüler düzeydeki ilişkilerin karmaşıklığı nedeniyle, bölgesel olarak meydana gelen hasar, olumsuz ve geniş çaplı fonksiyonel sorunlara yol açabilir.

Hayvanlarda renal iskemi modeli ile yapılan çalışmalarda, renal iskemi sonrası kan akımının yeniden sağlanması esnasında kan akımında geçici bir düşüş gözlenmekle birlikte, bu durumun insanlarda belirgin GFR düşüşüne sebep olmakta yetersiz olduğuna inanılmaktadır. İskemik böbrekte endotelin I, anjiyotensin II, tromboksan A<sub>2</sub>, lökotrienler (C<sub>4</sub> ve D<sub>4</sub>), prostoglandin H<sub>2</sub> ve adozin gibi vazokonstriktör maddelerde belirgin artış olduğu ve aynı zamanda bradikinin, asetilkolin ve nitrik oksit gibi vazodilatör moleküllere yanıtın azaldığı gözlenmiştir [11-13]. Sepsiste yaygın vazodilatasyona eşlik eden böbrek içi vazokonstriksiyonun, beyin ve kalp gibi hayati organlarda dolaşımın devam ettirilmesine yönelik fizyolojik bir yanıt olduğu hipotezi öne sürülmüştür. Bu vazokonstriksiyonun erken döneminde tübül bütünlüğünün devam ettiği, ancak kan akımındaki azalmanın sebat etmesi halinde, özellikle medullanın dış kısmında yerleşmiş olan tübüllerde, hipoksinin derinleştiği ve hücre ölümünün başladığı görülmüştür [11, 14].

ABH patogenezindeki bir diğer unsur inflamasyondur. İskemi ve reperfüzyonun, böbrekte pro-inflamatuar sitokinlerin sentezi, lökosit toplanması, kompleman sisteminin aktivasyonu ve vasküler adhezyon moleküllerinde artış gibi etkileri vardır. ABH'ya yol açan inflamatuvar mekanizmalar tam olarak anlaşılacakla birlikte, tübül hücrelerinin inflamasyon sürecinde aktif rol oynadığına dair bulgular mevcuttur. Söz konusu inflamatuvar süreç tübül hücrelerinin iskeletinde ve polaritesinde bozulmaya yol açar. Doku harabiyeti nekroz aracılığı ile olduğu

kadar, apoptoz aracılığı ile de gerçekleşebilir. Nekroz dokunun inflamasyona verdiği yanıtın sonucu olarak ortaya çıkarken, apoptoz herhangi bir inflamatuvar mekanizmanın tetiklenmeksizin meydana gelen hücre ölümüdür. Apoptoz aracılığıyla ölen hücre artıklarının fagositler tarafından temizlenerek inflamatuvar yanıt engellenir. ABH sürecinde KIM-1 gibi, apoptotik artıkların fagositozunu artıran proteinlerin düzeyinde artış olduğu tespit edilmiştir [12, 15, 16]

Böbrek, beyin ve kalpten farklı olarak hasar sonrası belirgin biçimde yenilenme ve iyileşme kapasitesine sahiptir. Bunun birtakım sitokinlerin yanısıra gen işleyişindeki yeniden düzenlenmeden kaynaklanabileceği de belirtilmektedir. Genomik düzeydeki çalışmalar sonucu belirlenen KIM-1, NGAL, IL-18 gibi bazı belirteçlerin ABH sürecine erken müdahale açısından önemli olabileceği öngörülmektedir [17].

### **2.3. TANISAL KRİTERLER**

Daha önce de bahsedildiği gibi, ABH için standart olarak kullanılan “böbrek işlevlerinin ani ve süreklilik arz eder biçimde bozulması” şeklindeki tanımlama, söz konusu işlev bozukluğunun süresi, hızı ve derecesi hakkında yeterince nesnel bir tanım değildir. Buna ek olarak böbreğin hangi işlevindeki bozulmanın kastedildiği açık değildir. Böbreğin sahip olduğu, su ve solut atılımı, asit-baz dengesinin korunması, eritropoez ve endokrin fonksiyonlar gibi çok sayıda işlev arasında, yatak başında kolayca değerlendirilebilir olanlar ABH tanımında kullanılmaya adaydır. Bu açıdan bakıldığında, idrar üretimi ve azotlu atıkların uzaklaştırılması ile ilgili parametreler ABH tanımında kullanılagelmiştir. Yeni belirteçler (NGAL, cystatin-C vs.) ilgili bazı çalışmalar mevcutsa da, klinisyenler ve araştırmacılar glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) veya idrar çıkışındaki azalmayı, ya da

her ikisini birden ABH tanısı için kullanmaktadırlar [14]. Bir sendrom olarak da nitelenen ABH'nın tüm aşamalarını kapsamaya ve şiddetini belirlemeye yönelik olarak son yıllarda birçok uzlaşma toplantıları yapılmaktadır. Bu toplantılarda alınan kararlar doğrultusunda, bugün yaygın biçimde kullanılan, AKIN ve RIFLE kısaltmalarıyla bilinen iki tanı ve evreleme sistemi mevcuttur.

### **2.3.1. RIFLE kriterleri ve ilişkili çalışmalar**

ADQI grubu tarafından 2004 yılında RIFLE kısaltmasıyla belirtilen bir tanı sistemi oluşturulmuştur [1]. RIFLE kriterleri ABH için net bir tanımlama sağlamaktadır ve literatürde giderek daha sık biçimde kullanılmaktadır. ADQI çalışma grubu RIFLE kriterlerini oluştururken akut böbrek yetmezliği ABY/ ABH tanımında; klinik açıdan uygulanabilirlik, farklı hasta grupları ve araştırmalar için yüksek özgünlük ve duyarlılık, bazal kreatinin düzeyinin değerlendirmeye dahil edilmesi ve kronik böbrek yetmezliği zemininde akut alevlenmeleri tanımlamak için uygun oluşu gibi özellikleri göz önünde bulundurmuştur [14]. İdrar çıkışı, serum kreatinin düzeyindeki değişiklik ve GFR temel alınarak oluşturulan RIFLE, ABH şiddetini 3 aşamalı olarak (risk, hasar, yetmezlik) tanımlamasının yanı sıra 2 ayrı klinik sonuçtan (kayıp, son dönem böbrek hastalığı) bahseder [1]. Buna göre risk evresi, serum kreatinin değerinde 1.5-2 kat arasında yükselme ya da GFR değerinde % 25-50 arasında düşme; hasar evresi, serum kreatinin değerinde 2-3 kat arası yükselme ya da GFR değerinde %50-75 arasında düşme; yetmezlik evresi ise, serum kreatinin değerinde 3 kat ve üzerinde yükselme ya da bazal serum kreatinin değeri 4 mg/dl iken aniden 0.5 mg/dl'lik artış gözlenmesi veya GFR değerinin %75'ten fazla düşüşü olarak tanımlanmıştır. İdrar çıkışının 6 saat boyunca saatte 0.5 ml/kg'dan az ise hasta risk evresinde, bu durum 12 saat boyunca sürüyorsa hasar evresindedir. 24 saat boyunca idrar çıkışının 0.3 ml/kg/sa hızından düşük



seyretmesi ya da 12 saat süreyle anüri gözlenmesi yetmezlik evresini karşılar (Tablo 1). Yapılan birçok çalışmada RIFLE kriterleri kullanılarak tanımlanan ABH şiddeti ile yoğun bakım dahil hastane mortalitesindeki artış arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. RIFLE kriterlerinin kullanıldığı bir çalışmada ABH oranının evrelere göre dağılımı; “R (risk-risk)” evresinde % 37.7, “I (injury-hasar)” evresinde % 35.1, “F (failure-yetmezlik)” evresinde % 27; bu evrelerdeki mortalite oranları ise sırasıyla %38.3, %50, %74.5 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada yoğun bakımlarda mortaliteyi öngörmek amacıyla kullanılan APACHE II ve SAPS II gibi diğer skorlama sistemleri ile birlikte RIFLE kriterlerinin kullanımının, yoğun bakımlardaki ABH tanılı hastalarda değerli bir prognostik gösterge olabileceği belirtilmiştir [18]. 2004-2007 yılları arasında RIFLE kriterleri kullanılarak yapılan çalışmaların derlendiği ve ABH şiddeti ile mortalite ilişkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde, böbrek hasarı bulunmayan gruba kıyasla göreceli risk artışı; risk grubunda 2.4, hasar grubunda 4.15 ve yetmezlik grubunda 6.37 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada göreceli risk artışı; risk grubuna kıyasla hasar grubunda 1.51, yetmezlik grubunda 2.14 iken, hasar grubuna kıyasla yetmezlik grubunda 1.45 olarak bildirilmiştir [19].

