



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT BÖBREK HASARINDA BİOELEKTRİK İMPEDANS
ANALİZ CİHAZI İLE TESPİT EDİLEN VÜCUT SIVI
DURUMUNUN DİĞER VOLÜM YÜKÜ BELİRTEÇLERİ
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nizam DEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M.Emin Yılmaz

DİYARBAKIR - 2013

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT BÖBREK HASARINDA BİOELEKTRİK İMPEDANS
ANALİZ CİHAZI İLE TESPİT EDİLEN VÜCUT SIVI
DURUMUNUN DİĞER VOLÜM YÜKÜ BELİRTEÇLERİ
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nizam DEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M.Emin Yılmaz

DİYARBAKIR – 2013

TEŞEKKÜR

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU' na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M.Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Alpaslan TUZCU, Prof.Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Vedat GÖRAL, Doç.Dr. Ebubekir Şenates, Yrd. Doç. Dr. M.Ali KAPLAN, Yrd. Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Yrd. Doç. Dr. Ali İNAL, Yrd. Doç. Dr. Sinan DAL, Uzman Dr.Zuhat Orakçı , Uzman Dr. Nazım EKİN, Uzman Dr. Coşkun BEYAZ, Uzman Dr. Faruk Kılınç ve Uzman Dr.Abdullah Karakuş'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin her aşamasında büyük emeği olan, yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU'NA, Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM'A ve Yrd. Doç. Dr.Zülfikar YILMAZ'A ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D. , Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D. , Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D. ve Radyoloji A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Güçlerini her zaman arkamda hissettiğim onlardan çaldığım zamanları mütavazilikle kabullenen özel insanlara; sevgili eşime ve yaşama sevincim olan oğluma , sevgili annem, babam ve kardeşlerim 'e sonsuz teşekkürler, minnettarım. Sonsuz teşekkürlerimle....

Dr. Nizam DEMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	3
İÇİNDEKİLER	4
SİMGELER KISALTMALAR	6
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	8
1- GİRİŞ VE AMAÇ	10
2- GENEL BİLGİLER	12
2.1 Böbreklerin Anatomisi	12
2.2 İdrar Oluşumu	14
2.3 Renal Sistemin Asit-Baz Dengesi Üzerine Etkileri	15
2.4 Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	15
2.5 Üre	16
2.6 Kreatinin	16
2.7 Klirens Kavramı Ve Kreatinin Klirensi	17
2.8 Akut Böbrek Yetmezliği Tanımı	17
2.9 Akut Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi	18
2.10 Sınıflama	20
2.10.1 Prerenal ABY	20
2.10.2 Renal (İntrinsik) ABY	22
2.10.3 Postrenal ABY	30
2.11 ABY'ye Tanısal Yaklaşım	30
2.12 ABY Kliniği Ve Komplikasyonları	31
2.13 Genel Yönetim Ve Komplikasyonların Tedavisi	33
2.14 ABY Komplikasyonlarının Tedavisi	33
2.15 Prerenal ABY 'de Tedavi	35
2.16 Renal-İntrensek ABY 'de Tedavi	35
2.17 Postrenal ABY 'de Tedavi	36
2.18 ABY 'de Dializ Tedavisi	36
2.19 Yoğun Bakım Ünitesinde ABY Ve RIFLE Kriterleri	36
2.20 Yoğun Bakım Ünitelerinde ABY'ye Yaklaşım	39
2.21 Yoğun Bakım Ünitelerinde ABY Ve Tedavi Seçenekleri	39
2.22 Yoğun Bakım Ünitelerinde ABY'den Korunma	41
2.3 Natriüretik Peptitler	43

2.4 Vücut Sıvı Kompozisyonları	51
2.5 Biyoelektrik Empedans Analiz	55
3- MATERYAL VE METOD	57
4- BULGULAR	60
5- TARTIŞMA	67
6-ÖZET	71
7-SUMMARY	73
8- KAYNAKLAR	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABY:	Akut Böbrek Yetmezliği
ABH:	Akut Böbrek Hasarı
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
NKF/DOQI:	National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality İnitative
GFH:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
SDBY:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
CCr:	Creatinine Clearence
GFR:	Glomerular Filtration Rate
TND:	Tük Nefroloji Derneği
RRT:	Renal Raplasman Tedavisi
HT:	Hipertansiyon
SKB:	Sistolik Kan Basıncı
DKB:	Diastolik Kan Basıncı
NSAİİ:	Non Steroid Anti-İnflamatuar İlaç
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
RAAS:	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
TGF-β:	Transforming Büyüme Faktörü Beta
ESS:	Ekstrasellüler Sıvı
JNC7:	Joint National Committee-7
ESH/ESC:	European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology
K/DOQİ:	Kidney Disease Outcomes Quality İnitative
EPO:	Eritropoetin
IGF-I:	İnsülin like Growth Faktör
USRDS:	United States Renal Data System
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
LVH:	Left Ventrikul Hypertrophy
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
NHANES:	National Health and Nutrition Examination Survey
CRP:	C- Reaktif Protein

TNF:	Tümör NekrozisFaktör
iPTH:	İmmünreaktif Paratiroid Hormon
EKG:	Elektrokardiyografi
ANP:	Atriyal Natriüretik Peptid
BNP:	Brain Natriüretik Peptit
CNP:	C tip Natriüretik Peptit
NT-proBNP:	N-Terminal Brain Natriüretik Peptit
NPR:	Natriüretik Peptid Reseptörü
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
SVH:	Sol ventrikül hipertrofisi
SAD:	Sol atrium dilatasyonu
VCI:	Vena Cava Inferior
KH:	Kapak hastalığı
SVDD:	Sol ventrikül diastolik disfonksiyon
VF:	Volüm Fazlası
İSS:	İntraselüler Sıvı
ESS:	Ekstraselüler Sıvı
TVS:	Total Vücut Sıvısı
RDS:	Rölatif Doku Sıvısı
NYHA:	New York Kalp Cemiyeti
AKIN:	Acute Kidney İnjury Network (AKIN)
AKI:	Acute Kidney İnjury
ADQI:	Akut Diyaliz Kalite İnsiyatifi Grubu

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1: Böbreğin Anatomik Yapısı	11
Şekil 2: Nefronun Yapısı	12
Şekil 3: Natriüretik Peptidlerin Yapısı.....	44
Şekil 4: proBNP Sentezi.....	46
Şekil 5: proBNP Sentezi.....	47
Şekil 6: BNP' nin Fizyolojik Etkileri.....	48
Şekil 7: Natriüretik Peptid Fonksiyonları.....	49
Şekil 8: BNP ve NT-pro BNP'nin sentez, salınım ve reseptör ilişkileri.....	51
Şekil 9: BIA Ölçüm, Şematik Görünüm	56
Şekil 10: Grup 1 ve Grup 2 arasında LogNT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması	63
Şekil 11: Grup 1 ve Grup 2 arasında VCI çaplarının karşılaştırılması	63
Şekil 12: Grup 1 ve Grup 2 arasında SVB değerlerinin karşılaştırılması	64

TABLULAR

Sayfa

Tablo 1: Genel Popülasyonda Akut Böbrek Yetmezliğinin İnsidans Ve Mortalitesi	19
Tablo 2: Prerenal Azotemi Sebepleri.....	21
Tablo 3: Renal (İntrinsik) ABY Sebepleri.....	23
Tablo 4: ATN'ye Yol Açabilen Endojen Ve Ekzojen Toksinler.....	26
Tablo 5: Prerenal ABY ile İntrensek-Renal ABY Ayırımında Kullanılan Kan-İdrar Testleri....	31
Tablo 6: RIFLE Kriterleri.....	39
Tablo 7: AKI Sınıflaması.....	39
Tablo8: AKIN: AKI(ABH) Tanımı.....	40
Tablo9: AKIN: AKI Modifikasyonu.....	40
Tablo10: Natriüretik Peptit Ailesi.....	46
Tablo11: Natriüretik Peptitlerin arttığı ve azaldığı durumlar.....	52
Tablo12: Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutma kriterleri.....	59
Tablo 13: Çalışmaya dahil olan hastaların etyolojik dağılımı.....	61
Tablo 14: Hastaların yatış esnasında etyolojilerine göre volüm yükü dağılımı,,.....	61
Tablo 15: Grupların yatış esnasındaki klinik, laboratuvar, EKO ve BIA değerleri.....	62
Tablo 16: Pearson korelasyon sonuçları	63

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Böbrek Yetmezliği kavramı oldukça geniş kapsamlı bir tanımlamadır. Bunun yerine, yetmezlik öncesinde görülen süreçlerin klinik olarak daha iyi anlaşılması bakımından Akut Böbrek Hasarı (ABH) kavramının kullanımı tercih edilmektedir. ABH tüm hospitalize hastaların % 5-7'sinde görülmektedir. Yoğun bakım hastalarında bu oran tanımlamada kullanılan kriterlere bağlı olarak % 1-25 arasında değişmektedir ve %50-70 gibi yüksek mortalite oranlarıyla birlikte. Nefroloji ve yoğun bakım alanında uluslararası uzmanlardan oluşan bir panel olan Akut Diyaliz Kalite İnsiyatifi grubu (ADQI) ABH açısından ortak bir tanıma duyulan ihtiyaca yanıt olarak; ABH tanımlaması ve sınıflandırması için bir dizi ortak fikir geliştirmiş ve yayınlamıştır. Baş harfleri RIFLE kelimesini oluşturan bu kriterler Mayıs 2002'de Vicenza'da ADQI konferansı esnasında oluşturulmuştur ve taslak halinde yayımlanmıştır. RIFLE sınıflandırma sistemi bir hasta popülasyonunu renal fonksiyonlarına göre kategorize etme imkanı sağlamaktadır. RIFLE kriterleri renal disfonksiyonu mevcut bozukluk derecesine göre sınıflamaktadır; Üç şiddet derecesi; Risk (R=risk), Injury (I=hasarlanma), Failure(F=yetmezlik) ve iki sonuç sınıfı;Loss (L=böbrek fonksiyonlarının uzun süreli kaybı), End Stage Renal Disease (E=son dönem böbrek hastalığı) mevcuttur. RIFLE sınıflaması RIFLE-R grubunda yüksek duyarlılığa, RIFLE-F grubunda yüksek özgüllüğe sahiptir. Ancak RIFLE kriterleri kreatinin için bir zaman bileşeni içermediğinden, dinamik bir sürecin analizine izin vermemektedir. Bu yüzden bu kriterler daha sonra Acute Kidney Injury Network (AKIN)tarafından değiştirilerek yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur; bu kriterler ABH'yı böbrek fonksiyonlarında akut (48 saat içinde) bir düşüş olarak tanımlamaktadır. Hipervolemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve metabolik asidoz gibi oligürik ABH'nın ciddi komplikasyonlarından ve tanı anından itibaren bunu önlemeye yönelik girişimlerde bulunulması hayati önem taşımaktadır. Özellikle oligürik prerenal etyolojili ABH hastalarında kontrolsüz sıvı replasmanı bu hastalarda volum yüküne yol açarak morbidite ve mortaliteyi arttırabilir. Dolayısıyla prerenal ABH etyolojili hastalarda sıvı replasmanı kontrollü bir şekilde yapılmalıdır. Bu hastaların hastaneye kabulü esnasında volum fazlalığının olup olmadığının tespit edilmesi, miktarının belirlenmesi ve ona göre yakın takip yapılması morbidite ve mortalite de anlamlı düşüş sağlayabilir.

Volüm yükünün belirlenmesinde kan basıncı ölçümü, dakika nabız sayımı, pretibial ve sakral ödemin tespiti, PA akciğer grafisi ve hatta santral venöz basınç ölçümü gibi ilk başta

yapılabilen ölçümler yeterli olmayabilir. Dolayısıyla bu hasta grubunda volüm statüsünü daha objektif ve güvenilir ölçümlerle belirlemek gerekmektedir. Bu amaçla bioelektrik impedans analiz, vena kava inferior çap ölçümü ve NT-proBNP tetkiki son zamanlarda vücut sıvı yükünü belirlemek için geliştirilen önemli parametrelerdir.

Biyoelektrik impedans Analiz, vücut sıvı kompozisyonunun belirlenmesinde son yıllarda kullanılmaya başlanmış, detaylı bilgiler veren, kolay uygulanabilir, ucuz bir yöntemdir. Bu teknoloji insan vücudundaki akım iletimi esasına dayanmakta olup su ve iyonlara bağlı oluşan rezistansı ve hücre membranlarının kapasitör özelliğine bağlı olarak meydana gelen reaktanları ölçer.

Ekokardiografi ile volüm yükündeki artışa duyarlı kardiyak çap ve volümlerin tespiti tanı ve takipte kullanılabilir. Vena kava inferior çap ölçümü son zamanlarda volüm yükünün tespitinde kullanılan önemli bir ekokardiyografik parametredir.

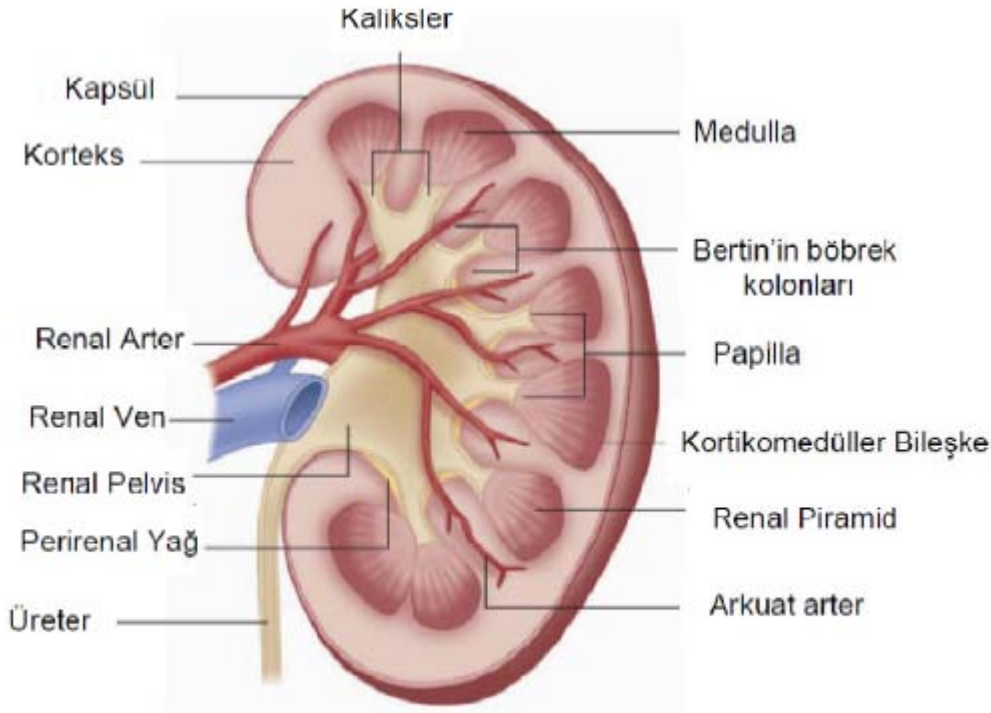
Volüm yükünün tespitinde kullanılan bir diğer tetkik NT-proBNP'dir. NT-proBNP volüm ve basınç yüküne bağlı olarak salgılanır. Diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır.

Bu amaçla çalışmamızda daha önce böbrek hasarı meydana gelmemiş tüm ABH 'lı hastalarda vücut sıvı statusu bioelektrik impedans analiz ile ölçüldü ve diğer volüm belirteçleri olan vena kava inferior çapı ve NT-proBNP değeri ile ilişkisi değerlendirildi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Böbreklerin Anatomisi

Böbrekler retroperitoneal boşlukta yer alan organlar olup, T12 düzeyinden L3 düzeyine uzanırlar. Karaciğerin pozisyonundan dolayı sağ böbrek sola göre biraz aşağıdadır. Böbreğin yetişkin bir insandaki boyutları kişinin vücut yüzey alanıyla değişmekle birlikte yaklaşık olarak: uzunluğu 12-13 cm, eni 6-7 cm ve derinliği 3 cm'dir. Ortalama ağırlığı 115-170 g'dır(1,2).

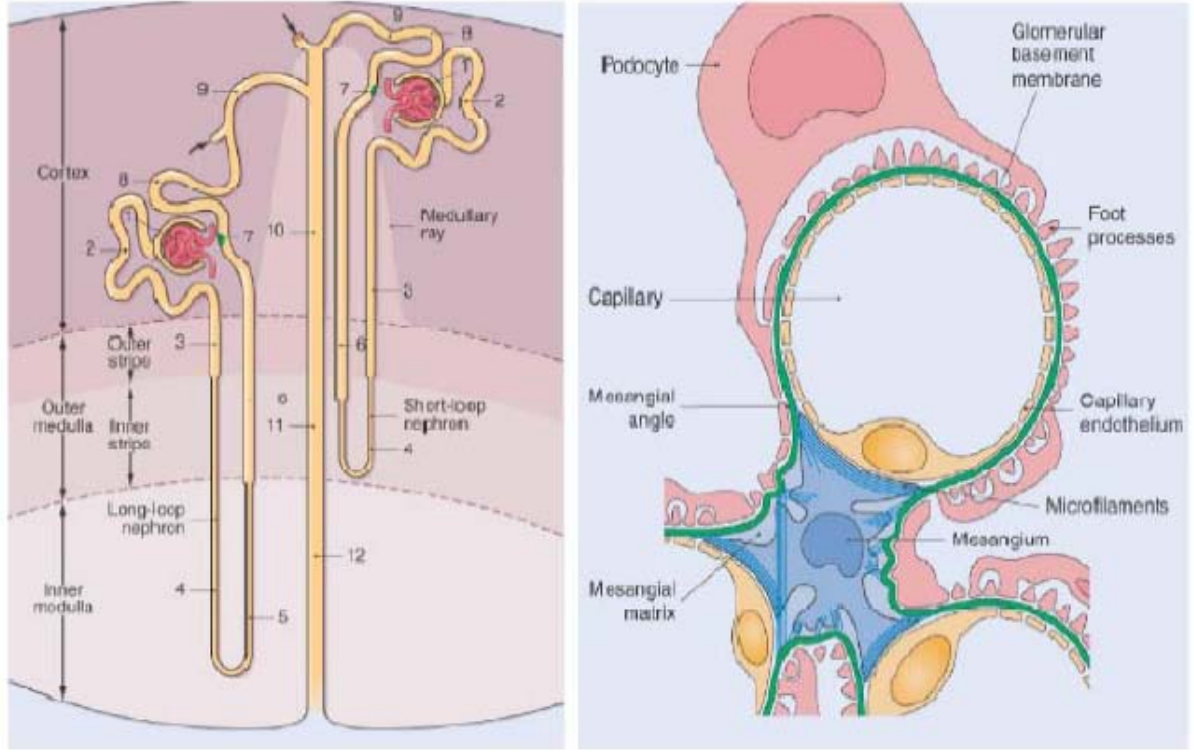


Şekil 1. Böbreğin anatomik yapısı (1)

Böbreklerin konkav olan iç yüzünde böbrek hilusu bulunmaktadır. Böbrek hilusunda böbreğin damarları, lenfatikler, sinirler ve renal pelvis yer alır. Renal pelvis ilk önce majör kaliks, majör kaliksler de 8 veya daha fazla minör kaliks'e bölünür. Böbreğin sagittal kesitinde medulla ve korteks olmak üzere 2 ayrı bölge vardır. Böbrek medullası genellikle 12-18 konik yapıdaki piramitten oluşmaktadır. Her bir piramidin tabanı kortikomedüller sınıra dayalı olup tepeleri böbrek pelvisi içine doğru uzanır. Papillalar minör kalikslerin içine doğru çıkıntı yapar. Her bir papillaya 15 veya daha fazla terminal kollektör kanal (Bellini) açılır. Yaklaşık 1 cm kalınlığındaki böbrek korteksi, piramidlerin tabanını örter ve piramidler arasından içeriye doğru ilerler (Bertinin böbrek kolonları)(1,2).

Her bir böbrek, genellikle birinci lomber vertebra hizasında aortadan çıkan tek bir arter ile kanlanır. Bu arterler dallanarak sırasıyla segmental, interlobar, arcuat, interlobular, afferent ve efferent arteriollere kadar uzanır ve venöz sistem yoluyla inferior vena kavaya dökülür(1,2).

Böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesi nefrondur. Her bir böbrekte yaklaşık 1 milyon-1 milyon 200 bin nefron bulunur. Her bir nefron 5 bölüm içermektedir:



Şekil 2.Nefronun Yapısı (3).1;Glomerül ve Bowman kapsülü 2;Proksimal kıvrımlı tübül 3;Proksimal düz tübül(pars rekta) 4;ince inen kol 5;ince çıkan kol 6;Kalın çıkan kol 7;Makula densa 8;Distal kıvrımlı tübül 9;Bağlayıcı tübül 10;Kortikal toplayıcı kanal 11;Dış medüller toplayıcı kanal 12; İç medüller toplayıcı kanal

1-Glomerül: Bowman kapsülü olarak bilinen renal tübülün genişlemiş son bölümü tarafından çevrelenmiş kapiller yumaklardır. Kapiller yumak ve mezenşiyum, podosit denen epitelyal hücrelerce sarılmıştır. Bowman kapsülünün katları arasında yer alan ve tübüler alana açılan bölge ise idrar boşluğudur.

1.a Glomerülüs: Glomerülüsün yapısı 3 ana hücre (endotelyal, mezenşiyal, epitelyal hücreler) ve filtrasyon fonksiyonu olan iki ekstraselüler bölgeden (GBM ve mezenşiyal matriks) oluşmaktadır.

1.a.1 Endotelyal Hücreler: Glomerüler kapillerler, fenestrasyonlu endotel ile döşelidir. Nükleusları mezenşiyuma bitişik olan endotel hücreleri, insanlardaki çapı 70-100 nm olan porlar fenestrasyonlara sahiptir. Bu yapısal özelliği dolayısıyla büyük moleküllerin geçişine karşı

önemli bir engel oluşturmazlar. Endotel yüzeyi polianyonik glikoproteinler nedeniyle negatif yüklüdür.

1.a.2 Epitelyal Hücreler: İki tip epitelyal hücre vardır. Biri pariyetal epitel hücresi olup bowman kapsülünün dış kısmındadır. Bowman kapsülü denince de bu tabaka anlaşılır ve proksimal tübülüs hücresi ile devam eder. Diğeri visseral epitelyum hücreleri podosit denilen ayaksı uzantılarla bazal membrana dayanırlar. Ayaksı uzantılar arasındaki boşluklar slit diyaframlarla kapatılmıştır. Ayaksı uzantıların ve slit diyaframların yüzeyi siyaloproteinlerden zengin glikoproteinlerle örtülüdür. Bunlar özellikle albümin gibi negatif yüklü makromolekülleri iterek filtrasyona engel olurlar.

1.a.3 Mezenşiyal Hücreler: Mezenşiyumda fagositik yeteneği olan ve olmayan iki tip hücre bulunur. Fagositik olmayan hücreler çoğunlukta olup düz kas hücreleri gibi davranır ve özellikle AT-2 veya vazopressinle kontraksiyon yaparlar. Ayrıca çeşitli tipte kollagen sentezlerler. İkinci tip mezenşiyum hücreleri fagositer fonksiyona sahip makrofajlardır .

2- Proksimal Tübül: Kortekste lokalizedir.

3- Henle Lupu: Kortikomedüller birleşim yerine lokalizedir.

4- Distal Tübül: Kortekstedir.

5- Toplayıcı Kanal: İki veya daha fazla distal tübülden oluşmuştur. Korteks ve medulladan geçerek idrarı drene ederler (şekil 2).

Kortikal nefronların glomerülleri korteksin dış kısmındadır. Sadece Henle kıvrımı dış medullaya kadar iner. Efferent arteriolü tübüller etrafında peritübüler kapiller ağ oluşturur. Jukstamedüller nefronların glomerülleri korteks ile medulla arasındadır. Henle kıvrımı medullanın derinliklerine kadar iner. Efferent arteriolü henle kıvrımı ile yan yana seyreden ve medullanın derinliklerine kadar inen farklı bir kapiller ağ oluşturur. Bu organizasyon idrarın yoğunlaştırılmasında önemlidir(3).

Böbrekler kanı süzerek idrarı oluştururlar. İdrar üreterler aracılığı ile mesanede toplanır, üretrayla dışarı atılır. İdrar ile üre ve ürik asit gibi nitrojen içeren metabolizma ürünleri atılır. Nitrojen atıklarının en önemli kaynağı proteinler ve pürin bazlarıdır. Pürin bazlarının yıkım ürünü ürik asit, proteinlerin yıkımıyla oluşan ürün ise amonyaktır. Amonyak hücreler için oldukça toksik bir madde olduğundan karaciğerde üre haline dönüştürülür ve üre böbrek tarafından atılır(4).

2.2 İdrar Oluşumu

3 aşaması vardır:

- 1) Filtrasyon
- 2) Geri Emilme (Reabsorbsiyon)
- 3) Salgilama (Ekskresyon)

1.Filtrasyon: Afferent arteriol ile glomerüler kapiller yumağa ulaşan kanın proteinleri ve hücreleri dışındaki tüm elemanları bowman kapsülü içine süzülür ve içeriği proteinler dışında plazmanın yapısı ile eş değer sayılabilir.

Glomerül kapillerlerindeki filtrasyon hızı (GFH), birim zamanda süzülen plazma miktarı olarak tanımlanır (normal değeri 125 ml/dk). Normalde böbrekler bir dakikada 125 ml yani günde 180 litre plazmayı filtre eder. Böbreklerde filtre edilen plazma miktarı bu kadar yüksekken, günde çıkarılan idrar miktarı ortalama 1-1.5 litre kadardır. GFH çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir. Glomerül kapilleri içindeki kanın hidrostatik basıncının azalması filtrasyonu azaltır, yükselmesi artırır. Kapillerdeki hidrostatik basınç, afferent arteriol daralmasında, böbreğe gelen kan miktarının azalmasında (arteriyel kan basıncının düşmesi ve kan kayıpları gibi koşullarda) azalır. Buna karşı efferent arteriol daralması, basıncı yükseltir. Glomerül kapillerindeki geçirgenlik artışları GFH'yi artırır. Bowman kapsülü içindeki sıvının basıncının artması filtrasyonu azaltır.

2. Geri Emilim (Reabsorbsiyon): Filtrat içindeki su ve maddeler basit diffüzyon ve aktif taşınma ile önce tübülüs hücrelerine, buradan da kana geri emilirler. Maddelerin geri emilimleri organizmanın gereksinimi doğrultusunda düzenlenmektedir. Geri emilimin % 90'ı proksimal tübülüs bölgesinde yapılmaktadır. Bu bölgede geri emilen maddeler, neden oldukları ozmotik güç ile bir miktar suyun da geri emilimini sağlarlar. Tübülüslerde geri emilemeyen madde miktarının artması suyun geri emilimini azaltarak diürece neden olur. Diüretik ilaçlar, bazı maddelerin geri emilimini engelleyerek, mannitol ise tübülüslerden reabsorbe olamadığı için diürece neden olmaktadır(4).

Aldosteron distal tübülüs bölgesine etki ederek Na⁺ iyonunun geri emilimini artırırken K⁺ iyonunun idrar ile atılmasını hızlandırır. ADH ise toplayıcı kanalların suya olan geçirgenliğini kontrol etmektedir. ADH varlığında toplayıcı kanallarda suyun geri emilimi artar ve konsantrite idrar çıkarılır. ADH yokluğunda idrar ile çıkarılan su miktarının artması ile idrar dilüe olur. Tübülüslerden aktif taşınma ile geri emilen maddeler için bir eşik değer söz konusudur. Bu duruma en iyi örnek glukoz taşınmasıdır. Kan glukoz konsantrasyonu normal olduğu zaman glomerüllerden filtre olan glukozun hepsi proksimal tübülüs bölgesinde aktif taşınma ile geri emilir ve idrara hiç glukoz çıkmaz. Kan glukoz konsantrasyonu normalden

yüksek olduğu zaman glukozun fazlası geri emilemez ve glukoz idrara çıkar. Geri emilemeyip tübülüs sıvısı içinde kalan glukoz fazlası, ozmotik güç oluşturarak suyu da beraberinde sürükler ve poliüri meydana gelir(4,5).

3.Salgılama (Ekskresyon): İdrar oluşması sırasında bazı maddeler doğrudan tübülüs epitelyum hücreleri tarafından tübülüsler içine salgılanmaktadır. Penisilin bu tip maddelere iyi bir örnektir. Bazı maddeler ise hem glomerül filtrasyonu yoluyla hem de ekskresyon ile idrara çıkmaktadır. Bu tip maddeye en iyi örnek ise kreatinindir(4,5) .

2.3 Renal Sistemin Asit-Baz Dengesi Üzerine Etkileri

Böbrekler organizmanın asit-baz dengesinin düzenlenmesinde önemli paya sahip organlardır. Vücut sıvılarındaki H⁺ iyonu arttığında (asidozda) böbrekler idrar ile H⁺ iyonu atılmasını hızlandırıp, kanda bikarbonat (HCO₃) iyonunun konsantrasyonunu yükseltmek için bikarbonatın reabsorbsiyonunu arttırlar. Alkalozda ise idrar ile bikarbonat atılımını hızlandırır. Vücut sıvılarının pH'sı çok dar sınırlar içinde sabit tutulmaya çalışılırken idrarın pH'sı 4.5 ile 8 arasında değişim gösterir(6,7).

2.4 Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Böbrek fonksiyonunu değerlendirmede renal plazma ve kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve filtrasyon fraksiyonu gibi yöntemler kullanılabilir. Ancak en uygun yol GFH'nin değerlendirilmesidir. Renal plazma ve kan akımı daha çok klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. Her iki böbreğin toplam ağırlığı yaklaşık 300 g olmakla birlikte kardiyak debinin dörtte birini alırlar. Renal kan akımı 1200 ml/dk, renal plazma akımı 600 ml/dk'dır. Bu akımın yaklaşık % 20'si ultrafiltrata geçer ve GFH normal bir erişkinde 125 ml/dk/1.73 m²'dir. Bu da günlük 180 litrelik bir ultrafiltratı oluşturur(6,7).

Klinik pratikte böbreklerin fonksiyonlarının değerlendirilmesi GFH'nin hesaplanması ya da daha basit testlere dayalı olarak GFH'nin tahmini ile yapılır. Bunun için ideal olan maddenin kana sabit bir hızla girmesi (endojen ya da ekzojen), hücre dışı sıvıda serbestçe dağılması, proteine bağlanmaması, glomerüllerden serbestçe filtre olması, renal metabolizmasının olmaması, tübüler reabsorbsiyonunun ve sekresyonunun olmaması ve böbrek dışı eliminasyonunun olmaması gereklidir. Bu özellikleri taşıyan maddenin ayrıca klinik pratikte kullanılabilmesi için yöntemin ucuz, güvenilir, kesin olması, kandaki diğer bileşiklerle etkileşime girmemesi ve kendisinin GFH üzerinde herhangi bir etkisinin olmaması gereklidir. Bu değerlendirme basitten karmaşığa doğru serum üre ve kreatinin değerleri, yaşa göre hesaplanmış kreatinin klirensi, sintigrafik yöntemler ve inülin klirensi ile yapılabilir(6-8) .

2.5 ÜRE

Üre molekül ağırlığı 60 olan ve karaciğer tarafından protein metabolizması sonucunda ortaya çıkan amonyaktan sentezlenen bir maddedir. Birçok laboratuvar üre içindeki nitrojeni ölçerek BUN sonucunu vermektedir. Üre ve BUN arasındaki ilişki; üre: BUN x 2.14 olarak formüle edilebilir. Kan BUN düzeyleri laboratuvardan laboratuvara değişmekle birlikte 10- 21 mg/dl'dir. Karaciğerde sentezlendiği ve tübüler reabsorbsiyonu da olduğu için renal fonksiyon bozukluğu olmadan da kan BUN düzeylerinde değişimler olabilmektedir. Artmış protein alımı, aminoasit infüzyonu, GİS kanaması, her türlü katabolik durumlar ile kortikosteroid veya tetrasiklin kullanımı artmış BUN düzeylerine yol açabilmektedir. Protein eksikliği (ciddi malnütrisyon, çölyak, nefrotik sendrom), akut ya da kronik ağır karaciğer hastalığı gibi durumlarda kan BUN düzeyleri düşük çıkabilmektedir(7,8).

2.6 KREATİNİN

Kreatinin kas metabolizması sonucunda kreatinden oluşur ve yapım oranı kas kitlesi ile yakından ilgilidir. Sağlıklı bir insanda kreatininin tübüler sekresyonu % 10-15'tir, ilerlemiş böbrek yetmezliğinde bu oran % 40'lara kadar çıkabilir. Bu nedenle 24 saatlik idrar toplanarak yapılan kreatinin klirens hesaplaması, gerçek GFH'den bu durumlarda daha yüksek çıkacaktır. Pratikte serum kreatinin düzeyi renal fonksiyonları değerlendirmede üreye göre daha değerlidir. Ağır egzersiz ya da travma gibi kaslardan artmış kreatinin salınımında, kreatinin düzeyi renal fonksiyon bozukluğu olmadan da yüksek olabilir. Oral kreatin kullanan sporcularda da kreatinin düzeyi geçici olarak yüksek bulunabilir. GFH'si düşük olan hastalarda tübüler sekresyonu inhibe eden trimetoprim, simetidin, amilorid gibi ilaçların kullanılması durumunda kreatinin daha yüksek olabilir. Kas kitlesi aşırı miktarda azalmış malnütrisyonlu hastada azalmış kreatinin yapımı sonucunda kreatinin düşük bulunabilir. Gebeliğin ikinci trimesterinde ve diyabetik nefropatinin ilk evresi olan hiperfiltrasyon evresinde artmış kan akımı ve GFH'ye bağlı olarak kreatinin düzeyi düşük olabilir(7-9).

Serum kreatinin düzeyi rutin taramalar ve seri izlemler için yararlı bir testtir. Serum kreatinin düzeyi ile GFH arasında ters lineer bir ilişki bulunmaktadır. Normal kreatinin değerleri ortalama olarak 0.3-1.2 mg/dl'dir. Pratik değerlendirmede normal limitler içerisinde bile kreatinin değişimlerinin renal fonksiyonda önemli oranda azalmaya işaret edebileceği akılda tutulmalıdır. Örneğin kan kreatinin düzeyinin 0.6 mg'dan 1.2 mg'a çıkması her iki değer de normal olsa bile renal fonksiyon ve GFH'de % 50'lik bir kaybın olduğunun göstergesidir. Ayrıca değerlendirmede dikkat edilmesi gereken bir başka nokta yaşla birlikte GFH'de düşme olmasıdır. 40 yaşından sonra bir hastalığı olmayan sağlıklı insanlarda GFH'de yıllık ortalama 1 ml/dk'lık

azalma olur. İlerlemiş yaşla birlikte kas kitlesindeki azalma daha düşük kreatinin düzeylerine neden olur. Yaşlılarda normal kreatinin düzeylerine rağmen GFH'de önemli düşüşler olabilmektedir(7-9).

2.7 Klirens Kavramı ve Kreatinin Klirensi

Böbreklerde kan plazması belli maddelerden temizlenmektedir. Klirens kavramı birim zamanda ilgili maddeden temizlenen plazma volümünü ifade eder.

Klirens= (İdrar Konsantrasyonu x İdrar Volümü) / (Plazma Konsantrasyonu x Zaman)

Plazma Klirensi = Maddenin İdrardaki Konsantrasyonu (mg/ml) x İdrar Hacmi (ml/dk) / Maddenin Plazmadaki Konsantrasyonu (mg/ml)

Kreatinin klirensi hesaplanmasında zorluk olmasına rağmen tarama testleri dışında GFH'yi belirlemede pratikte en fazla kullanılan yöntemdir. Normal değeri 90-120 ml/dk'dır. Daha önceden belirtilen kreatinin sekresyonu nedeni ile klirensin hesaplanması sonucunda elde edilen değer gerçek GFH'nin üzerindedir ve hastanın böbrek yetmezliği arttıkça bu fark daha da artar. Genelde kullanılan 24 saatlik kreatinin klirensi yönteminde de idrar toplamada sorunlar ortaya çıkabilir. Az idrar toplanmış olması düşük sonuca, daha fazla idrar toplanması da yüksek kreatinin klirensi sonucu elde edilmesine neden olur. Sağlıklı bir insanda kreatinin yapımı ve atılımı sabit orandadır. Ortalama olarak kadınlar 15-20 mg/kg, erkekler ise 20-25 mg/kg miktarında kreatinin atarlar. Beklenenden daha farklı sonuçlar ortaya çıktığında 24 saatlik kreatinin atılım miktarı ile hastanın uygun idrar toplayıp toplamadığı kontrol edilmelidir(8,9).

Yaşa, cinse ve kiloya göre hesaplanan kreatinin klirensi tek başına kreatinin düzeyine göre GFH'yi tahmin etmede daha başarılıdır. Yöntemin avantajı idrar toplanmasına ihtiyaç göstermemesidir(8,9).

GFH= (140-Yaş) x Vücut Ağırlığı / Serum Kreatinin x 72 x [0.85(Kadınlarda)]

2.8 Akut Böbrek Yetmezliğinin Tanımı

Böbrek fonksiyonlarının akut kaybı olarak olarak tanımlanan akut böbrek yetmezliği; renal fonksiyonların saatler ve günler içerisinde gerilemesi ve kaybı, böbrek hasarı nedeni ile nitrojenli artıkların atılımının gerçekleşmemesi, vücut sıvı ve elektrolit dengesinin korunamaması gibi belirtilerle birçok organ ve sistemi etkileyen bir hastalıktır(4,10).

Akut böbrek yetmezliği birçok olguda tek organ yetmezliği şeklinde değil çoklu organ fonksiyon bozukluğu ile birlikte bulunmaktadır(11,12).

Hastanede yatan hastaların % 3-7'sinde ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların % 25-30'unda akut böbrek yetmezliği gelişir. Genellikle asemptomatiktir ve yatan hastaların rutin biyokimyasal incelemeleri sırasında tanı alır. Çoğunlukla geri dönüşlüdür. Bununla birlikte altta yatan hastalığın ağırlığına bağlı olarak yüksek komplikasyon sıklığı sebebi ile hastane morbidite ve mortalitesinin önemli bir sebebidir (13).

Kronik böbrek yetmezliğinin aksine akut böbrek yetmezliğindeki GFH düşüşü daha hızlıdır ve günler ile haftalar içinde gelişir (14).

GFH'deki azalma önceden herhangi bir böbrek hasarı olmayan bireylerde oluşabileceği gibi önceden kronik bir böbrek hastalığı olan bireylerde de akut alevlenme şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Akut böbrek yetmezliğinde idrar miktarı değişkendir. Sıklıkla oligüri (günde 400 ml'den daha az) ve anüri (günde 100 ml'den daha az) ile birlikte, ancak nadiren de olsa idrar miktarında azalma görülmeyebilir, bu durum oligürik olmayan ABY olarak tanımlanır. Total anüri nadirdir ve bu durumda akut kortikal nekroz akla gelmelidir. ABY genellikle hastanede yatmakta olan bireylerde gelişir. Yapılan çok sayıda çalışmaya ve tedavi tekniklerindeki gelişmelere rağmen akut böbrek yetmezliği gelişen hastaların sağ kalım oranlarında anlamlı iyileşmeler sağlanabilmiş değildir. Bunun başlıca nedenleri; ABY'nin çoğunlukla yaşlı insanlarda görülmesi ve ABY ile ilişkili hastalıkların ciddi bir morbidite ve mortaliteye sahip olmasıdır (15).