Yaygın biçimde kabul görmekle birlikte RIFLE bazı kısıtlılıklara sahiptir. RIFLE kriterleri, bazal kreatinin değerinin bilindiği varsayılarak oluşturulmuştur. Bu kriterlerin kullanıldığı çalışmaların büyük kısmında (çalışmaya dahil olan hastaların çoğunda bazal serum kreatinin değeri bilinmediği için) ABH tanımını ve evrelemesini belirlerken, MDRD formülüne göre 75 ml/dk kreatinin klirensini sağlayan serum kreatinin değeri bazal değer olarak alınmıştır [20]. Bununla birlikte, ABH evresini belirleyen en yüksek kreatinin değeri izlemdeki en yüksek değer olarak öngörülmektedir. Yani tanısal süreçte kesin bir zaman aralığı bahsedilmemektedir. Ek olarak, hemodiyaliz ihtiyacının tanısal sürece ve klinik gidişe etkisi göz ardı edilmiştir. Bu kısıtlılıklardan yola çıkılarak AKIN kriterleri oluşturulmuştur.

**Tablo 1 - RIFLE kriterleri**

<b>Evre</b>	<b>Serum kreatinin kriteri</b>	<b>GFR kriteri</b>	<b>İdrar kriteri</b>
<b>Risk (Risk)</b>	1.5 kat yükselme	%25'ten fazla	6 saatlik zaman diliminde saatlik idrar çıkışı 0.5 ml/kg.dan düşük
<b>Hasar (Injury)</b>	2 kat yükselme	%50'den fazla	12 saatlik zaman diliminde saatlik idrar çıkışı 0.5 ml/kg.dan düşük
<b>Yetmezlik (Failure)</b>	3 kat yükselme veya; serum kreatinin 4 mg/dl iken 0.5 mg/dl ve üzerinde ani yükselme	%75'ten fazla	24 saatlik zaman diliminde saatlik idrar çıkışı 0.3 ml/kg.dan düşük veya; 12 saat boyunca anüri
<b>Kayıp (Loss)</b>	4 haftadan uzun süren kalıcı böbrek işlev bozukluğu		
<b>Son dönem böbrek yetmezliği (ESRD)</b>	3 aydan uzun süre diyaliz bağımlılığı		

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

-ABH tanımlanırken zamanlama ile ilgili kesinlik yoktur.

### **2.3.2. AKIN kriterleri ve ilişkili çalışmalar**

ABH tanısında kullanılan diğer bir skora sistemi AKIN tarafından 2005 yılında tanımlanmıştır. RIFLE kriterlerinin modifikasyonu niteliğinde olan bu skora sisteminde, serum kreatinin düzeyindeki 0.3 mg.lık artışın akut böbrek hasarı açısından anlamlı olduğu belirtilmiştir, serum kreatinin düzeyindeki artışın ve idrar çıkışının göz önünde bulundurulduğu 3 evre tanımlanmıştır [21]. Buna göre serum kreatinin değerinde 0.3 mg/dl artış veya 1,5-2 kat artış evre 1; serum kreatinin değerinde 2-3 kat arası yükselme evre 2;

serum kreatinin değerinde 3 kattan fazla yükselme veya serum kreatinin değeri 4mg/dl iken 0.5 mg/dl ve üzerinde ani yükselme evre 3 olarak sınıflandırılır. İdrar çıkışının 6 saat boyunca saatte 0.5 ml/kg'dan az ise hasta evre 1'de; bu durum 12 saat boyunca sürüyorsa evre 2'de; 24 saat boyunca idrar çıkışı 0.3 ml/kg/sa hızından düşükse ya da 12 saat süreyle anüri gözlenmişse evre 3'tedir (Tablo 2). RIFLE-“risk” kategorisi AKIN evre 1'e, “hasar” ve “yetmezlik” kategorileri sırasıyla AKIN evre 2 ve 3'e karşılık gelmektedir. RIFLE kriterlerindeki farklı olarak son 2 evre (“kayıp” ve “son dönem böbrek hastalığı”) ABH'nın sonuçları olarak kabul edilmiş ve tanı kriterlerine dahil edilmemiştir. Ayrıca AKIN kriterlerinde bazal serum kreatinin değeri, hastanın böbrek yetmezliğine girmeden hemen önceki kreatinin değeri olarak kabul edilir ve 48 saat içindeki ikinci bir serum kreatinin ölçümüne göre ABH evrelemesi yapılır. Böylece, RIFLE kriterlerinden farklı olarak, bazal kreatinin değerine olan bağımlılık ortadan kaldırılmıştır. Bununla birlikte, yeterli sıvı tedavisinin sağlanmasından sonraki kreatinin değerinin dikkate alınması önerilmektedir. Yine RIFLE kriterlerinden farklı olarak diyaliz ihtiyacının doğması hastayı (serum kreatinin değerinde ve idrar çıkışından bağımsız olarak) doğrudan evre 3'e dahil eder. İdrar miktarı ile ilişkili kriterleri RIFLE ile benzerlik göstermektedir. Ostermann ve ark. tarafından yapılan, 22303 hastanın dahil edildiği ve böbrek hasarının AKIN kriterlerine göre sınıflandırıldığı başka bir çalışmada, yoğun bakım izleminde böbrek hasarı olmayan grupta (%65.6) mortalite %10.7 iken, herhangi bir evrede böbrek hasarı saptanan grupta (%35.4) mortalite %31.1 olarak belirlenmiştir. Evrelere göre dağılım oranlarının; evre 1 için % 53.9, evre 2 için % 10.7, evre 3 için % 35.3 olduğu aynı çalışmada, evrelere ait mortaliteler sırasıyla; %20.1, %25.9, %49.6 olarak bildirilmiştir [22].

**Tablo 2 - AKIN kriterleri**

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

-ABH tanımlanırken 48 saat içindeki değişiklikler dikkate alınmaktadır.

a:Diyaliz tedavisi diğer kriterlerden bağımsız olarak ABH'nın evre 3 olarak sınıflandırılmasını gerektirmektedir

### **2.3.3. Karşılaştırmalı çalışmalar**

AKIN ve RIFLE kriterlerinin birlikte kullanıldığı Lopes ve ark.na ait bir çalışmada, aynı çalışma grubunda yoğun bakıma girişinin ilk 48 saatinde değerlendirilen hastaların % 43.8'i RIFLE kriterlerine göre, %50.4 'ü AKIN kriterlerine göre ABH tanısı almıştır. Evrelere göre dağılımlar; RIFLE risk grubunda %33.5, hasar grubunda %25.1, yetmezlik grubunda %44.3; AKIN evre 1'de %41.8, evre 2'de %20, evre 3'te %38 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada mortalite; herhangi bir RIFLE evresinde olanlarda %41.3, herhangi bir AKIN evresinde olanlarda % 39.8 olarak bildirilmiştir. AKIN kriterlerinin tanısız açıdan daha duyarlı olabileceği ancak mortalite öngörmede RIFLE kriterlerine üstünlüğü olmadığı sonucu çıkarılmıştır [23]. Bagshaw ve ark.nın yaptığı benzer başka bir çalışmada ise, aynı çalışma

grubundaki hastaların % 36.1'i RIFLE kriterlerine göre, %37.1'i AKIN kriterlerine göre ABH tanısı almıştır. Yine aynı çalışmada mortalite; herhangi bir RIFLE evresinde olanlarda %24.2, herhangi bir AKIN evresinde olanlarda % 24.5 olarak bildirilmiştir [24].

#### **2.3.4. Kısıtlılıklar**

RIFLE ve AKIN, bugüne dek ABH tanı ve evrelemesinde kullanılmak üzere oluşturulmuş en sistematik kriterler olmakla birlikte, her iki tanı sistemi de, ayrı ayrı ya da karşılaştırmalı olarak kullanıldıkları çalışmaların neredeyse tümünde mortalite öngörmede birbirlerine anlamlı üstünlük sağlayamamıştır [23, 24]. Her iki tanı sisteminde idrar miktarı kriterinin oligüri esas alınarak belirlenmiş olması tanımlamadaki diğer bir yetersizlik olarak görülebilir. Oligürik ve oligürik olmayan ABH birbirinden farklı kavramlardır. Dahası oligüri, böbrek yetmezliğinin şiddetinden bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve bir hastada oligüriye yol açan birden fazla durum bir arada bulunabilir. Diğer bir kısıtlılık, serum kreatinin düzeyinde yükselmeye ve/veya oligüriye yol açan patofizyolojik mekanizmanın göz önünde bulundurulmayışıdır. Benzer şiddette ABH tanımlanan iki hastadan yalnızca üriner obstrüksiyonu bulunan hastada klinik gidişin, septik şoktaki diğer hastaninkine kıyasla belirgin biçimde daha iyi olması muhtemeldir. Görülme oranı %50'leri bulan sepsis ilişkili ABH, giderek farklı bir süreç olarak kabul görmektedir [8, 25-27]. Bu algıda, septik ABH patogenezinde sepsis süreci ile ilişkili inflamatuvar ve nöroendokrin faktörler ile hemodinamik değişkenlikler de dahil birden fazla mekanizmanın yer alması rol oynamaktadır [13, 28, 29].