2.9 Akut Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi

ABY'nin gelişme sıklığı, ülkemizde ve kayıt sistemlerinin geliştiği diğer ülkelerde iyi bilinmemektedir. Tanımlama kriterleri uzmanlara göre farklılıklar göstermektedir. Bununla birlikte hastanede yatan yoğun bakım hastalarının % 20-25'inde, tüm hastaların ise %5'inde ABY geliştiği düşünülmektedir(16,17).

Akut böbrek yetmezliğinin tanımı üzerindeki belirsizlikler nedeniyle epidemiyoloji ile ilgili bilgilere ulaşmak güçtür. Hemen bütün çalışmalara bakıldığında, henüz ABY tanısı ile ilgili görüş birliğine varılamamış olduğu ortaya çıkmaktadır. Gerçek insidansı saptamak,

çalışmalardaki yöntem farklılıkları, ABY'nin tanımı ve popülasyon farklılıkları nedeniyle zordur. Yapılmış çalışmaların büyük çoğunluğu hastane kaynaklı olup, her çalışma için konulan ABY tanı kriterleri farklıdır. Toplumsal veya hastane kaynaklı çalışmalarda ABY tanısı için genellikle serum kreatinin değerleri baz alınmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yapılan toplumsal veya hastane kaynaklı çalışmalarda ortalama insidans yaklaşık 200/milyon kişi/yıl, diyaliz ihtiyacı ise yaklaşık 50/milyon kişi/yıl olarak saptanmıştır. Yapılan büyük çalışmaların sonuçları tablo 1'de görülmektedir(11).

Çalışmalarda ABY tayini için kreatinin düzeyinin temel alınması normal kreatinin düzeylerinde de böbrek fonksiyon bozukluğu olabileceğinden yeterli değildir. İskoçya'nın Grampian bölgesinde Khan ve arkadaşları yaptıkları 500 000'den fazla denekli çalışmada ABY'nin yıllık ortalama insidansının (serum kreatinin > 300 µmol/L) milyonda 620 olduğunu, yaşa bağlı insidansın yaş ile artacak şekilde milyonda 30-4266 arasında olduğunu bildirmişlerdir(18).

Çok büyük sayıda popülasyonlar üzerinde yapılan diğer çalışmalarda da buna benzer oranlar saptanmıştır. Liano ve arkadaşları, 14 yaş üstü 4.2 milyon kişilik toplulukta yaptıkları prospektif çalışmada ABY sıklığını milyonda 209 olarak saptayıp en sık nedenleri sırasıyla akut tübüler nekroz (% 45), prerenal (% 21), kronik zeminde akut gelişim (% 12.7) ve obstrüktif ABY (% 10) olarak bildirmiştir(19).

Tablo I. Genel popülasyonda akut böbrek yetmezliğinin insidans ve mortalitesi.				
Referans	Çalışma yeri (n)	ABY tanısı	İnsidans*	Mortalite (%)
Hegarty ve ark. (2001)	Galler (500 000)	Serum kreatinin	736	46
		>500 µmol/L. Diyaliz ihtiyacı	138	
Stevens ve ark. (2001)	İskoçya (593 000)	Serum kreatinin	486	44
		>500 µmol/L Diyaliz ihtiyacı	83	65 (1 yıl)
Metcalfe (2002)	İskoçya (1 120 000)	Diyaliz ihtiyacı	203	73.5 (90 gün)
Khan ve ark. (1997)	İskoçya (Grampian) (306 000)	Serum kreatinin	620	2 yıl için
		>300 µmol/L Serum kreatinin	102	20 (az risk)
		>500 µmol/L Diyaliz ihtiyacı	50	58 (orta risk) 81 (yüksek risk)
Liano ve ark. (1996)	Madrid (4 227 837)	Serum kreatinininde	209	45
		>177 µmol/L ani artış Diyaliz ihtiyacı	85	
Doherty (1995)	Kuzey İrlanda (1 660 000)	III. basamak referansı Diyaliz ihtiyacı	127 50	49
Feest ve ark. (1993)	İngiltere (490 771)	Serum kreatinin	172	46 (3 ay)
		>500 µmol/L Diyaliz ihtiyacı	22	66 (2 yıl)
*milyon kiside/yıl				

2.10 Sınıflama

Bazı yazarlar ABY'nin böbrek hasarlanmasının ciddiyetine göre de sınıflanabileceğini ileri sürse de henüz bir fikir birliği oluşmuş değildir(20).

Günümüzde ABY patofizyolojik mekanizmalara göre prerenal, renal (intrinsik) ve postrenal olarak üç sınıfa ayrılmaktadır. Prerenal ABY en sık tipidir (% 55-60) ve böbrek parankim bütünlüğünün korunduğu, renal perfüzyon bozukluğu sonucu gelişen bir durumdur. Renal (intrinsik) ABY, tüm olguların % 35-40 kadarıdır. İskemik ya da nefrotoksik olaylar sonucu gelişen akut tübüler nekroz intrinsik renal ABY'lerin % 90'dan fazlasını oluşturur. Postrenal ABY, üriner traktın akut tıkanması ile birlikte olan hastalıklar sonucu gelişir ve tüm ABY olguları içinde % 5'den az yer tutar(12).

2.10.1 Prerenal ABY

Glomerüler kanlanmayı azaltan hemodinamik bozukluklar nedeni ile gelişir (tablo 2). Her ne kadar altta yatan neden ortadan kaldırıldığında tama yakın düzelme olsa da, iyileştirilmediğinde hücrel hipoksi ve sonuçta akut tübüler nekroz gelişebilir. Bu süreç kişinin yaşına, sorunun ciddiyetine ve eşlik eden diğer klinik sorunlara (kalp yetmezliği, diyabetes mellitus vb.) göre değişebilir (21-23).

Glomerüler kanlanmayı azaltan hipovolemi veya hipotansiyon gibi durumlarda, hayati organ (kalp, beyin, böbrek, karaciğer vb.) kanlanmasının sürdürülebilmesi için devreye giren organizmanın kan basıncı yükseltici sistemleri şunlardır: sempatik aktivite artışı, vazopressin salınımında artış, renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu ve AT-2 sentezinde artış. Böbrekte özellikle AT-2 aracılığıyla efferent arteriöl vazokonstrüksiyonu ile glomerül içi basınç yükseltilir ve filtrasyon eski konumuna getirilmeye çalışılır. Bu reaksiyon, kendisini tetikleyen neden ortadan kaldırılmadıkça geri dönmez. Efferent arteriolden ayrılan kanın tübülointertisyel bölgeyi besleyecek arteriyel kan olduğu göz önüne alınırsa, reaksiyonun devamı tübüler ve intertisyel bölgede önce hipoksi, sonra da nekroz oluşacaktır. Başlangıçta adaptif bir davranış olan bu reaksiyon böylece maladaptif bir davranış haline gelecektir (21-23).

Böbrek su geri emilimini arttırıp normovolemiyi devam ettirebilmek için fazla miktarda sodyum tutar. Bundan dolayı intrinsek renal ABY'den ayırımında önemli bir tanı indeksi olan FENa % 1'in altındadır. Azalmış böbrek kan akımına bağlı gelişen iskeminin uzun sürmesi ve şiddetli olması akut tübüler nekroza (post-iskemik ATN) neden olabilir. Dolayısıyla, böbrek kan akımının mümkün olduğunca çabuk düzeltilmesi böbreğin iskemik kaldığı süreyi azaltacak ve parankim hasarının önlenmesini sağlayacaktır. Prerenal ABY'de böbrek hipoperfüzyonu düzeltilirse 24-48 saatte böbrek fonksiyonlarında düzelme başlar(15).

Tablo 2.Prerenal azotemi sebepleri
1.İntravasküler volüm azalması -Hemoraji (travma, cerrahi, GİS, postpartum) -Gastrointestinal kayıplar (kusma, nazogastrik aspirasyon, diyare) -Renal kayıplar (diüretik, diyabetes insipidus, adrenal yetmezlik) -Cilt ve müköz membran kayıpları (yanık, hipertermi) -3.boşluğa kayıplar (Crush sendromu, pankreatit, hipoalbüminemi)
2.Kardiyak debi azalması -Miyokard, valvüller, perikard ve iletim sisteminin hastalıkları -Pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli, pozitif basınçlı ventilasyon
3.Sistemik vazodilatasyon -İlaçlar (antihipertansifler, anestezipler) -Sepsis -Karaciğer yetmezliği -Anafilaksi
4.Renal vazokonstriksiyon -Hepatorenal sendrom -Sepsis -Hiperglisemi -Nöradrenalin, ergotamin, radyokontrast ajanlar
5.Otoregülasyon ve GFH'yi akut bozabilen ilaçlar -Ağır renal hipoperfüzyon varlığında ACEi ve NSAİİ kullanımı
6.Abdominal kompartman sendromu

ACE İnhibitörleri, AT-2 Antagonistleri, Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar ve ABY İlişkisi

Bu ilaç sınıfları, prerenal ABY'nin önemli nedenlerindedir. Renin-anjiyotensin sistemi aktif ancak hipotansif veya etkin kan volümü azalmış (özellikle kalp yetmezliği olan) bu gibi hastalarda ACE inhibitörü veya AT-2 reseptör antagonisti (ARB) kullanımı ABY gelişimine katkıda bulunabilir. Bir çalışmada bu riskin % 16 düzeyinde olduğu saptanmıştır. Böbrek kan akımı önemli ölçüde düştüğü zaman glomerüler filtrasyonun azalmaması, böbrekte oluşan AT-2'ye bağlıdır. AT-2 efferent arteriolü kasar ve afferent arteriolde gevşemeye yol açan prostasiklin salınımına yol açar(21).

Kısaca dekompanse kalp yetmezliği olan ve kan basıncı <120/80 mmHg olan hastalarda ACEİ veya ARB kullanımı yüksek olasılıkla ABY ile sonuçlanacaktır. Bu hastalara kalp yetmezliği belirtileri kontrol altına alınmadan ACEİ veya ARB verilmemelidir.

NSAİİ kullanımı, böbrek hastası olmayan kişilerde de hemodinamik etkileri yoluyla ABY'ye neden olabilmektedir. Kalp yetmezliği veya diyabetes mellitus tanısı olanlar, hipertansifler ve özellikle de diüretik kullanan yaşlı hastalarda bu risk en yüksektir(22).

COX inhibisyonu ile vazodilatatör prostaglandin oluşumunu inhibe ettiklerinden, glomerüler kanlanmayı dolayısıyla filtrasyonu azaltırlar. Bu açıdan COX-2 için seçici veya seçici olmayan NSAİİ'lerin birbirlerine üstünlükleri yoktur(23).

Abdominal Kompartman Sendromu

Genellikle travmaya maruz kalmış, sıvı gereksinimi yüksek, abdominal kapasitesi az olan (cerrahi veya geniş yanık izleri taşıyan) yoğun bakım hastalarında görülür. Dikkat çeken ve her geçen gün daha çok konulan tanılardan biridir. Herhangi bir nedenle gelişen karın içi inflamasyon, karın içi üçüncü boşluklara ve dokulara sıvı kaybı bu bölgedeki organların kanlanmasını bozar. Ciddi olgularda; intestinal iskemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, oligürik ABY ve hatta solunum yetmezliği görülebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğunun nedeni, renal venöz basıncın yükselmesi ve kalp debisinin azalmasıdır (24).

Normal karın içi basınç 6.5 mmHg düzeyinde iken, bu basınç >15 mmHg'ya ulaştığında oligüri, >30 mmHg'ya ulaştığında ise anüri gelişme olasılığı oldukça yüksektir. Abdominal kompartman sendromu tanısı, Kron yöntemini kullanarak mesane içi basıncın ölçülmesiyle konabilir. Mesane içi basınç >25 mmHg ise tanı konur. Tedavide, karın içi basıncı yükselten sorunların giderilmesi esastır. Bazı olgularda dekompresyon cerrahisi gerekebilmektedir (25).

2.10.2 Renal (İntrinsik) ABY

Böbreğin kendisindeki sorunların yol açtığı ABY tablosudur. En sık görülen form % 85 ile akut tübüler nekrozdur. ATN'nin en sık nedenleri iskemi ve nefrotoksisite olmakla birlikte, hemen her olguda sebep birden fazladır. Bazı hastalarda, aynı patogenetik faktöre maruz kalmalarına rağmen ATN bulgularına rastlanmaksızın akut kortikal nekroz gelişebilmektedir. Tablo 3'de başlıca intrinsik ABY nedenlerine değinilmiştir(25).

FENa %1'in üzerinde ve idrar ozmolaritesi izotoniktir (26).

Tablo 3. Renal (Intrinsik) ABY sebepleri
1. Akut tübüler nekroz -İskemik -Nefrotoksik (endojen, ekzojen)
2. Büyük damarları tutan hastalıklar -Renal arter (tromboz, emboli, diseksiyon, vaskülit) -Renal ven (tromboz, kompresyon)
3. Glomerül ve mikrovasküler yapıyı tutan hastalıklar -İnflamatuvar (Akut glomerülonerit, allogreft rejeksiyon, radyasyon) -Vazospastik (malign HT, gebelik toksemisi, skleroderma, radyokontrastlar) -Hematolojik (hemolitik üremik sendrom/TTP, DIC, hiperviskozite sendromları)
4. Tübülointerstisyumu tutan hastalıklar -Allerjik interstisyel nefrit (NSAİİ, antibiyotikler) -İnfeksiyöz (viral, fungal, bakteriyel) -Akut selüler allogreft rejeksiyonu -İnfiltrasyon (lösemi, lenfoma, sarkoidoz)

Akut Tübüler Nekroz

a) İskemik ATN, prerenal azoteminin aksine renal perfüzyonun düzelmesi ile hemen çözülmez. Ağır formunda renal hipoperfüzyon, bilateral kortikal nekroz ve geri dönüşsüz böbrek yetmezliğine yol açar. İskemik ATN sıklıkla major cerrahi girişim, travma, ağır hipovolemi, sepsis ve ağır yanıklar sonucu gelişir(25).

b) Nefrotoksik ATN, endojen veya ekzojen toksinlere bağlıdır. Toksinler, intrarenal vazokonstrüksiyon, doğrudan tübül toksisitesi ve/veya intratübül obstrüksiyona yol açarak ABY'ye sebep olurlar. Tablo 4'te ATN'ye yol açabilen endojen ve ekzojen toksinler özetlenmiştir(25).

ATN Fizyopatolojisi

GFH'de ani bir azalma olmasının iki önemli bileşeni vardır; damarsal ve tübüler bileşen. Damarsal bileşene intrarenal vazokonstrüksiyonla birlikte glomerüler filtrasyon basıncında düşme, dış medullada konjesyon ve tübüloglomerüler geri kaçış mekanizması dahildir. Tübüler

tıkanıklık, filtratın transtübüler olarak geri kaçması ve intertisiyel inflamasyon dahildir. Apoptoz, ölümcül olmayan hücre hasarı ve hasar sonrası onarım yeni araştırma alanlarıdır (13,27,28).

Sepsis ile İlişkili ATN

Sepsisin en önemli hemodinamik özelliği genel arteriyel vazodilatasyondur ve bununla birlikte sistemik damar direncinde azalmadır. Sepsis dahil olmak üzere değişik klinik sorunlarda arterler yeterli dolmayabilir ve bu durumda nörohumoral aks uyarılır ve kalp debisi artmaya başlar. Arteriyel dolaşımın bütünlüğünün sağlanması için sempatik sinir sisteminin, RAAS'nin ve vazopressinin ozmotik uyarıdan bağımsız bir şekilde uyarılması ve sonuçta kalp debisinin artışı zorunludur. Bu mekanizmalar arteriyel dolaşımın korunmasını sağlayabilir ama aynı zamanda ABY'ye neden olabilirler (13,27,28).

Sepsiste sitokinlerin uyarılması ile oluşan nitrik oksit sentezi sonucu sistemik vasküler direnç azalır. İşte bu arteriyel vazodilatasyon sepsisteki hastalarda ABY'ye ve mortalite artışına neden olur. Ayrıca damarların nöradrenalin ve AT-2'nin pressör etkisine karşı direnç göstermesinin bir nedeni de artmış NO sentezidir. Ek olarak plazma hidrojen iyonlarının ve laktat düzeyinin artması, damar düz kas hücrelerinde ATP düzeyinin azalması ATP duyarlı potasyum kanallarının uyarılmasına neden olur. Bu kanalların etkileşmesi sonucu hücre içine potasyum akımı olurken hücre membranındaki voltaj kontrollü kalsiyum kanalları da kapanır. Vazopressin ve AT-2'nin vazopressör etkileri kalsiyum kanalları aracılığıyla gerçekleştiğinden engellenmiş olur (13,27)

Tübüler etkenler; Böbrek iskemisi hücre iskeletinin hızla yitirilmesine neden olur, hücre polaritesi bozulur ve fırçamsı kenar düşer. Bunun sonucunda adhezyon molekülleri yanlış bölgelere yönelir. Na/K ATPaz gibi membran proteinlerinin konumu değişir, apoptoz ve nekroz gelişir. Eğer hasar ağırlaşırsa yaşayabilecek olan ve olmayan hücrelerde yıkım gelişir. Filtratla intertisyum arasında boşluklara neden olur. Bunun sonucunda filtrat peritübüler bölgeye geri kaçar. Eğer tübüler tıkanıklık sonucu tübül içindeki basınç artmışsa bu geri kaçış daha belirgin olur (13,27,28).

Ağır hücre hasarı gelişince birçok metabolik yol etkinleşerek hücre nekrozunu kolaylaştırmaktadır. Bu yollardan bazıları; ATP depolarının boşalması, dokularda reaktif oksijen türlerinin artması, intraselüler asidoz, sitozolik kalsiyum miktarında artış, fosfolipaz etkinliğinde artış, tübüler fırçamsı kenardan proteazların salınması, tübüler hücrelerin apikal ve bazolateral yüzey membranlarında transmembran protein ve lipit polaritesinin bozulmasıdır. Hasar gören hücreler sadece nekroza değil aynı zamanda apoptozdan da ölürler. Nefronun, iskemik hasara en duyarlı kısımları, görece olarak hipoksik ve iş yükü dolayısıyla da enerji tüketimi en fazla

olan proksimal tübülün düz parçası (pars recta) ve henle'nin medüller çıkan kalın koludur (13,27,28).

ATN klinik olarak üç fazda incelenebilir:

Başlangıç Fazı

İskemik veya toksik olaya maruziyet ve parankim hasarının ortaya çıkış periyodudur. Bu dönem saatler-günler sürer ve ATN bu dönemde potansiyel olarak nlenebilir (25).

İdame Fazı

Parankim hasarının yerleşip, GFH'nin 5-10 ml/dk düzeyine sabitleştiği dönemdir. Genellikle 1-2 hafta sürer. Bu periyoda idrar çıkışı en düşük düzeydedir. Üremik komplikasyonlar çoğunlukla idame fazında ortaya çıkar (25).

İyileşme Fazı

Renal dokunun onarım ve rejenerasyonu ile renal fonksiyonların düzeldiği dönemdir. Ortalama 4 hafta sürer. İyileşmenin başladığı, idrar miktarında tedrici artış ve 1-2 gün içinde serum kreatinin düzeyinin düşmeye başlaması ile anlaşılır. Post-ATN diürez, biriken su ve tuz atılımı ve soltlere bağlı ozmotik direze bağlıdır. Bazen diürez uygunsuz ve aşırı miktarlarda olabilir. Bu dönemde sıvı-elektrolit dengesi bozuklukları ortaya çıkabilmektedir (25).