Mevcut RIFLE ve AKIN tanı kriterleri, bazı kısıtlılıkları olmakla birlikte, bugüne dek geliştirilmiş tanı sistemleri arasında üzerinde en çok görüş birliğinin sağlandığı ve yaygın biçimde çalışmaları yürütülen kriterlerdir. Bugüne dek yapılan ve yapılmakta olan çalışma

sonuçlarının yanı sıra, olası prospektif çalışmalardan elde edilecek sonuçlar, mevcut tanı sistemlerinin daha yeterli hale getirilmesine katkı sağlayacaktır.

### **3. AMAÇ**

Başlangıçta da belirtildiği gibi ABH tanısında standart kriterlerin oluşturulması zorunludur. Bu sayede hasarın derecesine göre gerekli tedavi yaklaşımı (koruma, sıvı tedavisi, etkenin ortadan kaldırılması, diyalize başlangıç zamanı vs.) daha nesnel biçimde öngörülerek mortalite ve morbiditede azalma sağlanabileceği gibi, böbrek işlevlerinin tamamen geri dönüş oranları artırılabilir.

ABH, günümüzde önemli bir yoğun bakım sendromu olarak görülmektedir ve AAH, ARDS, SIRS, sepsis gibi diğer yoğun bakım sendromları gibi klinik gidişi öngörmede kullanılabilir önemli klinik durumlar arasında yer almaktadır. Daha önce de bahsedildiği gibi, ABH evresinin klinik gidişi öngörmeye ve zamanında müdahaleye katkısını değerlendirmek amacıyla, ABH tanısının standardize edilmesine yönelik olarak tanımlanan RIFLE ve AKIN kriterlerinin klinikte kullanılmaya başlanması, yoğun bakım nefrolojisi alanında birçok faydalar sağlayacak bir adımdır.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın esas amacı; hastanemiz dahiliye yoğun bakım ünitesinde izlenmiş olan hastalarda gelişen ve (geriye dönük olarak toplanan veriler aracılığıyla) RIFLE ile AKIN kriterleri doğrultusunda tanımlanan ABH ile mortalite ilişkisinin belirlenmesidir. Ek olarak, ABH dışında kalan ve mortalite üzerinde etkisinin bulunduğu öngörülen yoğun bakıma özgü diğer parametreler de değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

#### 4. MATERYAL VE METOD

Ağustos 2003 - Mayıs 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (D.E.Ü.T.F.) Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen 1491 erişkin (17 yaş ve üstü) hastanın verileri incelendi. Veriler toplanırken hastane bilgi sistemindeki (Genesis, İzmir, Türkiye) ve hasta dosyalarındaki kayıtlar ile Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'ne ait yazılım kayıtları kullanıldı. Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı.

İlk olarak, serum kreatinin düzeyi 1.1'in üzerinde olan hastalar seçildi (n:589). Bunların içinden dahiliye yoğun bakımda 48 saatten daha kısa sürede kalanlar (n:185), kronik böbrek yetmezliği ve böbrek nakli öyküsü bulunanlar (n:128), tanısal açıdan verileri yetersiz olanlar (n:75) ile yoğun bakıma kabulünde serum kreatinin değeri en yüksek düzeyde olup izlemde gerileme eğiliminde olanlar (geç ABH, n:46) çalışma dışı bırakıldı. Böylece çalışmaya 155 hasta dahil edilmiş oldu. (Şekil 1). Hastalara ait yaş, cinsiyet, yoğun bakım endikasyonu, yandaş hastalıklar, APACHE-II ve SAPS-II skorları, yoğun bakımda izlem süresi, (mümkün ise) yoğun bakımdan taurcu olduktan sonraki izlem süresi, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, bazal ve en yüksek serum kreatinin değerleri, ABH tanısını aldığı idrar çıkışı (saatlik, 6 saatlik, 12 saatlik ve 24 saatlik olmak üzere), ABH tanısından bir gün önceki ve bir gün sonraki 24 saatlik idrar çıkışları ve aynı günlerdeki santral venöz basınç değerleri, vazopresor ve diüretik kullanımı, hemodiyaliz ihtiyacı ve süresi, sonlanım verileri kaydedildi. Vücut ağırlıkları izlem esnasında kaydedilmemiş olduğu için tüm hastaların vücut ağırlığı 70 kg varsayıldı. Yandaş hastalıklar; kardiyovasküler hastalık (diyabet, hipertansiyon, serebrovasküler olay, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği bu gruba dahil edildi), malignite (metastatik ya da metastatik olmayan solid ve hematolojik malignansiler), KOAH, karaciğer yetmezliği ve diğer olarak gruplandırıldı. Yoğun bakım endikasyonları; sepsis, solunum

yetmezliği (pnömoni ve kronik solunum yetmezliği dahil), diğer (hepatik ensefalopati, gastrointestinal kanama, serebrovasküler olay, sepsis olmaksızın dolaşım yetmezliği) olarak gruplandırıldı. APACHE II ve SAPS II skorları, hastanın yoğun bakıma girişinin ilk 24 saatindeki en kötü parametreler dikkate alınarak hesaplandı. İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda mekanik ventilasyon süresi, ventilatör ilişkili pnömoni riskinin süreyle doğru orantılı olarak artacağı öngörülerek, 1-5 gün, 6-10 gün ve 10 günden fazla olarak gruplandırıldı [30]. Yoğun bakım izlemi boyunca vazopresor (dopamin, adrenalin, noradrenalin) ve ABH tanısı aldığı günde, bir gün öncesinde ve bir gün sonrasında diüretik kullanımı olup olmadığı değerlendirildi. Hastaların vücut sıvı dengesini öngörmede kullanılmak üzere internal juguler ven kateteri takılmış olanlarda ABH tanısı konuğu günde ortalama santral venöz basınç değerleri alındı; 0-5 cmH<sub>2</sub>O hipovolemik, 6-12 cmH<sub>2</sub>O normovolemik, 12 cmH<sub>2</sub>O üzerindeki hipervolemik olarak değerlendirildi. Hastaların ilk kez ABH tanısı aldığı gün, bir gün öncesi ve bir gün sonrası 24 saatlik idrar çıkış miktarlarına bakıldı; 12 saat süreyle anürik ya da idrar çıkışı saatte 20 ml'den az ise "oligürik", fazla ise "oligürik olmayan" şeklinde gruplandırıldı [31]. Yoğun bakım izleminde hemodiyaliz ihtiyacı ve süreleri kaydedildi.

Tüm hastalar için RIFLE ve AKIN kriterlerine göre akut böbrek yetmezliği evresi belirlendi. (Tablo 1, Tablo 2).

RIFLE kriterlerine göre akut böbrek hasarı evrelemesi yapılırken; hastanın biliniyorsa bazal serum kreatinin değerı, bilinmiyorsa MDRD formülüne göre 75 ml/dk glomerüler filtrasyon hızına karşılık gelen serum kreatinin değerı kullanıldı [10]. Yoğun bakım kabul gününü veya izlemi boyunca serum kreatinin düzeyinin yükselme eğilimine girdiği günü izleyen 7 günlük sürede kaydedilen en yüksek serum kreatinin değerı dikkate alınarak RIFLE evrelemesi

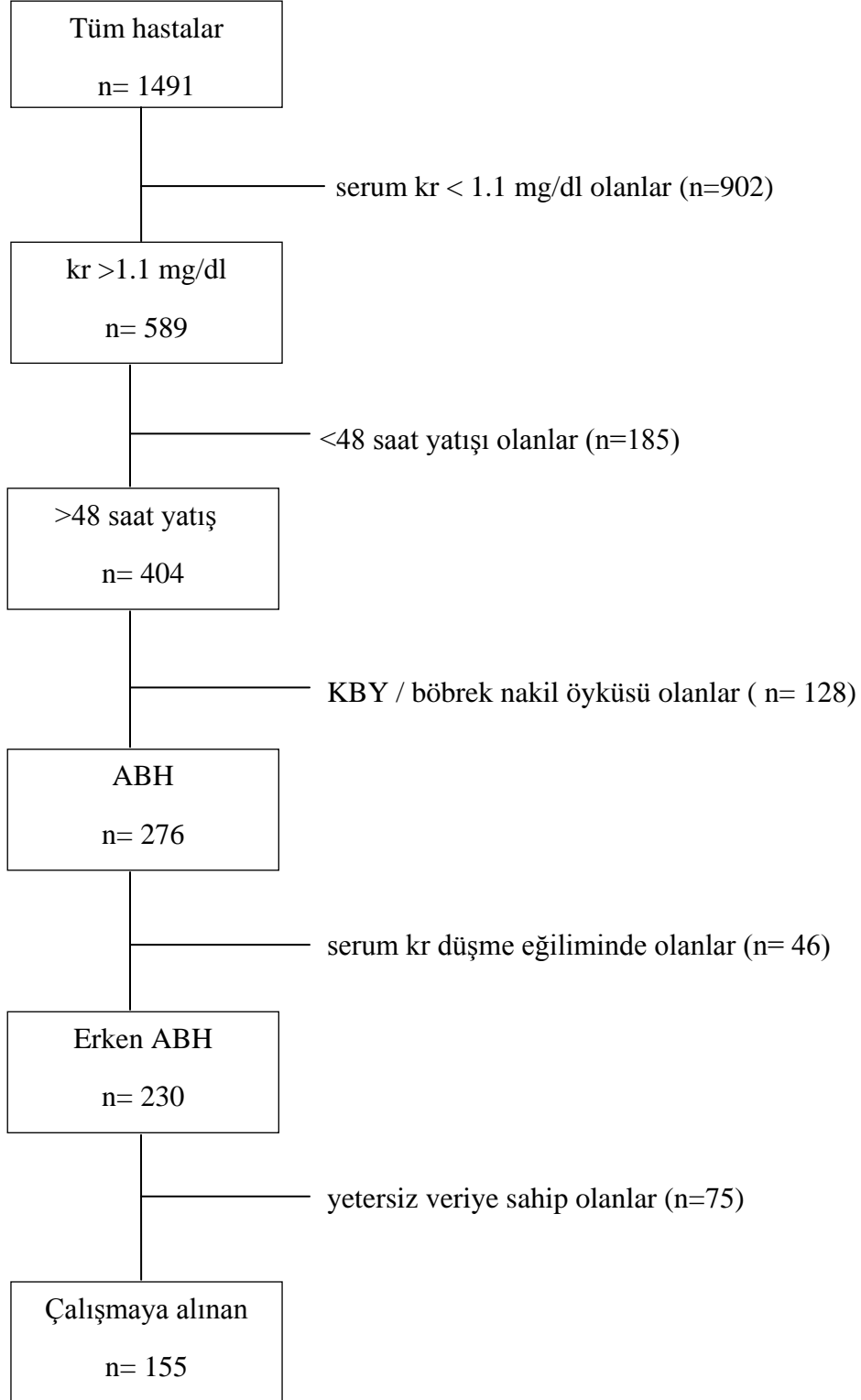


yapıldı. İdrar çıkışına göre RIFLE evrelemesi yapılırken 7 günlük sürede (saatlik, 6 saatlik, 12 saatlik ve 24 saatlik olarak) kaydedilen en düşük idrar çıkışı dikkate alındı.

AKIN kriterlerine göre ABH evrelemesi yapılırken hastanın yoğun bakıma girişindeki ya da izlemde normal düzeylerde seyretmekte iken yükselme eğilimine girdiği döneme rastlayan ilk serum kreatinin değeri bazal kreatinin olarak kabul edildi. 48 saat sonra ölçülen ikinci serum kreatinin değeri en yüksek kreatinin değeri olarak belirlendi ve buna göre AKIN evrelemesi yapıldı. İdrar çıkışına göre AKIN evrelemesi 48. saatteki idrar çıkışı (saatlik, 6 saatlik, 12 saatlik ve 24 saatlik olarak) dikkate alınarak belirlendi. Tanım gereği hemodiyalize giren hastalar, eğer ABH tanısı aldıkları günden itibaren hemodiyalize alınmaya başlanmışsa evre 3 olarak sınıflandı. Ancak sonraki günlerde başlanan hemodiyaliz tanısal parametre olarak dikkate alınmadı.

Her iki evreleme sisteminde serum kreatinin düzeyine ve idrar çıkışına göre yapılan evrelemelerden yüksek olan evre standart evre olarak belirlendi. Sonlanımlar açısından; böbrek hasarının 4 haftalık izlemde bazal değerine dönmesi “remisyon”, kreatinin klirensinin MDRD formülüne göre 75 ml/dk'nın altında seyretmesi ya da hemodiyaliz ihtiyacının devam etmesi “kalıcı böbrek hasarı”, 4 hafta ve öncesindeki (serum kreatinin değeri normal düzeylere gerilemiş olsa dahi) ölüm meydana gelmiş ise sonlanım “ölüm” olarak kaydedildi.

Şekil 1 – Çalışma grubu seçim şeması



## 5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Veri kaydında ve analizlerde Statistical Package of Social Science (SPSS) (Windows, sürüm 15) programı kullanıldı. P değeri  $<0,05$  anlamlı olarak kabul edildi. Parametrik olma koşullarının sağlanması için hasta sayısının her grupta 30'un üstünde olması koşulunun yanında, Kolmogorov-Smirnov analizi ile varyansların homojen olup olmadığı test edildi. Gruplar parametrik ya da nonparametrik olma durumuna göre ANOVA varyans analizi, Kruskal-Wallis veya ki-kare ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında farklılık olduğunda Mann-Whitney U veya ki kare testi kullanılarak ikişerli karşılaştırmalar yapıldı. Değişkenler arası ilişkilerin test edilmesinde Spearman's korelasyon analizi uygulandı. SAPS II ve APACHE II skorlarının ABH evrelerindeki performanslarının değerlendirilmesinde ROC analizi kullanıldı.

## 6. SONUÇLAR

### 6.1. Hastalara ait genel özellikler

Çalışmaya 155 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik ve klinik veriler tablo 3'te gösterilmiştir. Ortalama izlem süresi 12.7 (2-105) gün olan hastalarda yaş ortalaması  $60.3 \pm 16.8$ , kadın cinsiyet oranı %42.6'dır. Mortalite oranı %76.8 olarak bulunmuştur. Hastaların %43.6'sında ikiden fazla yandaş hastalık saptanmıştır, bunlar arasında bilinen kardiyovasküler hastalık oranı % 50.6'dır. Hastaların %59.7'sinde yoğun bakımda izlem endikasyonunun sepsis ya da SIRS olduğu görülmüştür. Hastaların %92.3'ünde invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. İnvaziv mekanik ventilasyon desteğinin 10 günden fazla sürdürüldüğü hasta oranı %31.6'dır ve bu hastalarda 75 günlük sağkalımın 10 günden az mekanik ventilasyon desteği verilen gruba kıyasla daha kötü olduğu saptanmıştır ( $p=0.00$ ).

Hastaların %45.8'inde ise sepsis ile solunum yetmezliğinin bir arada olduğu görülmüştür. Ortalama APACHE II skoru  $24.6 \pm 8.2$  ve SAPS II skoru  $55.8 \pm 19.6$  olarak hesaplanmıştır. APACHE II VE SAPS II skorları arasında korelasyon mevcuttur. (Tablo 4). Hastaların %69'unda CVP takibinin yapıldığı ve CVP değeri 6-12 cmH<sub>2</sub>O arasında (normovolemik) olan hasta oranının %30.3 olduğu saptanmıştır. Vazopresor ihtiyacı olan hasta oranı %95.5, diüretik kullanılma oranı ise %75'tir. Diüretik tercihi tüm hastalarda furosemid olmuştur. Hastaların %39.4'ünde ABH tanısı aldığı süreçteki idrar çıkışının oligürik düzeyde olduğu görülmüştür. 1., 6., 12., 24. saatlerdeki idrar çıkışları arasında korelasyon saptanmıştır. (Tablo 4). İzlem süresince herhangi bir zamanda hemodiyalize alınan hasta oranı %33.8'dir. Hemodiyaliz uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p=0.054$ ); hemodiyaliz uygulanan hastalarda 75 günlük sağkalımın, hemodiyaliz uygulanmayan hastalara kıyasla daha iyi olduğu saptanmıştır.

**Tablo 3 – Hastalara ait genel özellikler**

<b>Değişken</b>	<b>Değer</b>
Yaş (yıl)	60.3 ± 16.8
Kadın cinsiyet (n, %)	66, % 42.6
Kardiyovasküler hastalık (n, %)	78, % 50.6
Sepsis (n, %)	92, % 59.7
APACHE II (ortalama)	24.6 ± 8.2
SAPS II (ortalama)	55.8 ± 19.6
Bazal serum kreatinin – RIFLE (mg/dl)	0.87 ± 0.15
Bazal serum kreatinin – AKIN (mg/dl)	1.06 ± 0.41
Santral venöz basınç -(6-12 cmH <sub>2</sub> O) (n, %)	47, %30.3
İdrar çıkışı – (oligürik) (n, %)	61, %39.4
İnvaziv mekanik ventilasyon (n, %)	133, %92.3
Vazopresor (n, %)	148, %95.5
Diüretik (n, %)	102, %75
Hemodiyaliz (n,%)	52, %33.5
Ortalama izlem süresi (gün)	12.7 ± 12