Tablo 4. ATN'ye yol açabilen endojen ve ekzojen toksinler
Endojen toksinler -Myoglobin -Hemoglobin -Ürik asit kristalleri ve myeloma hafif zincirleri
Ekzojen toksinler -Antibiyotikler Aminoglikozidler, asiklovir, foskarnet, pentamidin, amfoterisin B -Organik çözücüler Etilen glikol, toluen -Zehirler Paraquat, yılan sokması -Kemoterapötikler Sisplatin, ifosfamid -Radyokontrast ajanlar -Bakteriyel toksinler

Radyokontrast Nefropatisi

Nefrotoksik ABY'nin en sık nedenidir. Diyaliz gerektiren hasta oranı % 1'in üzerindedir(29).

Geçmişte renal fonksiyonları bozuk olanlar, diyabeti, kalp yetmezliği, multiple miyelomu, hipotansiyonu ve renal vazodilatatör fonksiyonu bozuk olanlar (NSAİİ vb kullananlar) ve ileri yaştaki hastalar yüksek risk altındadır (30).

Özellikle, serum kreatinin düzeyi 2.0 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda RKN riski % 20'nin üzerindedir. Kontrast maddeler, hem direkt tübüler hasarlanmaya hem de uzamış renal vazokonstriksiyona neden olarak ABY'ye yol açar. Kontrast maddeye bağlı hücre ölümünden kaspaz bağımlı apoptozisin indüklenmesi sorumlu tutulmaktadır (31).

Serum kreatinin düzeyinde yükselme kontrast madde alındıktan 24-48 saat sonra görülmeye başlar, 4-5. günlerde pik yapar, 7-10. günlerde yeniden düşmeye başlar. Hastalar genellikle oligürik değildir. RKN'nin tedavisi yoktur fakat çoğu hastada geri dönüşlüdür. Ancak, yüksek risk grubundaki hastalarda geri dönüşlü olmayan böbrek fonksiyon bozukluğu gelişebilir (32,33).

RKN'den korunma yolları şunlardır:

1-Düşük ozmolariteli kontrast maddeler mümkün olan en az miktarda kullanılmalıdır.

2-Sodyum bikarbonatlı % 5 dekstroz çözeltisi, 1 ml/kg/saat hızda, işlemden önceki ve sonraki 12 saat boyunca verilmelidir.

3-N-asetil sisteinin, işlemden önceki gün ve işlemden sonraki 48-72 saat boyunca günde 2 kez 600 mg peroral verilmesi nefrotoksisite riskinin azaltılmasında yararlı olabilir (32,33).

Klasik hemodiyaliz işlemi ile kontrast maddenin % 80-90 kadarı vücuttan uzaklaştırılabilmektedir. Ne yazık ki, bu uygulama nefrotoksisite konusunda bir yarar sağlamamaktadır. Bununla birlikte, uzun süreli yavaş hemofiltrasyonun yüksek riskli hastalarda koruyucu olabileceğine dair düşünceler de vardır. Dopamin, furosemid, atriyal natriüretik peptid, teofilin ve mannitol gibi ilaç uygulamalarının faydalı olmadığı gibi, bazı hasta gruplarında nefropati riskini arttırdığı belirlenmiştir (32,33).

Aminoglikozid Nefrotoksisitesi (34)

Aminoglikozidler, nefrotoksisiteye en sık yol açan ilaç gruplarından biridir. Aminoglikozid antibiyotiklerle 5-10 günden daha uzun süre tedavi edilen hastaların % 10-15'inde görülür. En az nefrotoksik olanı amikasinidir. Kullanım süresi uzadıkça ABY riski de artar. Aminoglikozidlere bağlı ABY'nin temel nedenleri; hemodinamik etkiler (lokal vazokonstriksiyon) ve direkt tübüler toksisitedir (proksimal tübülde serumdan daha uzun süre ve yüksek konsantrasyonda kalır, epitelyum hücrelerinde lizozomal harabiyete yol açar ve epitel membranı iyon geçirgenliğinde değişikliklere neden olur). Bu nedenle ilaç kesilse bile toksik etki sürer. Dehidratasyon, hipoalbuminemi, hiponatremi, ileri yaş, bozuk renal fonksiyon, kalp cerrahisi, sepsis ve siroz riski arttıran faktörlerdir. Günde tek doz verilmesi birden fazla doz halinde verilmesinden daha avantajlıdır. Hastaların çoğunda oligüri gözlenmez ve birçoğu geri dönüşlüdür.

Korunmada önemli noktalar şunlardır:

1-Öncelikle yukarıda sıralanan risk faktörlerini taşıyan hastalara “ampirik” aminoglikozid verilmemelidir.

2-İlaçlar tek dozda verilmelidir.

3-Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda verilecekse doz ayarı yapılmalıdır.

4-İdrar pH'sı alkali hale getirilmelidir.

Amfoterisin B Nefrotoksisitesi

Amfoterisine bağlı ABY oldukça sık karşılaşılan bir sorun haline gelmiştir. Sıklığı % 49-60 düzeylerinde bildirilmektedir ve bu hastaların % 15'i diyaliz tedavisi gerektirmektedir. ABY'nin temel nedeni; direkt tübüler toksisite ve vazokonstriksiyondur. Böbrekte özellikle

proksimal tübülde, Henle kulpunda ve toplayıcı tübülde toksik etki gösterir. Sonuçta; hipokalemi, hipomagnezemi, distal tübüler asidoz ve ABY gibi klinik sorunlarla karşılaşılır. ABY doza bağımlıdır. Hastaya verilen toplam doz arttıkça (2-3 gr) ABY riski de artar. Amfoterisin B'nin lipozomal formlarının nefrotoksisite riski düşüktür. Korunmada; tübül lümeni akım hızını arttırmak için bol hidrasyon önerilmeli, yüksek risk taşıyan hastalarda lipozomal formları tercih edilmeli, böbrek fonksiyon bozukluğu gelişenlerde mümkünse ilaç erkenden kesilmelidir (35).

Miyoglobürik ABY

Kas dokusunun travmatik veya travmatik olmayan (iskemik vb.) nedenlerle hasar görmesi (rabdomiyoliz) ve kas hücrelerindeki miyoglobin maddesinin ciddi düzeylerde dolaşıma geçmesi sonucu meydana gelir. Miyoglobin böbrekte anormal vazokonstriksiyon, direkt tübüler toksisite (oksidatif stresi arttırarak) ve intratübüler obstrüksiyona (Tamm-Horsfall proteini ile bileşik yapıp çökerek) yol açarak ABY gelişmesine neden olur. Rabdomiyoliz sırasında ayrıca hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperürisemi gelişir. Rabdomiyolizi olan hastaları, bu elektrolit anormallikleri ve ABY'den korunmada en önemli yol dikkatli yoğun hidrasyon ve idrarı alkalileştirmektir(36).

Postoperatif ABY

Özellikle açık kalp cerrahisi, aort cerrahisi ve abdominal operasyonları takiben gelişir. Prognozu en kötü ABY tipidir. Diyaliz endikasyon oranı oldukça yüksektir. Mortalite oranını 4-6 kat arttırmaktadır. Açık kalp cerrahilerinde, vücut ısısının 30°C'ye kadar düşürülmesi hücreleri iskemik hasarlanmaya karşı kısmen korusa da, damar içi pıhtılaşmaya yol açarak ABY'ye neden olabilmektedir. Postoperatif ABY gelişiminde en önemli faktörler; hipotansiyon ve septik tablo gelişimidir. Hastaların volüm ve kan basıncı dengelerinin iyi korunması, nefrotoksik ajan verilmemesi ve dinamik infeksiyon mücadelesi en önemli korunma girişimleridir (37,38).

Akut Tübülointertisyel Nefrit

Bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Etyolojide ilaçlar, sistemik infeksiyonlar ve maligniteler en önemli nedenlerdir. ATİN'e yol açmayan ilaç yok gibidir. İlaç ilişkili ABY'li hastalarda yapılan böbrek biyopsilerinde ATİN'e rastlanma oranı % 25'tir. Bazı olgularda; ciltte döküntüler, eozinofili ve eozinofilüri saptanabilmektedir. İdrar incelemesinde nefrotik düzeyde olmayan proteinüri, piyüri, mikroskopik hematüri saptanır. Eğer bir hastada nefrotik düzeyde proteinüri var ve ATİN düşünülüyorsa etken hemen her zaman NSAİİ'lerdir. ATİN düşünülen her hastaya erken dönemde böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Biyopside, nonspesifik inflamasyon

bulguları yanı sıra eozinofil infiltrasyonu ve granüloma oluşumu saptanabilir. Bu hastalarda yapılacak ilk girişim kullanılan şüpheli ilaçların kesilmesi olmalıdır. Bunun yanında, altta yatan diğer nedenler tanımlanmalı ve tedavi edilmeye çalışılmalıdır. ATİN, geri dönüşü olmayan parankimal fibrozise neden olduğundan, erken dönemde her hastaya immünsüpresif tedavi verilmeye çalışılmalıdır. Ancak NSAİİ ve rifampisine bağlı ATİN olgularında immünsüpresif yaklaşımın başarısız kaldığı da unutulmamalıdır. İnfeksiyon ile ilişkilendirilen olgularda ise infeksiyon tedavisi yeterlidir. İmmünsüpresif tedavi önerilmez (39-41).

Ateroembolik Hastalık

Ateromatöz plaklardan kopan kolesterol kristallerinin yol açtığı embolik bir olaydır. Ateroembolik hastalık kendiliğinden gelişebileceği gibi, damar cerrahileri, anjiyografi işlemleri ve heparin tedavisi sonrasında da gelişebilmektedir. Hastalar tipik olarak ileri yaş grubundandır (50-85 yaş). Hangi doku ya da organ tutulumu varsa, ona ilişkin belirti ve bulgular gözlenir. Beyin etkilenmişse serebral vasküler olay (amarozis fugaks, geçici iskemik atak, konfüzyon vb), böbrek etkilenmişse ABY, ekstremiteler etkilenmişse miyalji ve iskemik rabdomiyoliz, mezenter yatak etkilenmişse mezenter vasküler olay gözlenebilir. En sık karşılaşılan bulgular livedo retikularis, mor topuk ve parmak iskemileridir. Böbrek organizmada en çok kanlanan organ olması ve kollateral dolaşımı olmaması nedeniyle kolesterol embolizminden daha çok etkilenir. Böbrek tutulum sıklığı, bazı klinik serilerde % 72, bazı otopsi serilerinde ise % 100'e ulaşabilmektedir. Hipokomplementemi, proteinüri ve eozinofili en sık karşılaşılan laboratuvar anormallikleridir. Bazı olgularda kortikosteroid ve statin grubu ilaçların faydalı olduğu ileri sürülse de, gelişen ABY'nin etkin bir tedavisi yoktur. Çoğu hastada diyaliz tedavisi gerekir ve ABY çoğunlukla geri dönüşsüzdür (42,43).

Hepatorenal Sendrom

İleri dönem karaciğer parankim hasarı olanlarda, dolaşımda birikmiş olan vazopressör maddelerden (endotelin, vazopressin, AT-2 vb.) ve efektif plazma hacminin azalmasından kaynaklanan fonksiyonel böbrek yetmezliği tablosudur. Böbreklerde histolojik hasar yoktur. Bu hastalara karaciğer nakli yapılması böbrek yetmezliğini düzeltir. Hastalar oligüriktir ve idrar Na+ düzeyleri oldukça düşüktür (sıklıkla <10 mEq/L). HRS'nin 2 ayrı klinik tipi vardır. Tip-1 HRS, çok daha hızlı gelişen formdur. İlerlemiş siroz veya fulminan karaciğer yetmezliği olgularında rastlanır. Karaciğer nakli yapılmazsa, tip-1 HRS'li olguların % 90'dan fazlası 3 ay içinde ölür. Tip-2 HRS, çok daha ılımlıdır ve yavaş gelişir. Bu form karaciğer rezervi daha iyi olan hastalarda

görülür ve prognozu daha iyidir. HRS'li olgular değerlendirilirken, dehidratasyon, sepsis ve kardiyojenik şok tablosu ekarte edilmelidir (44,45).

HRS tedavisinde vazopressin analogları (ornipressin, terlipressin), somatostatin analogları (oktreotid), N-asetilsistein gibi ajanlar, plazma hacmini genişletici ajanlar (plazma veya albümin transfüzyonu) kullanılabilir ve faydalı olabilir. Ancak özellikle tip-1 HRS'de en geçerli tedavi yöntemi karaciğer naklidir (46,47).

Trombotik Mikroanjyopati

Eğer bir hastada ABY tablosu ile birlikte trombositopeni, periferik yaymada şistositler, serum laktat dehidrogenaz düzeyinde yükseklik ve anemi varsa trombotik mikroanjyopati düşünülmelidir.

Tümör Lizis Sendromu

TLS, yüksek döngülü tümörlerde kendiliğinden ya da tedavi sonrası ortaya çıkabilen hızlı hücre ölümüne bağlı gelişir. Hayati tehlikeye neden olabilen hiperkalemi, hiperürisemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, akut böbrek fonksiyon bozukluğu temel özellikleridir (48).

TLS'de ABY gelişiminin temel nedeni böbreğin aşırı miktarda ürik asitle karşılaşmasıdır. Yüksek riskli hastalarda; bol hidrasyon, başka nefrotoksik ajanların kullanılmamaya çalışılması, ürik asit sentez inhibitörü (allopürinol) veya oluşan ürik asidi allantoina parçalayıcı ilaç kullanımı (rasburikaz) güncel koruma ve tedavi seçenekleridir(49).

2.10.3 Postrenal ABY

Bilateral üreteral obstrüksiyon, mesane boynundan eksternal üretral meatusa kadar olan obstrüksiyon ya da soliter böbrek veya kronik böbrek yetmezlikli hastalarda tek taraflı üreteral obstrüksiyon durumlarında gelişebilir. En sık sebep, mesane boynu obstrüksiyonudur ki; prostatik hastalık (hipertrofi, neoplazi, prostatit), nörojenik mesane ve antikolinergik tedavi sonucu ortaya çıkabilir. Daha az sebepleri; alt üriner traktın taş, pıhtı, spazmlı üretrit ile tıkanmasıdır. Üreter obstrüksiyonu intraluminal (taş, pıhtı, renal papilla), duvar infiltrasyonu (neoplazi) ya da eksternal basıya (retroperitoneal fibrozis, neoplazi, abse, cerrahi ligasyon) bağlı olabilir(13).

2.11 ABY'ye Tanısal Yaklaşım

Detaylı bir öykünün alınması ve sistemik fizik muayenenin yapılması ile başlanır. Kan ve idrar testlerinden destekleyici veriler elde edilebilir. Tam kan sayımı, serum kreatinini, kan üre

azotu, serum elektrolitleri, kalsiyum, fosfor, albümin, tam idrar tetkiki, idrar mikroskopisi, idrarda sodyum ve kreatinin düzeyi ve idrar ozmolaritesi düzeyleri bakılmalıdır. Gerekirse ileri tetkik istenerek ABY'nin daha nadir görülen sebepleri araştırılmalıdır(4).

ABY ayırıcı tanısında en değerli testlerden biri böbrek yetmezliği indeksleridir. Özellikle FENa oldukça duyarlı bir testtir .

Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu: $100 \times (\text{idrar sodyumu/serum sodyumu}) \times (\text{serum kreatinini/idrar kreatinini})$ (50).

Böbrek Yetmezliği Tipi	BUN/Kreatinin	İdrar Ozmolaritesi	Fraksiyonel Sodyum
Prerenal ABY	> 20:1	> 500 mOsm	< 1%
İntrensek Renal ABY	< 20:1	250 - 300 mOsm	> 3%

BUN = Kan üre azot (mg /dL)

Tablo.5. Prerenal ABY ile intrinsek renal ABY ayırımında kullanılan kan idrar testleri (50)

2.12 ABY Kliniği ve Komplikasyonları

ABY; su, sodyum ve potasyumun renal ekskresyonunu, divalan katyon homeostazını, üriner asidifikasyon mekanizmasını bozar. Ek olarak üremik toksinlerin birikmesine sebep olur. Klinik durumun ağırlığı genellikle renal hasar ve katabolik durum ile paralellik gösterir. Oligürik-katabolik olmayan hastalarda günlük ortalama BUN ve kreatinin artışı sırası ile, 10-20 mg/dl ve 0.5-1.0 mg/dl kadardır. Oligürik-katabolik hastalarda ise günlük artışlar 20-100 mg/dl ve 2-3 mg/dl kadar olabilir. Dolayısıyla ikinci grup hastalarda komplikasyon riski daha yüksek ve prognoz daha kötüdür (12).

Hemen tüm hastalarda intravasküler volüm artışı mevcuttur. Kan basıncı genellikle ılımlı yükselir. Aşırı yüksek kan basıncı, ATN dışı ABY sebeplerini akla getirmelidir. Aşırı hipotonik sıvı yüklenmesi hiponatremiyi kötüleştirir (12).

Hiperkalemi sık bir komplikasyondur. Oligoanürik hastalarda K⁺ günde 0.5 mmol/L artar. Tanı sırasında belirgin hiperpotasemi saptanması doku yıkımını düşündürür (rabdomiyoliz,

hemoliz, tümör lizis). Hafif hiperkalemi (6 mmol/L) genellikle asemptomatiktir. Daha ağır ise EKG değişiklikleri ve aritmiler gelişebilir. Ayrıca pareteziler, hiporefleksi, asendan flask paralizi ve solunum yetmezliği olabilir. Hipokalemi daha nadir olup; aminoglikozid, sisplatin, amfoterisin B'ye bağlı oligürik olmayan ATN'de görülebilir (12).

ABY'de serum anyon gap artışı ile birlikte olan metabolik asidoz gelişir. Bazı durumlarda asidoz çok ağır olabilir (diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz, karaciğer hastalığı, sepsis, etilen glikol zehirlenmesi). Metabolik alkaloz nadir olup; aşırı bikarbonat replasmanı, kusma veya gastrik aspirasyona bağlı olabilir (12).

Ürik asit atılımında defekte bağlı asemptomatik hiperürisemi gelişebilir (12-15 mg/dl). Daha yüksek düzeyler oluşum artışı düşündürür (12).

Hafif hiperfosfatemi (5-10 mg/dl) sık bir bulgudur. Rabdomiyoliz, hemoliz, tümör lizis olgularında daha ağırdır (10-20 mg/dl). Kalsiyum-fosfor çarpımı 70'den büyük olgularda metastatik kalsifikasyonlar ve hipokalsemi gelişebilir. Hipokalseminin diğer sebepleri; kemiklerin PTH'ya direnci, D vitamini oluşumunun azalması ve nekrotik dokularda kalsiyumun sekestrasyonudur. Hafif hipermagnezemi de sık bir bulgudur. Ancak, sisplatin ve amfoterisin B'ye bağlı oligürik olmayan ATN olgularında hipomagnezemi de ortaya çıkabilir (12).

Anemi genellikle hafiftir. Eritropoez baskılanması, hemoliz, kanama, hemodilüsyon ve eritrosit yaşam süresinin kısalması ile ilişkilidir. ABY'de ayrıca, kanama zamanı uzaması (trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, faktör 8 disfonksiyonu) ve lökositoz (stres yanıtı, sepsis, eşlik eden hastalıklar) da gelişebilir (12).

İnfeksiyon sıktır (%50-90) ve ABY'ye bağlı ölümlerin % 75'inden sorumludur. Pnömoni, yara infeksiyonu, intravenöz giriş yolu infeksiyonu, üriner yol infeksiyonu ve septisemi şeklinde ortaya çıkabilir(12).

Kardiyak komplikasyonlar aritmi, akut miyokard infarktüsü ve pulmoner embolizmdir.

Bulantı, kusma, gastrit, stomatit, bazen pankreatit gelişebilir. Hafif gastrointestinal kanama da görülebilir (% 10-30) (12).

Malnütrisyon sıktır. Net protein yıkımı vardır ve bazı hastalarda 200 g/günü aşabilir. Sebepleri; iştahsızlık, hastalığın katabolik doğası (doku yıkımı), kas protein yıkım artışı ve yapım azalışı, yetersiz nütrisyonel destektir (12).

Hastalarda üremik sendrom gelişebilir. Üremik sendromun başlıca sebepleri; üre ve yıkım ürünleri, guanidin bileşikleri ve bakteriyel metabolizma ürünleridir (12).

İyileşme fazında aşırı diürez volüm eksikliğine yol açarak renal fonksiyonların düzelmesini geciktirebilir. Hipernatremi, hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi gelişebilir.

Hiperparatiroidizme ve rabdomiyolizde sekestre olan kalsiyumun mobilizasyonuna bağlı hiperkalsemi de ortaya çıkabilir(12).

2.13 Genel Yönetim ve Komplikasyonların Tedavisi

Beslenme planı yeniden düzenlenmelidir. Amaç kalori ihtiyacını karşılamak, aynı zamanda katabolizmayı en aza indirmektir. Yağsız vücut ağırlığını korumaya yetecek ve açlık ketoasidozuna girmeyi önleyecek kadar kalori içeren ve doku iyileşmesine yetecek düzeyde protein içerip nitrojen atıkları en az düzeyde olan bir diyet uygulanmalıdır. ABY kısa sürede düzelecek gibi görünen ve katabolizması fazla olmayan bireylere 0.6-0.8 g/kg protein içeren diyet önerilirken, katabolizması yüksek olan ve diyaliz tedavisi almakta olan bireylere 1.2-1.4 g/kg protein içeren diyet önerilmektedir. Günlük kalori alımı 25-30 kcal/kg olmalıdır. Beslenmede enteral yol tercih edilmelidir. Eğer sıvı yüklenmesi mevcutsa; su ve tuz kısıtlaması yapılmalı, yeterli olmazsa diüretik kullanımı düşünölmelidir. Ayrıca böbrekten atılan ilaçların dozları kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır(26,50) .

2.14 ABY Komplikasyonlarının Tedavisi

Hipervolemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve metabolik asidoz oligürik ABY'nin değişmez komplikasyonlarıdır ve tanı anından itibaren bunları önlemeye yönelik girişimlerde bulunulması önemli konulardan biridir. Hastalara kalori ihtiyacını karşılayacak ve katabolizmayı en aza indirecek düzeyde bir beslenme programı uygulanmalıdır (26,50).

Efektif serum ozmolaritesindeki düşüşle birlikte olan hiponatremi, sıvı kısıtlaması ile genellikle tedavi edilebilmektedir (26,50).

Hafif düzeydeki hiperkalemi (< 5.5 mEq/L) diyetle potasyum kısıtlanması ve potasyum tutucu diüretiklerin kullanılmaması ile tedavi edilmelidir. Klinik ve elektrokardiyografik olarak bulgu vermeyen orta düzeyde hiperkalemi (5.5-6.5 mEq/L) sodyum polistiren sulfonat gibi potasyum bağlayan iyon değiştirici bir resin ile kontrol altına alınabilmektedir. Daha yüksek düzeydeki potasyum değerleri için ilave tedavilere gereksinim vardır. İntravenöz insölin (10 ünite kristalize insölin) ve glukoz (50 ml % 50 dekstroz veya bunun eşdeğerini bir solüsyonda) verilmesi 30-60 dk içerisinde potasyumun hücre içine girişini sağlar ve birkaç saatlik zaman kazandırabilir. Sodyum bikarbonat (yaklaşık 45-50 mEq 5 dk üzerinde infüzyon) ve intravenöz veya nebulizatörle verilen betamimetik ajanlar da (albuterol; intravenöz 0.5 mg 100 ml % 5 dekstroz içerisinde 5 dk'dan uzun sürede veya 10-20 mg nebulizatörle) potasyumun hücre içine girişini sağlar ve etkisi 15 dakikadan önce başlayıp, 1-2 saat devam eder. Burada dikkat edilmesi gereken önemli nokta sodyum bikarbonat ve sodyum polistiren sulfonatin içeriğinde sodyum

bulunduğu ve oligürik hastalarda çok dikkatli kullanılmasının gerekliliğidir. Yukarıda sayılan tedavilerle potasyum düşüşü sağlanıncaya kadar hastaya, hiperkaleminin kardiyak ve nörolojik etkilerini anatagonize etmek için kalsiyum glukonat (10 ml % 10 solusyonu 5 dk'dan uzun sürede) verilmelidir. Tüm bu yöntemlerle potasyum düzeyi düşürülemezse diyaliz ve özellikle de hızlı potasyum düşüşü sağlamasından dolayı hemodiyaliz uygulanmalıdır. Metabolik asidoz serum bikarbonat düzeyi 15 mEq/L'nin altına düşmedikçe tedavi gerektirmez. Şiddetli asidozlar oral veya intravenöz sodyum bikarbonat tedavisi ile düzeltilebilir. Başlangıç tedavi dozu hastanın serum bikarbonat düzeyine göre hesaplanan açığına göre ayarlanmalı ve hasta metabolik alkaloz, hipokalsemi, hipokalemi, sıvı yüklenmesi ve akciğer ödemi gibi tedaviye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından yakın izlenmelidir (26,50).

Hiperfosfatemi diyetle fosforun kısıtlanması ve gastrointestinal sistemde fosfor bağlayıcı etki gösteren ajanların (alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat gibi) verilmesi ile kontrol altına alınabilmektedir (26,50).

Hipokalsemi şiddetli olmadıkça tedavi gerektirmez. Ancak rabdomiyoliz, pankreatit, TLS ve bikarbonat tedavisi sonrası gibi durumlarda şiddetli hipokalsemi olabileceği akılda tutulmalıdır (26,50).

ABY sonrası gelişmiş olan hiperürisemi genellikle hafiftir (15 mg/dl) ve tedavi gerektirmez (26,50).

ABY'li hastaların beslenmesi hekim, hemşire ve diyetisyenin yakın işbirliğini gerektiren bir durumdur. ABY olan hastalar heterojen bir grup oluşturur ve bundan dolayı beslenmenin bireyselleştirilmesi söz konusudur. Temel kural yağsız vücut ağırlığını korumaya yetecek ve açlık ketoasidozuna girmeyi önleyecek kadar kalori içeren ve doku iyileşmesine yetecek düzeyde protein içerip nitrojen atıkları en az düzeyde olan bir diyetin uygulanmasıdır. ABY kısa sürede düzelecek gibi görünen ve katabolizması fazla olmayan bireylere 0.6-0.8 g/kg protein içeren diyet önerilirken, katabolizması yüksek olan ve diyaliz tedavisi almakta olan bireylere 1.2-1.4 g/kg protein içeren diyet önerilmektedir. Günlük kalori alımı 25-30 kcal/kg (35 kcal/kg'ı geçmemeli) olmalıdır. Beslenmede enteral yol tercih edilmelidir. Yüksek dozda (>200 mg/gün) üriner okzalat atılımına ve buna bağlı olarak taş oluşumuna neden olan vitamin C dışında, diğer suda çözünen vitaminlerin verilmesi de önerilmektedir (26,50).

Anemi kan transfüzyonu yapılmasını veya eğer şiddetli ise ve iyileşme gecikmişse rekombinant eritropoetin verilmesini gerektirebilir. Üremik kanamalar desmopressin, aneminin düzeltilmesi veya diyaliz tedavisine genellikle cevap verir. Hastanın entübe edilmesi gerekmedikçe veya eş zamanlı bir kanama diyatezi olmadıkça mide ülseri profilaksisine gerek yoktur (26,50).

2.15 Prerenal ABY’de Tedavi

Prerenal ABY böbrek perfüzyonunun düzeltilmesine hızla cevap veren bir durumdur. Yapılacak olan sıvı replasman tedavisi gelişmiş olan kaybın şekline göre değişiklik göstermektedir. Kanamaya bağlı gelişen hipovolemiler özellikle de hasta hemodinamik olarak stabil değilse eritrosit transfüzyonu ile tedavi edilmelidir. Ancak aktif kanama yok ise veya hasta hemodinamik olarak stabilse izotonik ile volüm açığının düzeltilmesi yeterli olabilmektedir. Üriner veya gastrointestinal kayıplar genellikle hipotoniktir ve dolayısı ile hipotonik solüsyonlarla düzeltilmelidirler (%0.45 salin gibi). Serum potasyum düzeyi ve asit-baz dengesi tüm hastalarda yakından takip edilmelidir. Gerekli hallerde potasyum replasmanı ve sodyum bikarbonat replasmanı yapılmalıdır. Kalp yetmezliği olan hastalar loop diüretikler, antiaritmik ajanlar, pozitif inotropolar, preload ve afterloadı azaltan ilaçlarla tedaviye ve bazı durumlarda da intraaortik balon pompası gibi mekanik desteklere gereksinim gösterebilmektedirler. Sıvı tedavisi, ABY gelişmiş sirozlu hastalarda önemli bir sorundur (51,52).

Bu hastalarda her ne kadar intrarenal vazokonstriksiyon ve splanknik dolaşımında sıvı göllenmesi mevcutsa da, gerçek hipovolemi veya efektif arteriyel kan volümündeki azalma ABY’ye katkıda bulunabilmektedir. Bu hastalarda gerçek hipovoleminin katkısı invaziv sistemik hemodinamik monitörizasyon altında uygulanan “sıvı yükleme deneme tedavisi” ile anlaşılabilir. Hastanın asit sıvısında artma olabileceği veya akciğer ödemi gelişebileceği için sıvı yüklemesinin çok yavaş bir şekilde yapılması gereklidir. Parasentez uygulaması intrabdominal basıncın ve renal venlerdeki akımın böylelikle rahatlaması sonucu nadir de olsa GFH’de düzelmelere neden olabilmektedir (53).

2.16 Renal-İntrensek ABY’de Tedavi

Genel prensipler ve komplikasyonların tedavisine ek olarak farmakolojik ajanların kullanımı düşünülebilir. İskemik veya toksik ABY’de böbrek hasarını azaltmak ve böbrek fonksiyonlarının geri kazanılmasını hızlandırmak için birçok ilaç incelenmiştir. Düşük dozda dopamin (0.5-3 µ/kg/dk) infüzyonu, atriyal natriüretik peptid, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), tiroksin gibi farmakolojik ajanlar pek çok araştırmaya konu olsa da, insanlarda böbrek hasarını azaltan veya böbrek fonksiyonlarının geri dönüşünü hızlandıran bir ajan henüz bulunamamıştır. Diüretik tedavisi ise oligürik ABY olan hastalarda sıvı tedavisini kolaylaştırır ancak diüretik kullanımının ABY seyrini düzelttiğine dair bir veri mevcut değildir (26).

2.17 Postrenal ABY'de Tedavi

Özellikle akut bilateral ve tam tıkanıklık ile seyreden postrenal ABY tedavisinde ilk yapılması gereken işlem, tıkanıklığın giderilmesidir. Suprapubik veya üretral yoldan mesaneye kateter yerleştirilmesi mesane çıkışında olan tıkanıklığın giderilmesinde yardımcı olacaktır. Daha üst seviyelerdeki tıkanıklıklarda üretral katater veya perkütan nefrostomi yerleştirilmelidir. Pelvikaliksiyel sistemde dilatasyonu olmayan bireylerde perkütan nefrostomi yerleştirilmesi zor olabileceği gibi komplikasyonlara da neden olabilmektedir. Tıkanıklığın giderilmesini takip eden birkaç gün içerisinde hastaların çoğunda uygun bir diürez sağlanırken, yaklaşık olarak % 5 kadarında GFH'ye oranla daha geç düzelen tübül fonksiyonlarından dolayı tuz kaybettiren sendrom gelişir. Bu hastalara kan basıncını normal düzeyde devam ettirebilmek için uygun bir şekilde intravenöz sıvı replasmanı yapılması gerekmektedir (54).

Postrenal ABY ile gelen hastalarda tıkanıklık giderilip idrar akımı sağlanana ve de böbrek fonksiyonlarında düzelme elde edilene kadar; gerekli durumlarda, genel prensipler ve komplikasyonların tedavisinde anlatılan tedavi yöntemlerinin gerekebileceği akılda tutulmalıdır(54).

2.18 ABY'de Diyaliz Tedavisi

Diyaliz tedavisinin başlatılmasının mutlak endikasyonları arasında semptomatik üremi (flapping tremor, perikardiyal frotman, ensefalopati) ve medikal tedaviye cevap vermeyen asidoz, hiperkalemi ve sıvı yüklenmesi yer almaktadır. Seçilecek diyaliz yöntemi (periton diyalizi, hemodiyaliz, hemofiltrasyon) hastanın klinik durumu, hastanenin teknik donanımı ve hekimin teknik deneyimine bağlıdır (5,6,50).

2.19 Yoğun Bakım Ünitesinde ABY ve RIFLE Kriterleri

Akut böbrek hasarı; böbreğin glomerüler filtrasyon ile atık maddeleri temizlemesinde hızlı (saatler ile günler içinde) bir azalma ile karakterize, çok sayıda etyolojisi, farklı klinik belirtileri ve serum kreatinin değerlerinde en az yükselmelerden anürik böbrek yetmezliğine kadar değişen sonuçları olan kompleks bir sendromdur. Akut böbrek hasarı tüm hospitalize hastaların % 5-7'sinde görülmektedir. Yoğun bakım hastalarında bu oran tanımlamada kullanılan kriterlere bağlı olarak % 1-25 arasında değişmektedir ve % 50-70 gibi yüksek mortalite oranlarıyla birliktedir (55,56).

ABH; yoğun bakım ünitelerinde birincil hastalık olmaması, sıklıkla başka bir hastalığın komplikasyonu olarak görülmesi nedeniyle primer hastalığın mortalitesini yansıtır. Genellikle

yoğun bakımlarda primer hastalıkların mortalitesi yüksek olduğundan son 50 yılda tedavi yöntemlerinde gelişmeler olmasında rağmen ABH mortalitesinde düşme görülmemiştir (16,55).

Nefroloji ve yoğun bakım alanında uluslararası uzmanlardan oluşan bir panel olan Akut Diyaliz Kalite İnsiyatifi grubu (ADQI), ABH açısından ortak bir tanıma duyulan ihtiyaca yanıt olarak; ABH tanımlaması ve sınıflandırması için bir dizi ortak fikir geliştirmiş ve yayınlamıştır (57).

Baş harfleri RIFLE kelimesini oluşturan bu kriterler Mayıs 2002'de Vicenza'da ADQI konferansı esnasında oluşturulmuştur ve taslak halinde yayımlanmıştır (56).

Daha sonra 2003 yılında San Diego'da düzenlenen 8.uluslararası Kontinü Renal Replasman Tedavileri (CRRT) konferansında sunulmuştur (57).

RIFLE sınıflandırma sistemi bir hasta topluluğunu böbrek fonksiyonlarına göre sınıflandırma imkanı sağlamaktadır. RIFLE kriterleri renal disfonksiyonu mevcut bozukluk derecesine göre sınıflamaktadır; Üç şiddet derecesi; Risk (R=risk), Injury (I=hasarlanma), Failure (F=yetmezlik) ve iki sonuç sınıfı; Loss (L=böbrek fonksiyonlarının uzun süreli kaybı), End Stage Renal Failure (E=son dönem böbrek yetmezliği) mevcuttur. RIFLE sınıflaması RIFLE-R grubunda yüksek duyarlılığa, RIFLE-F grubunda yüksek özgüllüğe sahiptir (58,59).

Yapılan çalışmalarda, böbrek hasarının hala önlenabilir olduğu (R) dönemi için diagnostik tanımlamalar sunma avantajına sahip olan RIFLE sınıflamasının; böbrek fonksiyonlarındaki erken değişikliklere duyarlı olduğu, böbrek fonksiyonlarının düzelmesini, renal replasman tedavisine gereksinimi, hastanede kalış süresini, hastane mortalitesini öngörebildiği ileri sürebilmektedir (58,59). Tablo 6 RIFLE sınıflamasını göstermektedir (57).

Ancak RIFLE kriterleri kreatinin için bir zaman bileşeni içermediğinden, dinamik bir sürecin analizine izin vermemektedir (60).

Bu yüzden bu kriterler daha sonra Acute Kidney Injury Network (AKIN) tarafından değiştirilerek yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur; bu kriterler ABH'yi böbrek fonksiyonlarında akut (48 saat içinde) bir düşüş olarak tanımlamaktadır. Tablo 8 AKIN sınıflamasını göstermektedir(61).

Tablo 6:RIFLE Kriterleri (57)

RIFLE Evresi	GFR	Serum Cre	İdrar Miktarı
Risk	> % 25 ↓	x 1.5 ↑	6 saat süre ile < 0.5 ml/kg/sa
Injury (Hasar)	> % 50 ↓	x 2.0 ↑	12 saat süre ile < 0.5 ml/kg/sa
Failure (Yetmezlik)	> % 75 ↓	x 3.0 ↑ veya S _{Cre} >4.0 mg/dL iken akut 0.5 mg/dL artış	24 saat süre ile < 0.3 ml/kg/sa veya 12 saat süre ile anüri
Loss (Kayıp)		Böbrek fonksiyonlarının > 4 hafta kalıcı kaybı	
ESKD (SDBY)		> 3 ay diyaliz bağımlılığı	

Tablo 7:AKI sınıflaması(61)

	Kreatinin Değeri	İdrar Çıkışı
Evre I	Serum kreatininde > 0.3mg/dL yada 1.5-2 kat artış	İdrar < 0.5 ml/kg/sa > 6 saat
Evre II	Serum kreatininde > 2-3 kat artış	İdrar < 0.5 ml/kg/sa >12 saat
Evre III	Serum kreatininde >3 kat yada > 4 mg/dL artış	İdrar < 0.3 ml/kg/sa >24 saat veya anüri 12 saat

Tablo 8: AKIN: AKI (ABH) Tanımı:(81)

Böbrek fonksiyonlarında ani bozulma (48 saat içerisinde): Serum Cre değerinde ≥ 0.3 mg/dl artış veya Serum Cre değerinde $\geq \% 50$ artış (bazalin 1.5 katı) veya İdrar miktarında azalma (6 saat veya daha uzun süre ile idrar miktarının <0.5 ml/kg/sa olmasının gözlenmesi)
--

Tablo 9: AKIN: AKI modifikasyonu:(81)

AKI Evresi	Serum Cre	İdrar Miktarı
1	S-Cre değerinde mutlak ≥ 0.3 mg/dL \uparrow veya S-Cre değerinin $\geq \% 150-200$ \uparrow (bazalin 1.5-2.0 katı)	> 6 saat < 0.5 ml/kg/sa
2	S-Cre değerinin $> \% 200-300$ \uparrow (bazalin $> 2.0-3.0$ katı)	> 12 saat süre ile < 0.5 ml/kg/sa
3	S-Cre değerinin $> \% 300$ \uparrow (bazalin > 3.0 katı) veya RRT S-Cre > 4.0 mg/dl iken akut 0.5 mg/dl \uparrow	24 saat süre ile < 0.3 ml/kg/sa veya 12 saat süre ile anüri

2.20 Yoğun Bakım Ünitelerinde ABY'ye Yaklaşım

Yoğun bakım ünitelerinde gözlenen ABY'lerin nedenleri de diğer ABY olayları gibi prerenal, renal ve postrenal olarak üç ana başlıkta değerlendirilebilir (62).

1) Prerenal nedenler; Etketif dolaşan volüm azlığı ve hipovolemi ile kendini gösteren patolojiler, hipotansiyon, selektif renal hipoperfüzyon oluşturan durumlar, sepsis ve NSAİİ ve RAAS blokajı yapan ilaç kullanımına bağlı gelişen ABY vakaları yoğun bakımlarda en sık saptanan prerenal nedenlerdendir.

2) Renal kaynaklı ABY'nin yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla karşılaşılan şekli akut tübüler nekrozdur. Akut tübüler nekroz, iskemik kökenli veya nefrotoksik ilaç ilişkili olabilir. Renal kaynaklı ABY durumları arasında glomerüler ve vasküler hastalıklar da önemli yer tutar.