n=155

**Tablo 4 – İdrar çıkış miktarı, APACHE II/SAPSII skorları arasındaki ilişki**

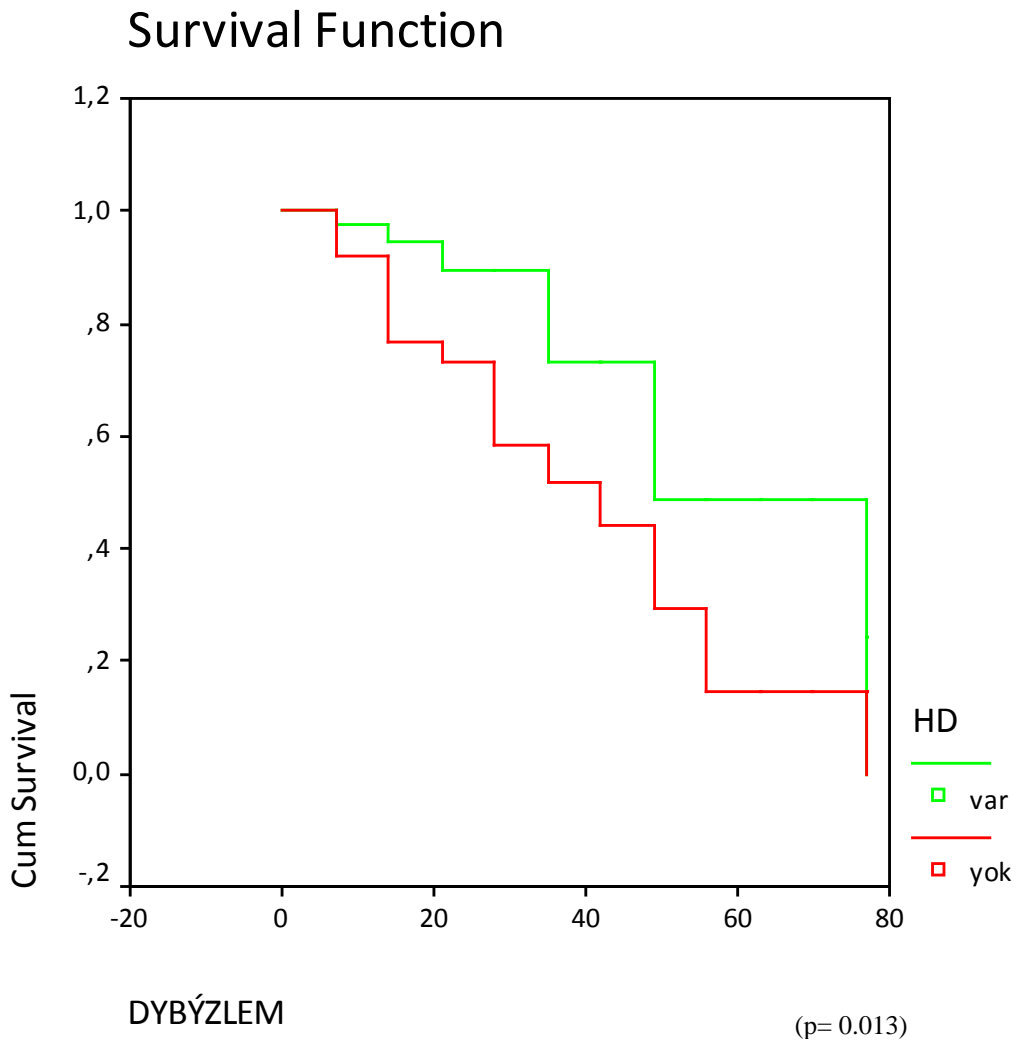
	APACHE II	SAPS II	1.saat idrar	6.saat idrar	12.saat idrar	24.saat idrar
APACHE II		r= 0.383	r= -0.031	r= 0.060	r= -0.044	r= -0.049
SAPS II	r= 0.383		r= -0.194	r= -0.165	r= -0.229	r= -0.255
1.saat idrar	r= -0.031	r= -0.194		r= 0.905	r=0.836	r=0.769
6.saat idrar	r= 0.060	r= -0.165	r= 0.905		r= 0.909	r= 0.824
12.saat idrar	r= -0.044	r= -0.229	r=0.836	r= 0.909		r= 0.872
24.saat idrar	r= -0.049	r= -0.255	r=0.769	r= 0.824	r= 0.872	

r: korelasyon katsayısı

**Tablo 5 – Hemodiyaliz uygulanma oranları ve ilişkili mortalite**

Hemodiyaliz	Var	Yok	p
Ölen (n,%)	45, % 86.5	75, % 72.8	0.054
Yaşayan (n,%)	7, % 13.5	28, % 27.2	

**Şekil 2 – Hemodiyaliz ile ilişkili sağkalm**



Survival Function: Yaşam tablosu grafiği, Cum Survival: Toplam sağkalm, DYBYZLEM: izlem süresi (gün), HD: Hemodiyaliz

## 6.2. RIFLE kriterlerine göre ABH evrelerine ait özellikler

ABH tanısı alan 155 hastanın % 9'unun risk, % 25.2'sinin hasar, % 65'inin yetmezlik evresinde olduğu görülmüştür (Tablo 6). Sadece idrar çıkışı kullanılarak evrenmesi halinde ise % 29'u (n=45) ABH tanımının dışında kalmıştır. Risk, hasar, yetmezlik evrelerine ait mortaliteler sırasıyla % 71.4, % 71.8, % 81.2 olarak saptanmıştır ve evreler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 8). Ortalama bazal serum kreatinin değeri  $0.87 \pm 0.15$  mg/dl, ABH evresinin belirlendiği ortalama serum kreatinin değeri ise  $2.76 \pm 1.38$  mg/dl.dir. Yaş ortalaması, cinsiyet, yandaş hastalık, yoğun bakımda izlem endikasyonu, mekanik ventilasyon ve vazopresor ihtiyacı açısından RIFLE evreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. APACHE II skorları açısından evreler arasında anlamlı fark bulunmazken, RIFLE yetmezlik evresine ait ortalama SAPS II skoru hasar evresine göre anlamlı olarak daha yüksektir (p=0.008). (Şekil 3). RIFLE hasar evresindeki hastaların diğer evrelere göre daha hipervolemik (CVP > 12 cmH<sub>2</sub>O) olduğu görülmüştür (p=0.001); risk ve hasar evreleri arasında bu açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Diüretik kullanım oranı risk evresinde % 50, hasar evresinde % 63.9, yetmezlik evresinde ise % 83.7 olarak saptanmıştır (p=0.005). Risk evresinde hemodiyaliz uygulanan hasta yok iken; yetmezlik evresinde hemodiyalize giren hasta sayısı hasar evresine kıyasla anlamlı olarak fazladır (n(hasar)=4, n(yetmezlik)=48; p<0.001).

## 6.3. AKIN kriterlerine göre ABH evrelerine ait özellikler

ABH tanısı alan 155 hastanın %22.7'sinin 1., % 31'inin 2., % 45.2'sinin 3. evrede olduğu görülmüştür. Standart AKIN evrelemesine göre ABH tanısı alan hastaların, sadece serum kreatinin değeri kullanılarak değerlendirilmesi halinde % 6.4'ü (n=10), sadece idrar çıkışı kullanılarak evrenmesi halinde ise % 29'u (n=45) ABH tanımının dışında kalmıştır. (Tablo 7). AKIN evre 1, evre 2 ve evre 3'e ait mortaliteler, sırasıyla % 69.7, %75, %81.4 olarak



saptanmıştır ve evreler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 8). Ortalama bazal serum kreatinin değeri  $1.06 \pm 0.41$  mg/dl, ABH evresinin belirlendiği ortalama serum kreatinin değeri ise  $2.19 \pm 1.12$  mg/dl'dir. Yaş ortalaması, cinsiyet, yandaş hastalık, yoğun bakımda izlem endikasyonu, mekanik ventilasyon ve vazopresor ihtiyacı açısından AKIN evreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. APACHE II skorları açısından evreler arasında anlamlı fark bulunmazken, RIFLE yetmezlik evresine ait ortalama SAPS II skoru hasar evresine göre anlamlı olarak daha yüksektir ( $p < 0.001$ ). (Şekil 4). AKIN evre 1'deki hastaların % 30.4'ünün, evre 3'teki hastaların ise %48.6'sının hipervolemik olduğu saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diüretik kullanım oranı evre 1'de % 59.4, evre 2'de % 76.7, evre 3'de ise %82.8 olarak saptanmıştır ( $p=0.047$ ). AKIN evre 1'de 1 hastaya hemodiyaliz uygulanmışken, bu oran evre 2'de %25, evre 3'te %75 olarak saptanmıştır (evre 2-3  $p=0.001$ ). (Hemodiyaliz endikasyonunun ve başlanma zamanının standart olmaması nedeniyle hemodiyaliz uygulanan her hasta AKIN kriterlerinin gerektirdiği şekilde evre 3'e dahil edilmemiştir).