3) Postrenal nedenler; Bilateral ya da soliter üreteral obstrüksiyonlar ve alt üriner sistem obstrüksiyonları (mesane boynu veya üretra) postrenal ABY oluşturan önemli durumlar olarak tanımlanmışlardır (64).

ABY sıklıkla oligüri ve azotemi ile kendini göstermektedir. Ancak azalmış idrar çıkışının tanısız açıdan duyarlılık ve özgüllüğü düşük olmakla birlikte, yeterli idrar çıkışı güvenilir bir renal fonksiyon göstergesi olarak kabul edilemez. Yoğun bakım ünitelerinde azalmış idrar çıkışı olan hastanın öncelikle hikayesinde yakında geçirilmiş hastalık, hipotansiyon, ateş, hemoraji, altta yatan renal, kardiyak veya karaciğer hastalığı, nefrotoksik ajanlar, kontrast madde kullanımı ve üriner semptomlar açısından araştırılmalıdır. Ayrıntılı fizik muayene yapılırken ödem, döküntü, suprapubik veya abdominal kitle yönünden dikkatli olunmalıdır. Obstrüktif nefropati açısından mesaneye sonda takılması, rezidü volüm kontrolü, böbrek ve mesanenin ultrasonografi ile değerlendirilmesi gibi incelemeler yapılmalıdır. Hasta, idrar analizi ve spot idrar incelemesi yoluyla intrinsik renal hastalık açısından değerlendirilmelidir. Prerenal azoteminin dışlanmasında volüm durumunun değerlendirilmesi yapılmalıdır. Eğer volüm durumu şüpheli ve volüm yüklenmesi kontrendike ise pulmoner arter kateterizasyonu planlanmalıdır. Tanısız terapötik yaklaşımlar denenmeli ve kontrendikasyon yoksa sıvı yüklenmesine başlanılmalıdır. Daha önceki basamaklarda tanı sağlanamadıysa vaskülit açısından laboratuvar testleri, renal perfüzyon sintigrafisi, anjiyografi, renal biyopsi gibi testlere başvurulmalıdır(64) .

2.21 Yoğun Bakım Ünitelerinde ABY ve Tedavi Seçenekleri

ABY'de hastaların takibinde aldığı-çıkarıldığı izlemine göre hidrasyonun düzenlenmesi, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, asit-baz dengesinin sağlanması önemli noktalardır. Potasyum ve fosfor alımı kısıtlanmalı ve gerekirse oral fosfor bağlayıcılar kullanılmalıdır. Aminoglikozidler, antibiyotikler, radyokontrast maddeler, ACEİ, ARB ve NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır (64).

Yoğun bakım ünitelerinde ABY'li hastaların büyük kısmında diyalize gereksinim duyulur. Yapılan çok merkezli bir çalışmada renal replasman tedavisi gerektiren ABY sıklığı % 72 olarak saptanmıştır (65).

PICARD (Progressive Initial Critical Care Renal Disease) çalışmasında hemodiyaliz oranı % 64, kalıcı böbrek hasarı oranı % 50 bulunmuştur (66).

ABY'de kullanılabilen renal replasman tedavi yöntemleri şöyle sıralanabilir; İntermittan hemodiyaliz, izole ultrafiltrasyon, arterio-venöz metodlar, venö-venöz metodlar, periton diyalizi (64).

Yoğun bakım ünitelerinde intermitant hemodiyaliz hem diyaliz, hem de ultrafiltrasyon sağlayarak hala en çok kullanılan seçenek olarak önemini korumaktadır. 4 saatlik süre boyunca 4-6 litreye kadar ultrafiltrasyon yapılabilmektedir. Buna karşılık, kardiyak disfonksiyon, sepsis veya karaciğer yetmezliğine bağlı periferik vazodilatasyonu olan hastalarda intermittan diyaliz sırasında hemodinamiyi sağlamanın zor olabileceği ortaya konmuştur. Buna bağlı olarak gelişebilecek hipotansiyon ABY'nin düzelmesinde gecikmeye, başta kalp ve intestinal sistem olmak üzere organ iskemilerine neden olabilir. Bütün bu dezavantajlara karşılık en önemli avantajları arasında hızlı solut klirensi sağlanması ve metabolik asidozu hızlı düzeltmesi sayılabilir (67).

İzole ultrafiltrasyon, diüretiklere cevapsız hipervolemisi olan, ancak önemli miktarda nitrojenöz atık birikimi olmayan, hiperkalemi veya metabolik asidozu olmayan hastalarda endikedir. Hastaların hemodinamik stabilitesine göre değişmekle birlikte 1.5-2L/saat ultrafiltrasyon tolere edilebilir (67).

Arteriyovenöz ve venövenöz yavaş devamlı ultrafiltrasyonda 24 saat devamlı ultrafiltrasyon yapılabilir. Hemodinamik stabilite ve daha iyi volüm kontrolü sağlanması yönünden hipotansif yoğun bakım hastalarında tercih edilmektedir. İşlemden önce diyalizat sıvısı kullanılmaz. Tamamıyla hastanın hemodinamisiyle kan akımı sağlanır. Ultrafiltrasyon 8-25 L/gün kadar yapılabilir. Ancak bu yöntemlerde sürekli hemşire gereksiniminin olması, devamlı antikoagülasyon gerektirmesi, maliyetin yüksek olması, fazla miktarda sıvının yer değiştirmesine neden olması ve arteriyovenöz hemofiltrasyonda arteriyel giriş yolunun bulunması gibi dezavantajlar da mevcuttur (67).

Devamlı arteriyovenöz hemodiyalizde ana farklılık kan akışına ters doğrultuda diyalizatın kullanılmasıdır. Sıvı replasmanına genellikle gerek kalmaz. Ultrafiltrasyon devamlı arteriyovenöz hemofiltrasyona göre daha yavaştır ve daha az hipotansiyona neden olur, bu nedenle de daha güvenlidir. Devamlı arteriyovenöz hemodiafiltrasyon aslında devamlı arteriyovenöz hemofiltrasyon ile devamlı arteriyovenöz hemodiyalizin hibridi gibidir. Venövenöz olarak da yapılabilir. Diyalizat kullanılır, ancak ultrafiltrasyon 12-24 L/gün'e erişebilir. Solut klirensi hem diffüzyon, hem de konveksiyon ile sağlanabilir ve 36-48 L/gün'e ulaşabilir. Devamlı arteriyovenöz hemodiyalizden farklı olarak sıvı replasmanı gerekir. Devamlı venövenöz tekniklerde en büyük avantaj arteriyel giriş yolu yerine venöz giriş yolunun kullanılması nedeniyle daha az morbiditenin görülmesidir. Dezavantaj ise daha pahalı olmasıdır.

Periton diyalizi uygulaması, günümüzde yoğun bakım ünitelerindeki ABY vakalarında nadiren kullanılmaktadır (67).

2.22 Yoğun Bakım Ünitelerinde ABY'den Korunma

ABY açısından riskli olan hasta grubu içinde; yaşlı, kalp yetmezliği, diyabet, karaciğer hastalığı, önceden bilinen renal yetmezlik, renal arter stenozu olan hastalar sayılabilir. Yoğun bakım ünitelerindeki ABY açısından riskli hastaların akut böbrek yetmezliğinden korunmasında alınabilecek basit yöntemler içinde nefrotoksik ajanlardan kaçınma ilk sırada yer alır. Sıklıkla toksisiteye neden olan ajanlar arasında NSAİİ, ACEİ, aminoglikozidler başta olmak üzere bazı antibiyotikler ve radyokontrast maddeler sayılabilir. Riskli ilaçlar içinde sayılan aminoglikozidler ve siklosporin mutlaka kullanılması zorunlu ise kullanılmalı ve özellikle siklosporin, kan düzeyi takibi ile monitörize edilmelidir. Riskli hastalarda amfoterisin B verilecekse pahalı olmasına rağmen lipozomal formları tercih edilmeli, radyokontrast madde kullanılması gerekiyorsa izoosmolar iyonik olmayan kontrast ajanlar kullanılmalıdır. Nefrotoksik ajanlara bağlı ABY'nin önlenmesinde hidrasyon önemlidir. Kontrast nefropatisi ve toksik ABY gelişiminin önlenmesinde intravenöz izotonik sıvı tedavisinin verilmesi önemlidir. Özellikle yüksek riskli hastalarda kontrast nefropatisini önlemek amaçlı N-asetil sistein kullanılabilir (68).

Yoğun bakım ünitelerindeki ABY açısından riskli hastaların ABY'den korunmasında hemodinamik stabilitenin sağlanması önemlidir. Bu nedenle kan basıncının belli bir değerin üstünde tutulması oldukça önemlidir. Bu değer ortalama arteriyel basınç için 65 mmHg olarak kabul edilebilir (69).

Septik şokta izlenen hastalarda kan basıncı üzerine etkili olan nöradrenalin, adrenalin gibi vazopressör ilaçlar böbreğin korunması için kullanılabilir (70).

Yoğun bakım ünitelerindeki ABY açısından riskli hastalarda en kısa sürede şokun tedavi edilmesi, ürat nefropatisi riski olanlarda zorlu alkalın diürez desteği ve allopurinol kullanımı, septik şok ile izlenen hastalarda erken dönemde miktsantral venöz oksijen saturasyonunun % 70'in üzerinde tutulması gibi önlemler alınabilir. Yoğun bakım ünitelerinde iyi glisemik kontrolün ABY açısından riskli grupta önemli olduğu bilinmektedir. Van den Berghe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plazma glukozunun 110 mg/dl ve altında tutulmasının cerrahi yoğun bakım ünitelerinde morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (71).

Yoğun bakım hastalarında oral ve/veya intravenöz yollarla yapılacak sıvı replasman miktarının düzenlenmesi de önemlidir. Hidrasyon yapılırken renal perfüzyonu koruyacak yeterli volüm sağlanmaya çalışılmalıdır. Ancak oligürik ve kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyojenik

pulmoner ödem, sepsis hastalarında ise kapiller kaçak yoluyla gelişebilecek kardiyojenik dışı ödem açısından dikkatli olunmalıdır (72).

ABY'nin önlenmesinde mannitol ve furosemid olmak üzere iki grup diüretik rolü araştırılmış ve tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Mannitolün böbrekler üzerindeki koruyucu etkisini hücrelerin şişmesini engelleyerek ve tübüler akımı artırıp intratübüler tıkanmayı azaltarak yaptığı düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda iskemik veya toksik ABY'nin önlenmesi ve tedavisinde herhangi bir etkinliği gösterilememiştir, aksine kontrast nefropatisinde (özellikle diyabetli hastalarda) olumsuz etkisi bildirilmektedir. Mannitolün rabdomiyoliz ile seyreden sıkışma tipi zedelenmelerde oldukça erken dönemde uygulanması durumunda ve renal transplantasyon süresince organ hazırlama solüsyonlarına eklenerek veya uygun zamanda verilerek renal koruyucu etkinliğinin en üst düzeyde olacağı gösterilmiştir. Loop diüretiklerinin hipervolemide endike ve yararlı olmasına rağmen ABY'den korunmada rolünün olmadığı kabul edilmektedir (73,74).

Oligürik ABY'de eğer diüretik kullanımına yanıt alınamadıysa çok ısrarcı olunmamalıdır. Aksi takdirde ototoksikite ve/veya diyalizin gecikmesinden dolayı oluşabilecek sorunlar ile karşılaşılabilir (75).

Postoperatif nefropatinin önlenmesinde nefrotoksik ajanlardan kaçınılması ve yeterli intravasküler volümün sağlanması önemlidir. Yüksek riskli hastalarda cerrahi sonrası ABY gelişiminin önlenmesinde etkinliği gösterilmiş tek tedavi yöntemi yeterli volüm ihtiyacının sağlanmasıdır (75).

Yakın döneme kadar renal vazodilatör etkisi nedeniyle düşük doz dopamin (1-3 µg/kg/dk) özellikle yoğun bakım ünitelerinde oldukça sık olarak kullanılmaktaydı. Dopaminin düşük dozda (0.5-3 µg/kg/dk) infüzyonu dopaminerjik reseptörleri aktive ederek böbrek kan akımını, GFH'yi ve böbrekten sodyum atılımını arttırmaktadır. Daha yüksek dozlarda verildiğinde adrenerjik reseptörlere bağlanarak vazokonstriksiyon ve pozitif inotropik etkiler yapmaktadır. Düşük doz dopamin oligürik ve durumu kritik olan hastalarda idrar çıkışını arttırmak ve ATN'yi önlemek veya tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak yapılmış geniş çaplı çalışmalarda dopaminin bu amaçla kullanımının yararları gösterilememiştir (76,77).

ABY'nin önlenmesi ve tedavisinde dopaminin rolünün incelendiği ve 1966-2000 yılları arasında rapor edilmiş olan, 854 hastanın dahil edildiği 17 randomize klinik çalışmayı da içeren toplam 24 çalışmanın verilerinin değerlendirildiği bir meta-analizde dopaminin ABY gelişimini veya ABY'de diyaliz gereksinimini önleme ve ABY'de mortalite üzerine olumlu etkileri olmadığı gözlenmiştir (78).

Aynı şekilde durumu kritik olan ve erken böbrek fonksiyon bozukluğu bulguları olan (oligüri, serum kreatinin değeri > 1.7 mg/dl veya 24 saatten daha kısa bir sürede serum kreatinin değerinde > 0,9 mg/dl artış olması) 328 hastanın dahil edildiği bir randomize klinik çalışmada dopaminin böbrek yetmezliğinin süresi ve şiddeti, diyaliz ihtiyacı veya mortalite üzerine etkileri gösterilememiştir (79).

Bu yapılan çalışmalardan da anlaşıldığı üzere dopaminin ABY'nin önlenmesi ve tedavisinde yeri yoktur. Bunun yanı sıra, düşük dozda kullanılsa bile, kardiyak aritmi, miyokardiyal iskemi, intestinal iskemi (ki bu da gram negatif bakteriyemi riskinde artışa neden olmaktadır) ve hipofiz hormon sekresyonunu baskılaması gibi yan etkiler de göz ardı edilmemelidir (80).

2.3 NATRIÜRETİK PEPTİDLER

Natriüretik peptid sistem, atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP), endotelyal kökenli C-tip natriüretik peptid (CNP) ve ürodilatinden oluşmaktadır. ANP ilk olarak Kangwa ve Matsuo tarafından 1984' te tanımlanmıştır. ANP' nin diüretik, natriüretik ve vazodilatasyon gibi etkileri vardır ve çoğunluğu atriyumlardan salgılanmakla birlikte az miktarda ventriküllerden salgılanır. Atriyal duvar tansiyonu artışı salınım için en önemli uyarıdır(82). Daha sonra yapısal olarak ANP' ye benzeyen BNP ve CNP'de keşfedildi. 32 aminoasitli BNP, adının aksine ventriküllerde beyine oranla çok daha yüksek oranda bulunur(83). BNP volüm ve basınç yüklenmesine bağlı olarak ventriküllerin gerilimi sonrası salgılanır(84). CNP ise diğerlerine göre kalpte daha az bulunmakla birlikte daha çok vasküler endotel hücrelerinden salgılanır ve vazodilatasyonda rol alır.

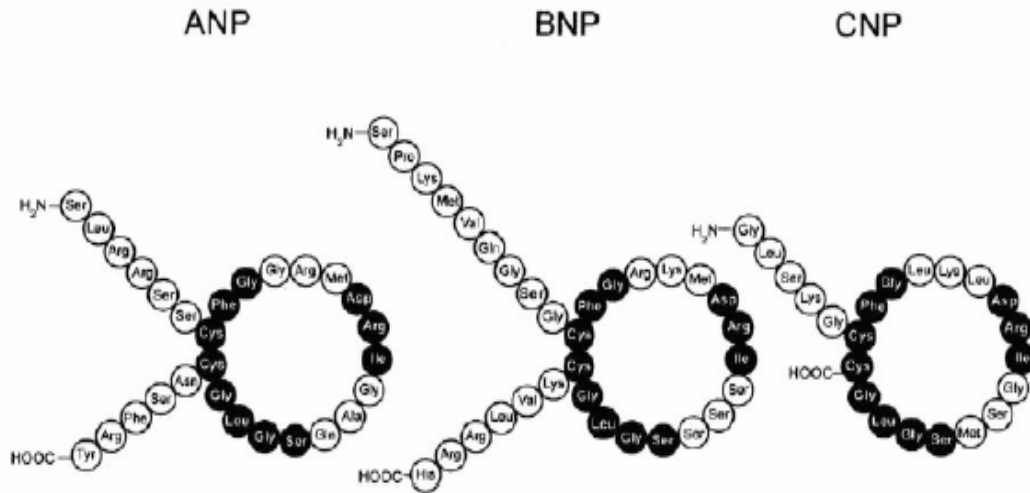
Yapılan çalışmalarda kalp yetmezliğinde atriyal ve ventriküler basınç artışlarına yanıt olarak miyositlerden ANP ve BNP sekresyonunda artış görülmüştür(85,86). Bunların artış düzeyi de bozulmuş kardiyak fonksiyonların derecesi ile doğru orantılı olarak bulunmuştur. İkiside kardiyak fonksiyonları değerlendirmek açısından faydalı bilgiler vermekle birlikte BNP ventriküllerden salgılandığı ve ventriküller hakkında bilgi verdiği için daha önemli görülmüştür. İnsanda brain natriüretik peptid, BNP ve NT-proBNP formunda bulunur. NT-proBNP normal kişilerde, kalp yetmezliğinde, böbrek yetmezliğinde ve miyokard infarktüsü sonrası dolaşımda bulunur(87,88,89). NT-proBNP normalde BNP' den 2-5 kat fazla olmakla birlikte kalp yetmezliğinde BNP' den daha fazla artış gösterir.

Tablo 10: Natriüretik Peptit Ailesi

NATRIÜRETİK PEPTİT AİLESİ				
	ANP	BNP	CNP	ÜRODİLATİN
Aminoasit Sayısı	28	32	22	32
Kaynak	Kardiyak atriyum	Kardiyak ventrülül	Vasküler endotel	Böbrek
Hormon Tipi	Endokrin	Endokrin	Parakrin, Otokrin	Parakrin
Fonksiyonu	Vazodilatasyon Natriürez, Diürez	Vazodilatasyon Natriürz, Diürez	Vasküler tonusun düzenlenmesi	Toplayıcı tübülde Na ve su reabsorp.

Natriüretik Peptidlerin Yapısı

ANP, BNP, CNP' de bulunan 17 aminoasitin halkasal yapısı yüksek bir homoloji göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein aminoasit arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmiştir. (Şekil 3)



Şekil 3: Natriüretik peptidlerin yapısı.

Üç peptidinde 17 aminoasitlik halkasal yapısı ve 11 aminoasitlik benzer zincir yapısı olmakla birlikte ANP 28, BNP 32 ve CNP ise 22 aminoasitten oluşmaktadır. ANP ve CNP' nin aminoasit zincirleri çeşitli canlı türleri arasında benzerlik gösterir. BNP için aynı durum geçerli

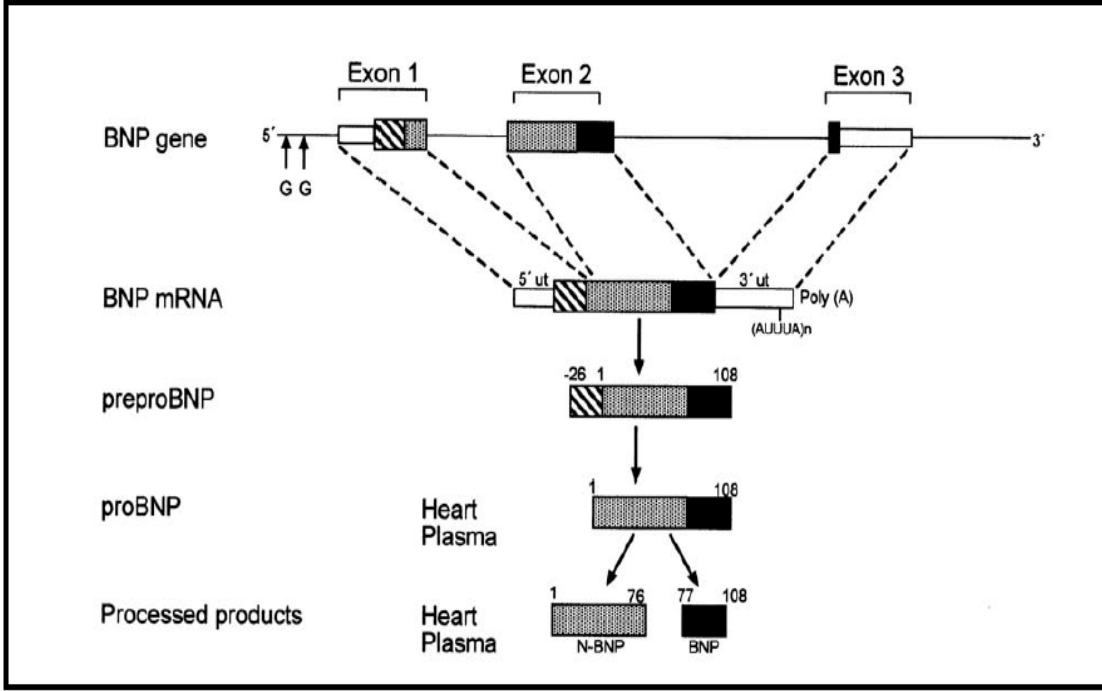
değildir. Türler arasında farklı yapıda görülmektedir. İnsan BNP' si 32 aminoasit, domuz BNP'si 26 aminoasit ve rat BNP'si 45 aminoasit içerir.(90,91)

Natriüretik Peptidlerin Salgılandıkları Yerler ve Depolanması

ANP ve BNP daha çok kalp ve beyinde bulunur. Bununla birlikte ANP spinal kord, beyin, hipofiz, böbrek ve böbrek üstü bezinde de bulunur(92). BNP ise kalp dışında adrenal bezlerde bulunur(93). ANP ve BNP kalpte diğer dokulara göre üç kat daha fazla bulunur. Ayrıca atriyumlarda ventriküllere göre iki kat daha fazla bulunur(94). ANP atriyal dokulardan sentezlenir ve prekürsör peptid olan proANP olarak membrana bağlı granüllerde depolanır(95). BNP ise atriyumlardan sentezlenmekle birlikte büyük oranda ventriküllerden sentezlenir fakat ANP gibi depolanmamaktadır.

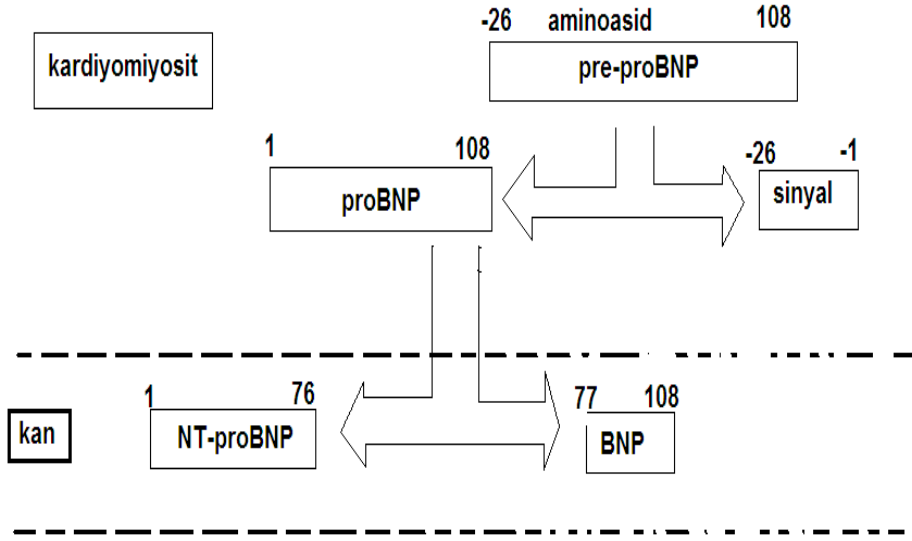
Natriüretik Peptid Sentezi

BNP geni 1. kromozomda bulunur(95). BNP geni üzerinde bir çok regülatör bölge tespit edilmiştir. Bunlar AP-1 bağlanma bölgesi, serum yanıt elementleri, M-CAT (Citozin, Adenin, Timin) ve GATA (Guanin, Adenin, Timin, Adenin) bölgeleridir(96,97). BNP geni üzerindeki kodlama bölgeleri üç ekson içermekte ve bunu "ATTTA" motifleri (mRNA'da AUUUA) içeren translate edilmemiş bölgeler takip etmektedir (Şekil 4). Bu motifler mRNA'yı destabilize etmektedir. Pre-proBNP'den 26 aminoasit sinyal peptidin ayrılması ile 108 aminoasitlik prekürsör pre-proBNP oluşmaktadır. proBNP 76. ile 77. aminoasitler arasından ayrılarak biyolojik olarak aktif 32 aminoasitlik BNP ve 76 aminoasitlik NT-proBNP'yi oluşturmaktadır.



Şekil 4: ProBNP sentezi

İnsan BNP'si prekürsörü pre-proBNP (1-108)'nin aminoasit sıralaması baz alınarak BNP (77-108) tarif edilmektedir. Fakat genelde BNP-32 veya sadece BNP olarak adlandırılmaktadır. Aminoterminal BNP ise proBNP (1-76), N-BNP veya NT-proBNP olarak isimlendirilmektedir. Yapılan labaratuvar çalışmalarında, ventriküler miyositlerin gerilmesiyle proBNP' nin (108 aminoasit) enzimatik olarak parçalandığı ve BNP (32 aminoasit) ile aminoterminal peptid [NT-proBNP (1-76)] oluştuğu gösterilmiştir(98) (Şekil 5). Pre-proBNP'nin kısmi olarak BNP ve NT-proBNP'ye dönüşümü, insan kalbinde sekresyondan önce ve sekresyon sırasında oluşmaktadır. Bunun kanıtı, ventriküler ve atriyal dokularda bu üç formun da (proBNP, BNP, NT-proBNP) bulunması(82) ve proBNP' nin kanda BNP ve NT-proBNP'ye dönüşmemesidir(82). BNP, NT-proBNP ve prekürsörleri olan pre-proBNP hem normal kişilerin hem de kalp yetmezliği olanların plazmasında değişik seviyelerde bulunmaktadır.(99,100,101)



Şekil 5: ProBNP sentezi

Natriüretik Peptidlerin Reseptörleri

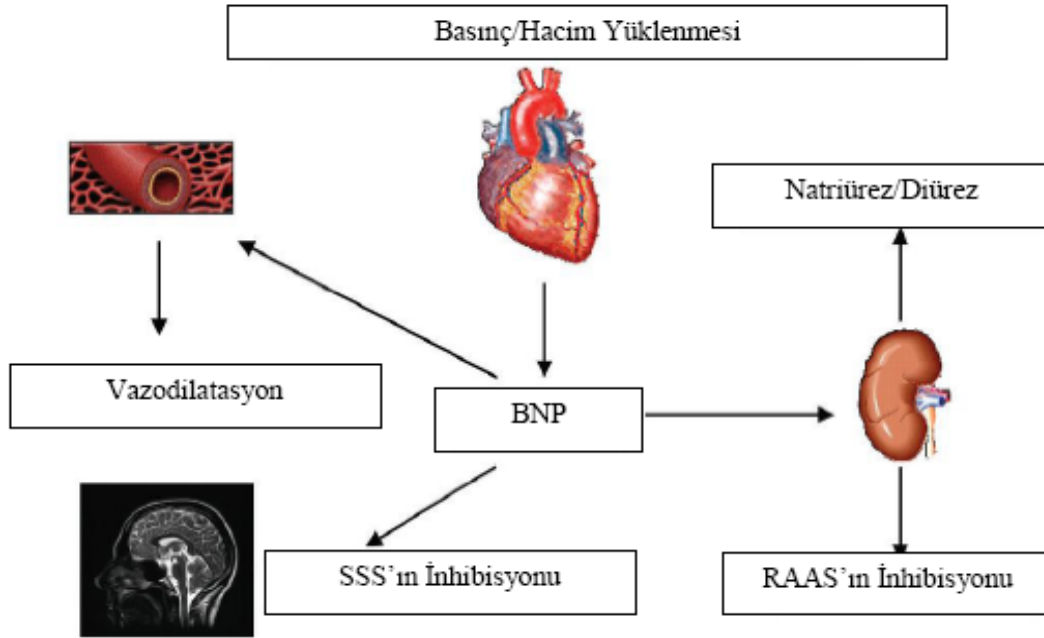
Natriüretik peptid reseptörü (NPR); NPR-A, NPR-B ve NPR-C olmak üzere üç tane olup; tümü guanozintrifosfatı (GTP) siklik 3-5 guanozinmonofosfata (cGMP) çeviren guanil siklaz bağımlı transmembran reseptörleridir.(102,103) NPR-A ve NPR-B yapı olarak birbirlerine benzerdir. Natriüretik peptid reseptör A (NPR-A), ANP ve BNP' yi bağlar. NPR-B, CNP' yi bağlar. NPR-C ise peptidlerin klirensinde rol oynar.(104) Her iki reseptör adrenal bez ve böbrekte bulunmasına rağmen NPR-A büyük kan damarların endotelinde, NPR-B ise beyinde özellikle pitüiter bezde baskındır. NPR-C reseptörü vasküler endotel, düz kas, kalp, adrenal bez ve böbrek olmak üzere birçok dokuda yer alır.

Yapılan çalışmalarda NPR-C reseptörlerinin ANP, BNP ve CNP için klirens reseptörü olduğu gösterilmiştir. Natriüretik peptidler bu reseptöre bağlandıktan sonra internalize edilerek enzimatik olarak yıkılır ve C-reseptör hücre yüzeyine geri döner. Böbrekler ve vasküler dokudaki tüm reseptörlerin %95 'den fazlası klirens reseptörleridir. NPR-C, natriüretik peptid yıkımı ve dolaşımdan natriüretik peptidlerin uzaklaştırılmasını sağlamaktadır.(105,106)

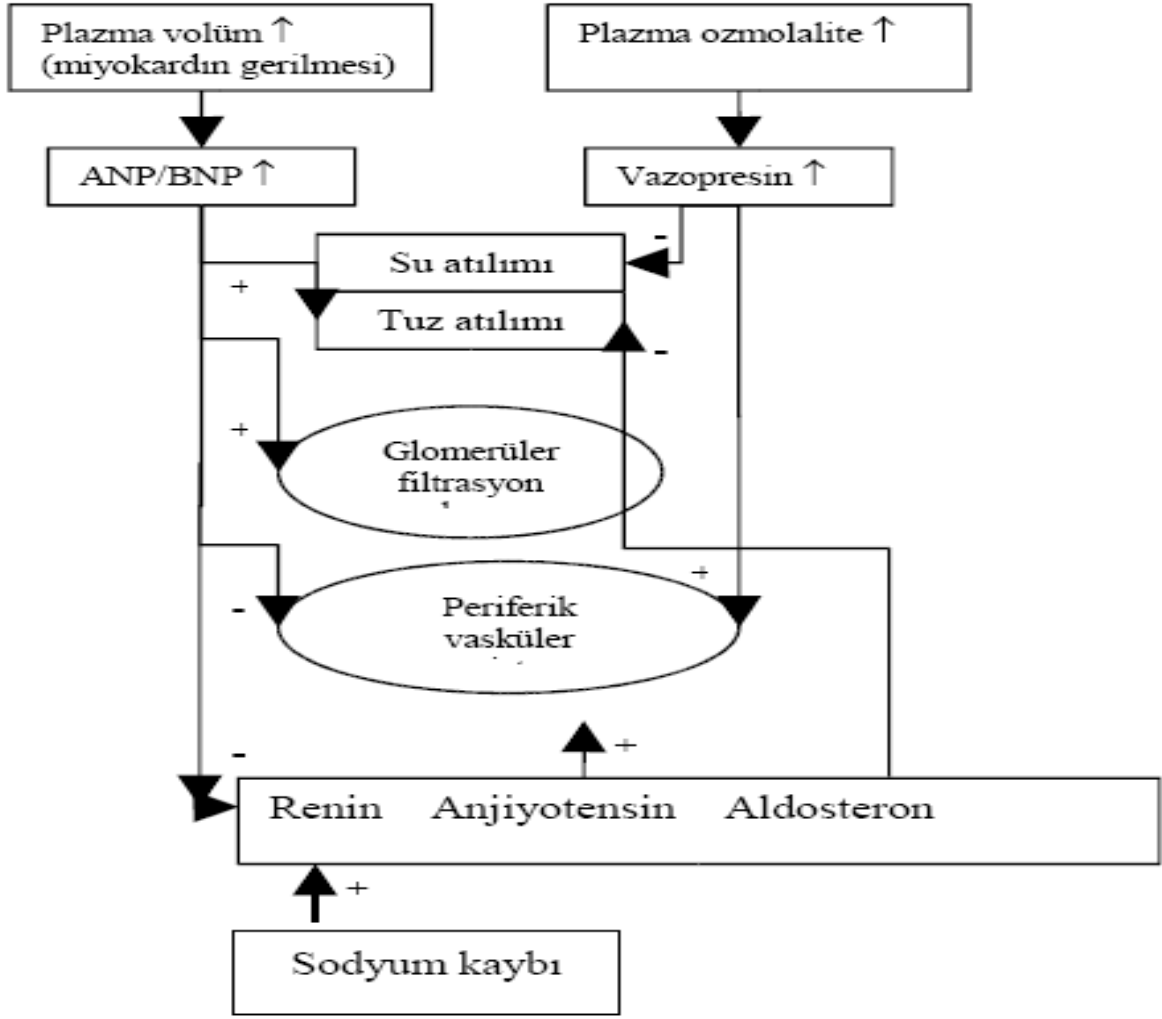
Natriüretik Peptidlerin Vücuttaki Fonksiyonları

Natriüretik peptidler vasküler tonüsü azaltıp, venöz kapasite artışına ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, endotelin, sitokin ve vazopressin gibi birçok hormon sisteminin

aktivitesinin inhibisyonuna neden olurlar. ANP ve BNP'nin özelliği refleks taşikardi oluşturmadan kardiyak ön yükü azaltmalarıdır. Bu azalma olasılıkla vagal afferentlerin stimülasyonu, santral sinir sisteminden sempatik dışa akımın inhibisyonu ve otonomik sinir uçlarından katekolamin salınımının azalması nedeniyledir. Vasküler özellikleri nedeniyle natriüretik peptitler renal hemodinami ve fonksiyonlar üzerine direkt etkiye sahiptirler. Toplayıcı kanalda sodyum geri emilimini azaltarak sodyum atılımını artırır. Afferent renal arteriollerde vazodilatasyon, efferent arteriollerde vazokonstriksiyon sonucu glomerüler kapillerde basınç artışı ve buna bağlı glomerüler filtrasyonda artışa neden olurlar. Bu özellikleri ile arteriyel ve venöz yatakta vazodilatasyon dengesi aynı zamanda natriürez ve diürez sağlar. BNP'nin aktif formu kapiller yataktan interstisyuma sıvı geçişi sonucunda intravasküler volüm azalması ve hipotansiyona yol açar.



Şekil 6: BNP' nin fizyolojik etkileri(107)



Şekil 7: Natriüretik peptid fonksiyonları

Natriüretik peptidlerin koroner arterlerde direkt vazodilatasyon etkisi gösterilmiştir. Ayrıca kalp ve diğer organ sistemlerinde antimitojenik etki, hücre büyümesinin modülasyonunda potansiyel rol oynadığı gösterilmiştir.(108,109)

Tablo11: Natriüretik Peptitlerin arttığı ve azaldığı durumlar(110)

Artmış natriüretik peptid nedenleri	Natriüretik peptidlerin beklenenden az olduğu durumlar
Sol ventrikül hipertrofisi	Obezite
Sol ventrikül disfonksiyonu	Ani pulmoner ödem
Kalp kapak hastalıkları	Mitral stenoz, mitral regürjitasyon
Kalp yetmezliği	Kardiyak tamponad
İleri yaş	Perikardiyal sıkışma
Akut koroner sendrom	
Akciğer hastalıkları	
Pulmoner emboli	
Yüksek outputlu durumlar (sepsis, siroz, hipertiroidizm)	
Atriyal fibrilasyon	

Brain Natriüretik Peptid'in Sekresyonu

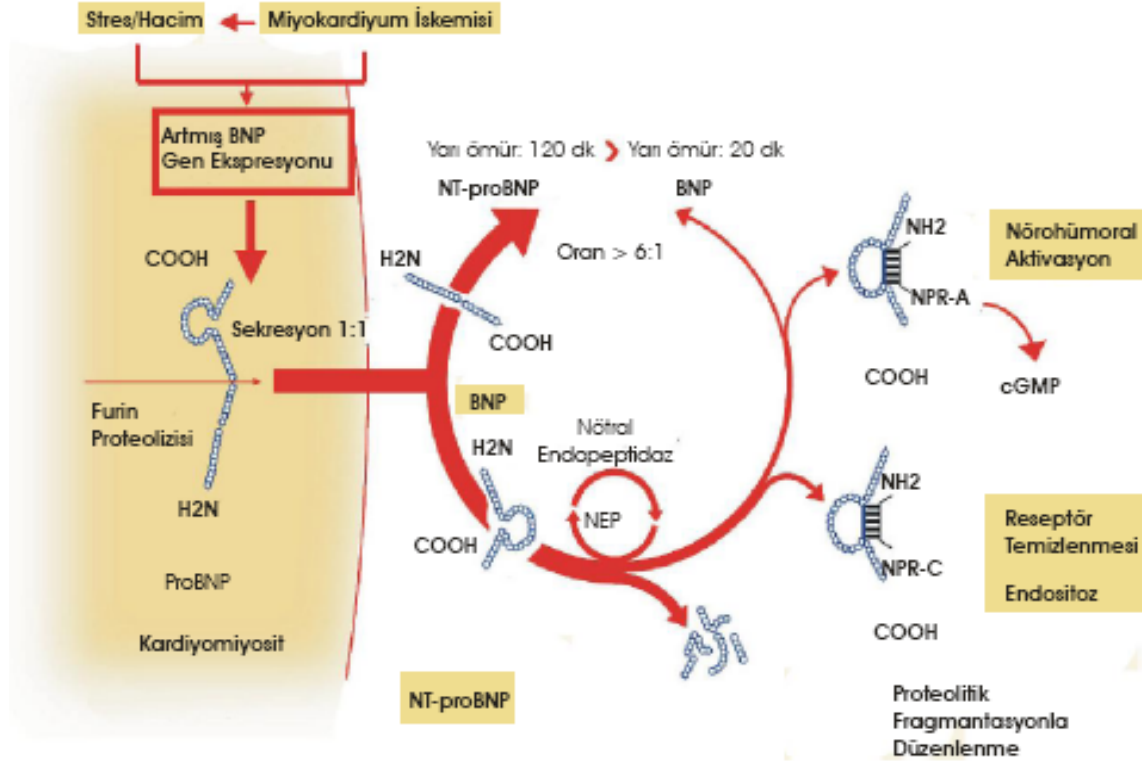
Volüm yüklenmesi olduğu zaman ventriküler duvar basıncı artar ve böylece BNP sekresyonu artar(111).Ventriküler miyozitlerin genişlemesi hem BNP hem de NT-proBNP salınmasını arttırmaktadır. BNP sekresyonu artışı, otokrin veya parakrin etki gösteren Endotelin 1 ve anjiyotensin II' ye de bağımlıdır(112). Östrojen ve interlökinβ1 de natriüretik peptid sentezini arttırabilir.