**Tablo 6 – RIFLE evrelerinde hasta dağılımı**

<b>Evre</b>	<b>Kreatinin (%)</b>	<b>İdrar (%)</b>	<b>Kreatinin +İdrar (%)</b>
<b>Risk</b>	16.7	7.7	9
<b>Hasar</b>	39.4	21.9	25.2
<b>Yetmezlik</b>	43.9	41.3	65

**Tablo 7 – AKIN evrelerinde hasta dağılımı**

<b>Evre</b>	<b>Kreatinin (%)</b>	<b>İdrar (%)</b>	<b>Kreatinin +İdrar (%)</b>
<b>1</b>	47.2	7.7	22.7
<b>2</b>	24.5	21.9	31
<b>3</b>	21.9	41.3	45.2

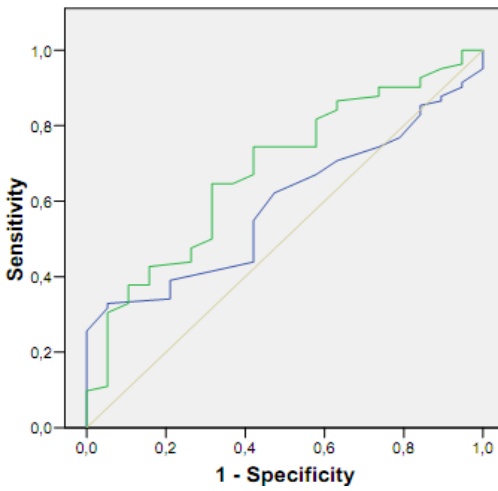
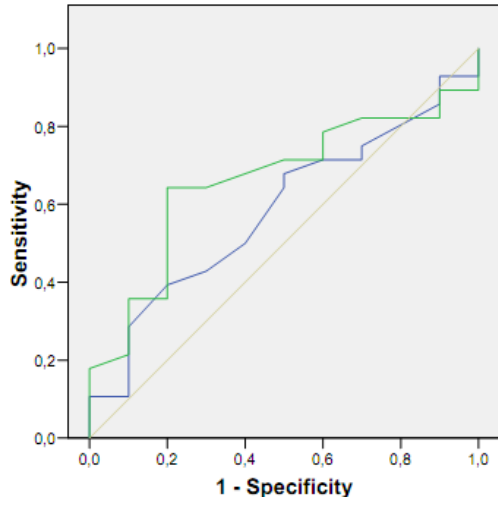
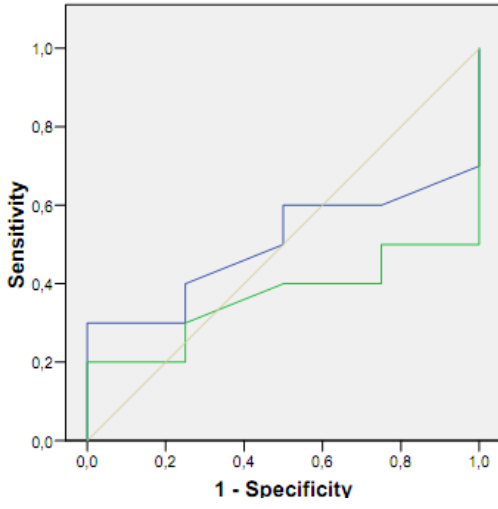
**Tablo 8 – ABH evrelerinde mortalite - RIFLE**

<b>Evre</b>	<b>Risk</b>	<b>Hasar</b>	<b>Yetmezlik</b>	<b>p</b>
<b>Ölen (n,%)</b>	10, % 71.4	28, % 71.8	82, % 81.2	0.40
<b>Yaşayan (n,%)</b>	4, % 28.6	11, % 28.2	19, % 18.8	

**Tablo 9 – ABH evrelerinde mortalite - AKIN**

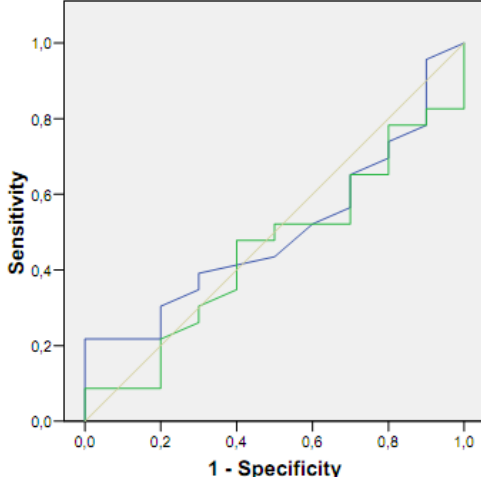
<b>Evre</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>p</b>
<b>Ölen (n,%)</b>	23, % 69.7	36, % 75	57, % 81.4	0.39
<b>Yaşayan (n,%)</b>	10, % 30.3	12, % 25	13, % 18.6	

#### Şekil 4 – SAPS II VE APACHE II skorlarına ait ROC eğrileri - RIFLE

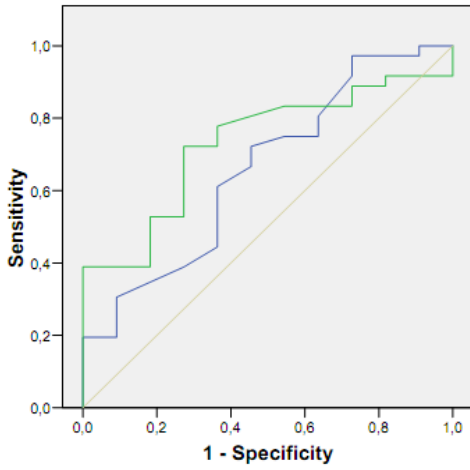


— SAPS II  
— APACHE II  
— Referans çizgisi

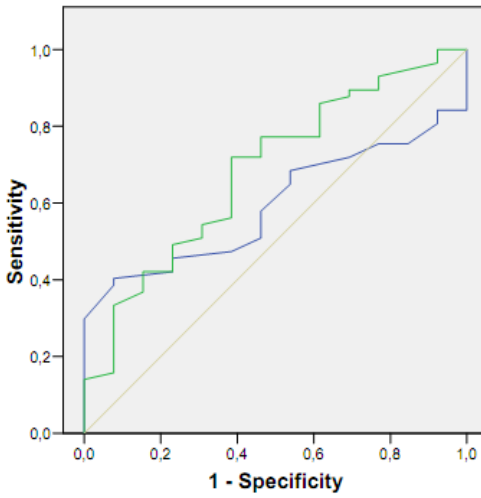
#### Şekil 4 – SAPS II VE APACHE II skorlarına ait ROC eğrileri - AKIN



A- Evre 1, eğri altındaki alan;  
SAPS II ( $0.45 \pm 0.10$ ,  $p=0.66$ ),  
APACHE II ( $0.50 \pm 0.10$ ,  $p=0.984$ )



B- Evre 2, eğri altındaki alan;  
SAPS II ( $0.73 \pm 0.07$ ,  $p=0.022$ ),  
APACHE II ( $0.65 \pm 0.09$ ,  $p=0.116$ )



C- Evre 3, eğri altındaki alan;  
SAPS II ( $0.68 \pm 0.08$ ,  $p=0.039$ ),  
APACHE II ( $0.59 \pm 0.06$ ,  $p=0.294$ )

— SAPS II  
— APACHE II  
— Referans çizgisi

## 7. TARTIŞMA

155 ABH tanılı hastanın iki farklı evreleme sistemine göre ABH şiddetinin ve ilişkili mortalitenin değerlendirildiği çalışmamızda RIFLE kriterlerine göre risk, hasar ve yetmezlik evrelerindeki dağılım oranları sırasıyla % 9, % 25.2, % 65 olarak belirlenmiştir. Benzer çalışmalar incelendiğinde dağılımların; risk evresi için % 21.4-% 44.8 arasında, hasar evresi için % 25.1-% 37.6 arasında, yetmezlik evresi için ise % 17.45-% 47.3 arasında olduğu görülmüştür [18, 23, 24, 32]. Bahsedilen çalışmalarda ABH evrelemesi yoğun bakıma kabuldeki ilk 24 – 48 saat içinde yapılmış, sonraki yoğun bakım izlemi süresince ABH şiddetinde değişiklik olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada RIFLE kriterlerine göre ABH evresi belirlenirken hastanın yoğun bakımdaki izleminde 1 hafta içindeki en yüksek kreatinin ve/veya en düşük idrar çıkışı dikkate alınmıştır. Hoste ve ark.na ait bir çalışmada, yoğun bakım izlemi boyunca başlangıçta RIFLE risk grubunda evrelenen hastaların bir kısmının hasar ve yetmezlik evrelerine ilerlediği kaydedilmiştir [33]. Herget-Rosenthal ve ark. tarafından RIFLE kriterlerinin kullanıldığı başka bir çalışmada en az 4 gün süreyle izlenen 44 hastadan 41'inin risk grubundan hasar grubuna, hasar grubundaki 28 hastanın da yetmezlik grubuna ilerlediği belirtilmiştir. Çalışmamamızdakine benzer oranların bulunduğu bu çalışmada ABH tanısı alan hastaların evrelere dağılımı (izlemdeki en yüksek evre dikkate alındığında); risk grubunda % 6.7, hasar grubunda % 29, yetmezlik grubunda ise % 63.5 olarak belirtilmiştir [34].

Çalışmamızda aynı hastalar için AKIN kriterlerine göre belirlenen ABH evrelerindeki dağılımlar evre 1, 2, 3 için sırasıyla % 21.3, % 31 ve % 45.2 olarak bulunmuştur. RIFLE evrelerindeki karşılıklarına bakıldığında iki sınıflama sistemi arasında farklılıklar dikkati çekmektedir. RIFLE evrelemesinde bazal kreatinin değeri olarak hastanın gerçek serum kreatinin değeri yerine MDRD formülünde 75 ml/dk GFR' ye karşılık gelen kreatinin değeri

kullanılmıştır. Bu durum tanısal GFR düşüşünün göreceli olarak belirginleşmesine ve dolayısıyla RIFLE evresinin yükselmesine sebep olabilir. AKIN evrelemesinde ise 48 saatlik süreçte en düşük gerçek serum kreatinin değerinin dikkate alınması bazal ve ABH evresini belirleyen serum kreatinin değerleri arasındaki farkın göreceli olarak daha düşük kalmasına sebep olabilir. Ek olarak, AKIN kriterleri için kullanılan ortalama bazal serum kreatinin değeri RIFLE kriterlerinininkine göre daha yüksektir. ABH evresinin belirlendiği ortalama serum kreatinin değeri açısından ise tersi söz konusudur. Bir diğer farklılık; AKIN evrelemesinin 48 saatlik zaman dilimiyle kısıtlı olması nedeniyle izlemde ABH şiddetindeki olası artış göz ardı edilmiştir.

RIFLE ve AKIN evrelemeleri sadece serum kreatinin kriteri kullanılarak yapıldığında AKIN kriterlerine göre ise 10 kişi ABH tanımının dışında kalmıştır. Bu durumun, yukarıda bahsedildiği gibi, bazal kreatinin değerleri belirlenirken farklı yöntemlerin kullanılmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

RIFLE ve AKIN evrelemeleri sadece idrar kriteri kullanılarak yapıldığında; her iki evrede de 45 kişinin ABH tanımını karşılamadığı görülmüştür. Literatüre bakıldığında benzer şekilde idrar kriterinin tek başına ABH tanımında kullanılması halinde ABH oranının belirgin biçimde düştüğü gözlenmiştir [23, 32]. Öte yandan, 75 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada Macedo ve ark., idrar kriterinin ABH tanısı koymak açısından serum kreatinin kriterine göre daha duyarlı olduğu belirtilmiştir [35]. Söz konusu çalışmada yazarlar, benzer çalışmalarla kıyaslandığında bu durumun MDRD formülü yerine gerçek serum kreatinin değerinin kullanılması nedeniyle serum kreatinin kriterine göre tanımlanan ABH oranının daha düşük olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda hem AKIN hem de RIFLE evrelerine bakıldığında ABH şiddeti arttıkça mortalitenin de arttığı görülmüştür ancak bu artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Hasta grubumuzun genel özelliklerine bakıldığında mortalitenin yüksek olması ve ABH dışında mortaliteyi etkileyebilecek başka faktörlerin de bulunması nedeniyle, ABH evreleri arasında mortalite açısından farkın ortadan kalkmış olabileceği düşünülmüştür. Bu açıdan diğer olası faktör, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı olabilir. Benzer çalışmalarda mortalite ve ABH şiddeti arasında korelasyon saptanmıştır. RIFLE kriterlerinin kullanıldığı 13 çalışmanın meta-analizinde (ABH tanısı almayanlar da dâhil) risk, hasar ve yetmezlik gruplarında mortaliteler sırasıyla; % 20, % 29,3, % 49.5 olarak hesaplanmıştır. Aynı meta-analizde ABH etiyojileri arasında sepsis % 25, prerenal sebepler % 38.9 olarak belirtilmiştir. Ayrıca; cerrahi ve medikal izlem, izlem süreleri, yandaş hastalıklar gibi özellikler açısından oldukça heterojendir [19].

Bu çalışmada % 59.7 olarak bulunan yüksek sepsis / SIRS oranının, % 76.8'e varan yüksek mortalitenin başlıca sebebi olduğu düşünülmüştür. % 95.5 oranında vazopresor kullanımının ve en az iki organ disfonksiyonunun (örneğin ABH ve solunum yetmezliği) olduğu göz önünde bulundurulursa, sepsis tanılı hastaların tamamına yakını için septik şok tanımı daha uygun olacaktır. Sepsis alt grubunda mortalite % 81.5, septik olmayan grupta mortalite % 29'dur (sonuçlarda verilmemiştir). Sepsis şiddeti arttıkça ABH evresinin de arttığını belirten yayınlar mevcuttur [27]. 1753 hastanın dâhil edildiği, RIFLE kriterlerinin ABH tanımında kullanıldığı, Bagshaw ve ark.na ait çok merkezli başka bir çalışmada septik ve septik olmayan ABH hastaları karşılaştırıldığında; septik olmayan grupta mortalite % 51.8 iken septik grupta mortalite % 70.2 olarak bulunmuştur ki; bu değer bizim sonucumuza daha yakın görünmektedir [25]. Benzer bir oran da Brivet ve ark. tarafından yapılan 360 hastalık bir çalışmada bulunmuştur; sepsis oranının % 47 olduğu ABH tanılı hasta grubunda genel mortalite % 58.3; septik grupta mortalite % 72 olarak belirtilmiştir [8]. Böbrek yetmezliği bulunan ve bulunmayan septik hastaların karşılaştırıldığı Türkiye'de yapılmış bir çalışmada



da Yeğenağa ve ark. ABH hastalarında mortalite % 65 olarak bildirilmiştir. Öte taraftan söz konusu çalışmada hastalar klinik açıdan bizim çalışmamızdakine göre daha iyi durumdadır (yaş ortalaması  $58.7 \pm 15.7$ ; APACHE II skoru  $21.89 \pm 7.04$ ; vazopresor kullanımı % 62.5) [26].

Bagshaw ve ark.na ait 120.123 hastanın dahil edildiği, AKIN ve RIFLE kriterlerinin birlikte uygulandığı ve ABH grubunda sepsis oranının % 40 civarında olduğu bir çalışmada mortalite % 29 civarında daha düşük bulunmakla birlikte mekanik ventilasyon ihtiyacı; % 49.4 , ortalama APACHE II skoru;  $18.3 \pm 8.3$  olarak belirtilmiştir [24] ki; bu özellikler açısından bizim hastalarımız daha ağır durumdadır (mekanik ventilasyon oranı %92.3; ortalama APACHE II skoru  $24.6 \pm 8.2$ ). AKIN kriterlerinin uygulandığı 794 hastalık başka bir çalışmada ABH hastalarında sepsis oranı %42, mortalite % 32 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada ortanca SAPS II skoru 27, ortanca APACHE II skoru 13, yaş ortalaması  $52.6 \pm 19.5$ 'tir [36]. Çalışmamıza ait yaş ortalaması ile SAPS II ve APACHE II skorları bu değerlerin çok üstündedir.

Yukarıda bahsi geçen çalışmalar da dahil olmak üzere, veriler septik ABH'nın diğer ABH tiplerinden ayrı olarak değerlendirilmesi gerektiğine ilişkin görüşü kuvvetlendirmektedir. Bunun sebebi sepsis ilişkili ABH'da patogenezin immunolojik, toksik, hemodinamik ve inflamatuvar olmak üzere birçok karmaşık yolağı içermesidir. Hemodinamideki bozulmanın tek başına yeterli olmadığı; sitokinler (TNF, lökotrienler, tromboksan A<sub>2</sub> vb.), nöroendokrin aracı moleküller (büyüme faktörleri, insulin vb.) ve enfektif patojene ait etkenler ile ilişkili toksisitenin ve apoptozun tübüllerde progresif kayba yol açtığı öngörülmektedir [13, 29] Bu veriler ışığında sepsis sürecinde ABH sıklığını azaltmaya yönelik olarak; yoğun insulin tedavisi ile glisemik kontrolün sağlanması, düşük tidal hacimli mekanik ventilasyon, aktive protein C ve kaspaz inhibitörleri gibi tedavi yaklaşımlarını içeren çalışmalar mevcuttur [28].

Çalışmamızda ABH hastalarında sepsis dışında mortaliteye etki eden faktörlerin, daha önce de belirtildiği gibi; mekanik ventilasyon ve vazopresor kullanım oranları ile yüksek SAPS ve APACHE II skorları olabileceği öngörülmüştür. Daha önce birçok çalışmada, söz konusu faktörlerin her birinin sağkalım üzerinde olumsuz etkisi bulunduğu gösterilmiştir [8, 23, 25, 32, 37, 38]. Çalışmamızda 10 günden uzun süre invaziv mekanik ventilasyon ile solutulan hastalarda, 10 günden az solutulanlara kıyasla 75 günlük sağkalımın daha kötü olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, ABH tanı kriterlerinin sadece yoğun bakım kabulünde ya da ilk günlerde ABH geliştiren hastalarla sınırlı kalmayıp, izlemi süresince herhangi bir zamanda böbrek fonksiyonları bozulma eğilimine giren hastalar için de kullanılması; bu hastaların ABH geliştirmeden önceki yoğun bakım dönemlerinde diğer olumsuz faktörlere (enfeksiyon, dehidratasyon, nefrotoksik ilaç ve kontrast vb.) maruz kalma olasılığını artırmaktadır. Dolayısıyla bu durumun ABH'dan bağımsız olarak mortaliteye olumsuz katkıda bulunabileceği akla gelmektedir.

Çalışma grubumuzda böbrek yerine koyma tedavisi % 33.8 hastada uygulanmıştır ve tümünde hemodiyaliz tercih edilmiştir. Çalışmamızda hemodiyaliz uygulanan grupta 75 günlük sağkalım daha iyi gibi görünse de, hasta sayımızın azlığı ve izlem sürelerinin, hemodiyalize başlama zamanının, hemodiyaliz uygulanma biçiminin (venövenöz diyaliz, aralıklı diyaliz, membran yapısı, akım hızı vb. açısından) standardize olmayışı, bu konuda yorum yapmamızı engellemektedir. ABH'da böbrek yerine koyma tedavisinin ne zaman ve nasıl uygulanacağı ile ilgili görüş birliği yoktur. Önceki çalışmalarda da bu oran oldukça değişkendir (% 4.9- %58) [2, 8]. Böbrek yerine koyma tedavisi uygulanan grupta % 65'leri bulan mortaliteden bahsedilmektedir [2, 8]

Diüretik kullanım oranı (%75) önceki çalışmalarla benzerdir [26, 39]. Her iki evreleme sisteminde de ABH şiddeti arttıkça diüretik kullanımı artmıştır ancak, diüretik kullanımı ile

mortalite arasında ilişki bulunmamıştır. Bazı çalışmalarda diüretik kullanımı yüksek mortalite ile ilişkilendirilirken, bazılarında ise mortalite üzerinde etkisinin olmadığı saptanmıştır [39, 40].

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık, önceki çalışmalara kıyasla hasta sayımızın oldukça az oluşudur. Diğer taraftan, önceki çalışmaların aksine tek merkezli oluşunun, hastalar arasındaki heterojeniteyi azalttığı düşünölebilir. Diğer bir kısıtlılık, mortalite oranımızın olasılıkla ABH dışı sebeplerden dolayı yüksek oluşu, mortalite oranları açısından ABH evreleri arasında karşılaştırma yapmayı güçleştirmiştir. Ayrıca alışmaya ABH olmayan grubun (veri toplama zorluğu nedeniyle) dahil edilememiş olması nedeniyle, merkezimizdeki ABH sıklığı belirlenememiştir. Yaşayan hastaların birçoğu yoğun bakım taburculuğundan sonraki dönemde yeterince izlenememekle birlikte; ortalama izlem süresi diğer çalışmalarla benzerdir.

## 8. SONUÇ VE ÖNERİLER

AKIN evrelemesi; bazal kreatinin değerine gereksinimi ortadan kaldırması, hemodiyaliz ihtiyacını tanıya dahil etmesi ve tanı zamanlaması için kesin süre ifade etmesi bakımından daha uygulanabilir görünmektedir. Ancak her iki tanı sisteminde de asıl eksik olan unsur, ABH etiolojisini göz ardı etmeleridir. Bu çalışmada olduğu gibi, ABH sebebinin büyük oranda sepsis olduğu gruplarda her iki tanı sistemi de yetersiz kalmış gibi görünmektedir. Mevcut kriterlerin etioloji dahil edilerek düzenlenmesi ve bununla paralel olarak; kliniğe yansımadan önce histolojik düzeyde değişikliklerin başladığı varsayılan bir sendrom olarak görülen ABH için biyolojik belirteçlerin belirlenmesi kaçınılmazdır.

Bu çalışma ülkemizde AKIN ve RIFLE kriterlerinin birlikte kullanılarak yoğun bakımdaki ABH'nın değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çok merkezli katılımla daha fazla hastanın dahil edilebileceği benzer çalışmalar yapılarak ülkemizdeki yoğun bakımlarda ABH sıklığı ve mortalitesinin belirlenmesinin, tanı yaklaşımında standardizasyonu sağlamasının yanı sıra; tedavi zamanlamasının ve yönteminin belirlenmesi açısından da gerekli olduğunu düşünüyoruz.

## 9. KAYNAKLAR

1. Bellomo, R., C. Ronco, J.A. Kellum, et al., 2004 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* 8: R204-212
2. Metnitz, P.G., C.G. Krenn, H. Steltzer, et al., 2002 Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30: 2051-2058
3. Uchino, S., J.A. Kellum, R. Bellomo, et al., 2005 Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813-818
4. Chertow, G.M., E.M. Levy, K.E. Hammermeister, et al., 1998 Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104: 343-348
5. de Mendonca, A., J.L. Vincent, P.M. Suter, et al., 2000 Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 26: 915-921
6. Cosentino, F., C. Chaff, and M. Piedmonte, 1994 Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 9 Suppl 4: 179-182
7. Liano, F. and J. Pascual, 1996 Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 50: 811-818
8. Brivet, F.G., D.J. Kleinknecht, P. Loirat, et al., 1996 Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a

- prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 24: 192-198
9. Kellum, J.A., N. Levin, C. Bouman, et al., 2002 Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 8: 509-514
  10. Bellomo, R., J. Kellum, and C. Ronco, 2001 Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 27: 1685-1688
  11. Devarajan, P., 2006 Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 17: 1503-1520
  12. Thurman, J.M., 2007 Triggers of inflammation after renal ischemia/reperfusion. *Clin Immunol* 123: 7-13
  13. Badr, K.F., V.E. Kelley, H.G. Rennke, et al., 1986 Roles for thromboxane A2 and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. *Kidney Int* 30: 474-480
  14. Venkataraman, R. and J.A. Kellum, 2007 Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med* 22: 187-193
  15. Bonventre, J.V. and A. Zuk, 2004 Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int* 66: 480-485
  16. Bonegio, R. and W. Lieberthal, 2002 Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11: 301-308
  17. Humphreys, B.D., M.T. Valerius, A. Kobayashi, et al., 2008 Intrinsic epithelial cells repair the kidney after injury. *Cell Stem Cell* 2: 284-291
  18. Abosaif, N.Y., Y.A. Tolba, M. Heap, et al., 2005 The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 46: 1038-1048
  19. Ricci, Z., D. Cruz, and C. Ronco, 2008 The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 73: 538-546

20. 2002 K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: S1-266
21. Mehta, R.L., J.A. Kellum, S.V. Shah, et al., 2007 Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11: R31
22. Ostermann, M. and R. Chang, 2008 Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care* 12: R144
23. Lopes, J.A., P. Fernandes, S. Jorge, et al., 2008 Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 12: R110
24. Bagshaw, S.M., C. George, and R. Bellomo, 2008 A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 23: 1569-1574
25. Bagshaw, S.M., S. Uchino, R. Bellomo, et al., 2007 Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 431-439
26. Yegenaga, I., E. Hoste, W. Van Biesen, et al., 2004 Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis* 43: 817-824
27. Lopes, J.A., S. Jorge, C. Resina, et al., 2007 Acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care* 11: 411
28. Wan, L., R. Bellomo, D. Di Giantomasso, et al., 2003 The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 9: 496-502
29. Marshall, J.C., J.L. Vincent, M.P. Fink, et al., 2003 Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis

- Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 31: 1560-1567
30. Pneumatikos, I.A., C.K. Dragoumanis, and D.E. Bouros, 2009 Ventilator-associated pneumonia or endotracheal tube-associated pneumonia? An approach to the pathogenesis and preventive strategies emphasizing the importance of endotracheal tube. *Anesthesiology* 110: 673-680
  31. Morgan, D.J. and K.M. Ho, A comparison of nonoliguric and oliguric severe acute kidney injury according to the risk injury failure loss end-stage (RIFLE) criteria. *Nephron Clin Pract* 115: c59-65
  32. Joannidis, M., B. Metnitz, P. Bauer, et al., 2009 Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 35: 1692-1702
  33. Hoste, E.A., G. Clermont, A. Kersten, et al., 2006 RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 10: R73
  34. Herget-Rosenthal, S., G. Marggraf, J. Husing, et al., 2004 Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 66: 1115-1122
  35. Macedo, E., R. Malhotra, R. Claure-Del Granado, et al., Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*
  36. Fonseca Ruiz, N.J., D.P. Castro, A.M. Guerra, et al., Renal injury study in critical ill patients in accordance with the new definition given by the Acute Kidney Injury Network. *J Crit Care*
  37. Ostermann, M. and R.W. Chang, 2007 Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 35: 1837-1843; quiz 1852



38. Cook, D.J., S.D. Walter, R.J. Cook, et al., 1998 Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 129: 433-440
39. Uchino, S., G.S. Doig, R. Bellomo, et al., 2004 Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 32: 1669-1677
40. Mehta, R.L., M.T. Pascual, S. Soroko, et al., 2002 Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 288: 2547-2553