Natriüretik Peptid Metabolizması

Natriüretik peptidlerin yarılanma ömrü metabolize olunan yolların farklılığına bağlı olarak farklıdır. ANP'nin yarılanma ömrü 3 dakika, BNP' nin 20 dakikadır. Bununla birlikte NT-proANP' nin 1 saat ve NT-proBNP' nin ise 1-2 saattir.(113)

Natriüretik peptidlerin yıkılımı iki yoldan olmaktadır. İlki natriüretik peptid klirens reseptör (NPR-C) yoludur. İkinci yol ise nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoludur. BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olarak düşünülmektedir. Nötral endopeptidaz vücutta birçok dokuda ve hücre yüzeyinde bulunmakla birlikte özellikle akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeyde bulunur.(114) İnsan BNP' sinin nötral endopeptidaz ile hidroliz

hızı ANP' ye göre daha düşük bulunmuştur. Bu da BNP' nin ANP' ye göre daha uzun yarı ömürlü olmasını açıklamaktadır. NT-proBNP için spesifik bir eliminasyon yolu gösterilememiştir.



Şekil 8: BNP ve NT-pro BNP'nin sentez, salınım ve reseptör ilişkileri.(115)

2.4 VÜCUT SIVI KOMPARTMANLARI

Total vücut sıvısı iki esas kompartman arasında dağılmıştır. Hücre dışı, ekstraselüler ve hücre içi, intraselüler kompartman. Hücre dışı sıvı da ayrıca hücreler arası ve kan plazması olmak üzere iki kısma ayrılır Transselüler sıvı denen bir küçük kompartman daha vardır. Bu kompartmana sinovial, peritoneal, perikardial, göz içi ve beyin omurilik sıvıları da dahildir. Bazı hallerde bileşimi plazma ve hücreler arası sıvılarından farklılık gösterse de genellikle bu sıvılar özelleşmiş, hücre dışı sıvılar olarak kabul edilir. Bütün transselüler sıvı toplamı 1-2 lt kadardır.

70 kg ağırlığındaki normal yetişkin bir insanda toplam vücut sıvısı vücut ağırlığının %60'ı kadar veya 42 litredir. Bu oran yaşa, cinsiyete veya şişmanlığın derecesine göre değişebilir. Şahıs yaşlanırken vücut ağırlığının sıvı yüzdesi giderek azalır. Bunun nedeni kısmen

yaşlanma ile vücutta yağ dokusu yüzdesi artarken vücut su yüzdesinin azalmasıdır. Kadınlar erkeklere göre normalde daha fazla yağ içerdiklerinden vücut ağırlığının yüzdesi olarak ifade edildiğinde erkeklere göre daha az su oranına sahiptirler. Böylece ortalama vücut sıvı kompartmanlarını tartıştığımız zaman yaşa, cinsiyete ve obesiteye göre değişiklikler olacağını bilmemiz gerekir.

HÜCRE İÇİ (INTRASELLÜLER) SIVI KOMPARTMANI

Vücuttaki 42 litre sıvının takriben 28 litresi 75 trilyon hücrenin içinde bulunur ve hücre içi sıvısı olarak isimlendirilir. Böylece ortalama bir insanda hücre içi sıvı toplam vücut ağırlığının % 40' ını oluşturur. Her hücrenin içerdiği sıvı değişik maddelerin karışımından oluşur fakat bu maddelerin konsantrasyonu bir hücreden diğer hücreye oldukça benzerlik gösterir. Gerçekten de ilkel tek hücreli canlılardan insana kadar farklı hayvanlarda bu hücre sıvılarının bileşimi belirgin benzerlik gösterir. Bu nedenle bütün farklı hücrelerdeki hücre içi sıvısı birlikte tek bir sıvı kompartmanı gibi düşünülmektedir.

HÜCRE DIŞI (EKSTRASELLÜLER) SIVI KOMPARTMANI

Hücrelerin dışında bulunan sıvıların hepsine birden hücre dışı sıvısı denir. Bu sıvılar toplam vücut ağırlığının %20' sini oluşturup 70 kg' lık normal bir yetişkinde takriben 14 litredir. Hücre dışı sıvısı iki önemli bölümden oluşur. Bunlardan hücrelerarası sıvı, hücre dışı sıvının dörtte üçünü oluştururken, diğeri bu kompartmanın dörtte birine eşdeğer veya takriben 3 litre olan plazmadır. Kanın hücre içermeyen kısmı olan plazma, kapiller membranın porları aracılığı ile hücrelerarası sıvı ile devamlı iletişim halindedir. Bu porlar proteinler dışında hücreler arası sıvıdaki maddelerin hemen hepsine oldukça geçirgendir. Böylece, hücre dışı sıvılar sürekli olarak birbirine karışır, bunun sonucu olarak plazma ve interstiyel sıvının bileşimi proteinler dışında aynıdır. Proteinler plazmada daha yüksek konsantrasyonda bulunur.

KAN HACMI

Kan, hem hücre dışı (plazma sıvısı) hem de hücre içi sıvısı (eritrosit içi sıvısı) içerir. Ancak kan ayrı bir sıvı kompartmanı olarak dikkate alınır çünkü kendine has bir bölümde dolaşım sistemi içinde bulunur. Kalp ve dolaşım sistemi dinamiğinin kontrolünde kan hacmi özel bir öneme sahiptir. Normal bir yetişkinin ortalama kan hacmi vücut ağırlığının yaklaşık %8'i kadar veya 5 litredir. Ortalama olarak kanın yüzde %60 kadarı plazma ve yüzde 40'ı eritrosittir, fakat bu değerler yaş, cinsiyet ve diğer faktörlere bağlı olarak şahıslar arasında büyük değişimler gösterir.

HÜCRE DİŐİ VE HÜCRE İÇİ SIVILARIN BİLEŐİMLERİ

Hücrelerarası Sıvı Ve Plazmanın İyonik Bileşimi Aynıdır

Plazma ve hücrelerarası sıvı, birbirinden sadece geçirgenliği yüksek olan bir membran ile ayrıldığı için iyonik birleőimleri birbirine benzerdir. Bu iki kompartman arasındaki en önemli fark kapillerin plazma protein yoğunluğunun fazla olmasıdır, dokuların çoğunda hücrelerarası boşluğa az miktarda protein sızar.

Donnan etkisi nedeniyle pozitif yüklü iyonların (katyonlar) yoğunluğu hücrelerarası sıvıya göre plazmada hafifçe (% 2 kadar) yüksektir. Bu etki Őu Şekilde gerçekleŐir: plazma proteinleri negatif yüke sahiptir ve sodyum, potasyum iyonları gibi pozitif yüklü katyonları bağlama eğilimindedir, bundan dolayı fazla miktarda katyon plazma proteinleri ile birlikte plazmada tutulur. Diğer taraftan negatif yüklü iyonlar (anyonlar)ın yoğunluğu hücrelerarası sıvıda, plazmaya oranla hafifçe fazla olma eğilimindedir, çünkü plazma proteinlerinin negatif yükü, negatif yüklü anyonları iter. Ancak pratik açıdan plazma ve hücreler arası sıvıların iyon konsantrasyonu eŐit olarak kabul edilir.

Hücre dışı sıvının suyu geçiren fakat elektrolitlerin çoğuna geçirgen olmayan seçici bir hücre zarı ile ayrılmıŐtır. Hücre zarı vücuttaki farklı hücrelerin içinde benzer bir sıvı bileőimini muhafaza eder. Hücre dışı sıvının aksine hücre içi sıvısı az miktarda sodyum ve klorür iyonu içerir, hemen hemen hiç kalsiyum içermez. Bunun yerine hücre dışı sıvısında miktarları az olan potasyum ve fosfat iyonları fazla miktarda bulunur ayrıca oldukça çok miktarda magnezyum ve sülfat iyonu içerir. Hücreler hemen hemen plazmadakinin 4 misline yakın bol miktarda proteinde içerirler.

ÖZEL VÜCUT SIVI KOMPARTMANLARININ HACİMLERİNİN BELİRLENMESİ

TOTAL VÜCUT SIVISININ ÖLÇÜLMESİ

Radyoaktif su veya ağır su toplam vücut sıvısının hacim ölçümünde kullanılabilir. Bu su Őekilleri kana injekte edildikten sonraki birkaç saat içinde toplam vücut suyu ile karışır ve dilüsyon prensibi toplam vücut suyunun hesaplanmasında kullanılabilir. Total vücut suyunun ölçümünde kullanılan birbaŐka madde, yağda çok iyi eriyebilen ve hücre zarını kolayca geçebilen ve hücre içi ve hücreler arası kompartmanlarda eŐit olarak dağılabilen antipirindir.

HÜCRE DIŞI SIVI HACMİNİN ÖLÇÜMÜ

Hücre dışı sıvının hacminin ölçümü plazma ve hücreler arası mesafede dağılan fakat hücre zarını geçemeyen birçok maddeden herhangi birinin kullanımı ile yapılabilir. Radyoaktif sodyum, radyoaktif klorür, radyoaktif iodotalamat, tiyosülfat iyonu ve insülin bunlar arasındadır. Bu maddelerden herhangi biri kana enjekte edilir ve genellikle 30-60 dakika içinde hemen tamamen hücre dışı sıvılarda dağılır. Ancak radyoaktif sodyum gibi bu maddelerden bazıları az miktarda hücre içine diffüze olabilir. Bu nedenle hücre dışı sıvı hacmi yerine sıklıkla sodyum alanı veya insülin alanından bahsedilir.

HÜCRE İÇİ SIVI HACMİNİN ÖLÇÜLMESİ

Hücre içi hacim doğrudan ölçülemez. Ancak aşağıdaki şekilde gibi hesaplanabilir.

Hücre İçi Hacim = Total Vücut Sıvısı – Hücre Dışı Hacim

PLAZMA HACMİNİN ÖLÇÜMÜ

Plazma hacmini ölçmek için damara enjekte edildikten sonra kapiller duvara penetre olmayan ve damar sistemi içinde kalan bir madde kullanılmalıdır. Plazma hacminin ölçümünde genellikle kullanılan maddelerden birisi radyoaktif iyot ile işaretlenmiş albumindir. (125-I – Albumin) Aynı zamanda evans mavisi (T-1824) gibi plazma proteinlerine bağlanan boyalar plazma hacminin ölçümünde kullanılabilir.

HÜCRELER ARASI SIVI HACMİNİN ÖLÇÜLMESİ

Hücreler arası sıvı hacmi doğrudan ölçülemez.

Hücrelerarası sıvı= hücre dışı sıvı hacmi – plazma hacmi

2.5 BİYOELEKTRİK İMPEDANS ANALİZİ (BİA)

BİA, vücuda yayılan küçük bir akıma karşı gösterilen empedansın ölçümü esasına dayanır. Empedans ölçümü önceden tanımlanan eşitliklerde vücut suyunun hesaplanmasında kullanılır. Pratikte, uyarıcı akım el ve ayaklarda önceden belirlenen bölgelere distal elektrotlar yoluyla girer, voltajdaki azalma proksimal ayak bölgesindeki elektrotlar aracılığıyla ölçülür.

BİA; güvenli, hızlı, non-invaziv, uygulanması kolay bir tekniktir, antropometri de gözlenen hatalardan daha az hataya sahiptir. Bu teknikte kullanılan akım çoğunlukla 800 μ A seviyesindedir. 1MHz' ten yüksek frekanslarda, akım hücre membranlarından geçerek hemen hemen tüm vücuttaki su havuzuna ulaşabilir. Daha düşük frekanslarda ise bu geçiş ekstrasellüler sıvılarla sınırlıdır. Ticari olarak satılan çoğu makine 50kHz frekansında çalışmaktadır. Çoklu frekansa sahip BIA kullanımı ekstrasellüler ve total vücut suyu ayırımının yapılmasını sağlar.

BİYOELEKTRİK İMPEDANS ANALİZİ (BİA) ÖLÇÜMÜ NASIL YAPILIR?

Yağsız doku kitlesi ve yağın elektriksel geçirgenlik farkına dayalı bir analiz yöntemidir. BİA ile ölçülen elektriksel ve biyolojik parametreler kişiden kişiye değişiklik gösterir. BİA cihazının elektrik akımı 50kHz frekansa sahip 800 μ A'lık bir akımdır. Kaynak ve dedektör olarak isimlendirilen iki elektrodu vardır. Cihaz vücutta ohm kanununa göre farklı noktalar arasında gerilim oluşturur. Uygulama sırasında elektrotlar el ve ayak bileğine yerleştirilir. Elektrik akımı vücuttaki iletken materyaller aracılığıyla iki elektrot arasında akar. Akımı fiziksel olarak taşıyan vücut bileşenleri sodyum, potasyum gibi iyonlardır. Bu iletken materyaller kan ve idrarda yüksek, kaslarda orta, kemik, yağ ve havada düşük oranda bulunur. Elektrik akımı esas olarak taşıyıcılığı yüksek olan materyaller içinden geçer. Vücudun ön kol gibi bölümlerinde yüksek bir rezistans vardır. Gövde gibi vücudun geniş bölgelerinde ise rezistans daha düşüktür. BİA, duyarlı elektrotlar arasındaki yol üzerinde ortaya çıkan voltajı ölçer. Bu voltaj el bileğinden ayak bileğine kadar olan yolda yükün ünitesi başına harcanan enerjiyi gösterir. Akımın geçtiği yol; kişiler arasındaki vücut tipi, elektrolitler ve sıvı dağılımındaki farklılıklar nedeniyle değişiklikler gösterir. BİA cihazı ile vücut yağ yüzdesi (%), yağ ağırlığı, yağsız doku oranı ve ağırlığı, toplam vücut ağırlığının % olarak sıvı seviyesi, toplam vücut su miktarı, bazal metabolik oran (tahmini), ortalama enerji gereksinimi(tahmini), beden kitle endeksi, akım geçişine karşı vücut direnci (impedans) saptanır.

Monitor is designed
cal settings. On
re best performed
ndling is very
owing steps:

ine hand and one
ine position.

results
es.



Şekil-9: BIA Ölçüm, şematik görünüm

BIA ile değerlendirilecek kişinin;

Testten en az 4-5 saat öncesinde hiçbir şey yememiş ve içmemiş olması, testten 12 saat öncesinde hiçbir egzersiz yapmamış olması, testten önceki 24 saat içerisinde alkol ve kafein içeren içecek ve yiyecekleri tüketmemesi, test sonuçlarının doğru olarak değerlendirilmesi açısından önemlidir. Test, hamileliğin ilk dönemindeki bayanlara ve kalp pili taşıyan kişilere tavsiye edilmemektedir. Assit, periferel ödem, travma, yanık, sepsis ve diyaliz sırasında ayrıca vücut sıvı dağılımının değiştiği durumlarda BIA analizi geçerli sayılamaz. BIA cihazı, ölçüm kolaylığı, taşınabilirliği, maliyetinin nispeten düşük olması ve güvenilirliği nedeniyle vücut bileşenlerinin belirlenmesine yönelik diğer kompleks yöntemlere göre daha çok tercih edilmektedir.

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 2011-2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nefroloji kliniği-Nefroloji Yoğun Bakım Ünitesi - Genel Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan ve tedavileri yapılan Akut Böbrek Hasarına(ABH) sahip olan 100 hasta dahil edildi. Çalışma için etik kurul izni (tarih:18.02.2013,sayı:109) ve hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı. Çalışma prospektif ve çapraz kesitsel olarak düzenlendi. The Acute Kidney Injury Network (AKIN) grubuna göre ABH tanımı: böbrek fonksiyonlarında (48 saat içerisinde) ani bozulma;serum kreatinin değerinde ≥ 0.3 mg/dl artış veya serum kreatinin değerinde ≥ 50 artış(bazalin 1.5 katı) veya idrar miktarında azalma(6 saat veya daha uzun süre ile idrar miktarının <0.5 ml/kg/saat olmasının gözlenmesi) olarak belirlendi. Prerenal ABH; glomerüler kanlanmayı azaltan her türlü hemodinamik bozukluk nedeni ile gelişirken(13), renal ABH; böbreğin kendisindeki sorunların yol açtığı ABH tablosu(21,23), postrenal ABH ise; bilateral üreteral obstrüksiyon, mesane boynundan eksternal üretral meatusa kadar olan obstrüksiyon ya da soliter böbrek veya kronik böbrek yetmezlikli hastalarda tek taraflı üreteral obstrüksiyon durumu olarak belirlendi(13,25). Buna göre etyolojik sınıflama yapıldı.

Çalışmaya dahil etme ve hariç tutma kriterleri tablo 12’de özetlendi.

Tablo 12: Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutma kriterleri

DAHİL ETME KRİTERLERİ	HARIÇ TUTMA KRİTERLERİ
18-70 yaş arası daha önce hiçbir böbrek hasarı olmayanlar	Renal USG’de kronisite bulguları olanlar
EF % 55 in üzerinde olan	EF % 55 in altında olanlar
Diüretik tedavisi almayanlar	Diüretik tedavisi alanlar
Böbrek dışı nedene bağlı ödemi olmayan	Genel durumu kötü olanlar
Onam alınanlar	Serebrovasküler hastalığı olanlar
	Şuuru kapalı olan komadaki hastalar
	Hemodinamisi stabil olmayan hastalar
	Karaciğer Sirozu olanlar
	Konjestif kalp yetmezliği olanlar
	Ekstremitte amputasyonu olanlar
	Çalışmaya katılmak istemeyenler(onam alınamayanlar)

Hastaların volüm yükünün tespiti için 5-1000 kHz arasında 50 farklı frekansla ölçüm yapabilen Fresenius Body Composition Monitoring(BCM) cihazı kullanıldı. Hastalar sırtüstü yatar pozisyonda iken ölçüm yapıldı. Hastaların üzerinde iletivi bozacak metal ve elektronik cihazlar çıkartıldı. Çıkartılamayanlar çalışma dışı bırakıldı. Vakaların testten en az 4-5 saat önce ağır bir yemek yemediği, testten 12 saat öncesinde egzersiz yapmamış olduğu, testten önceki 24 saat içerisinde alkol ve kafein içeren içecek tüketmediği tespit edilerek işlem yapıldı.

Bioelektrik impedans cihazının yaptığı ölçüm parametrelerinden rölatif hidrasyon statusu(RHS) volüm durumunun belirlenmesinde esas alındı. Rölatif hidrasyon statusu, volüm fazlası (VF)/ ekstraselüler sıvı (ESS) oranı ile cihaz tarafından belirlendi. Hastalar grup 1: RHS < %15 ve grup 2: RHS \geq %15 olanlar şeklinde ikiye ayrıldı. RHS'nin %15'in üzerinde olması şiddetli volüm yükü olduğu ve mortalite ile de ilişkili olduğu literatürde bildirilmiştir (134).

Hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Tüm hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları, en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ koldan sfingomanometre ile ölçüldü.

12 saatlik açlık sonrası hastaların biyokimyasal, hematolojik ve serolojik parametreleri için kan örnekleri alındı. Üre, kreatinin, Na, K, P, albümin ve hemoglobin değerleri çalışıldı. Günlük idrar hacmi toplandı ve kaydedildi. Tüm hastalarda NT-proBNP düzeyi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında Elecsys ProBNP sandwich immunoassay yöntemi ile ölçüldü(Beckman Coulter Cihazı-USA).

Kardiyoloji polikliniğinde M mod iki boyutlu ekokardiyografi cihazı ile hastaların vena kava inferior çapı tıbbi müdahale yapılmadan erken dönemde ölçüldü. Hastaların ejeksiyon fraksiyonları (EF) tespit edildi, %55 altındaki EF değerleri çalışma dışı bırakıldı. Hem vena kava inferior (VCI) hem de EF ölçümü önceden belirlenmiş aynı kardiyoloji uzmanı tarafından gerçekleştirildi(GE Healthcare cihazı, Harten-Norway).

Radyoloji Kliniğinde bütün çalışma hastalarının renal ultrasonografileri ile böbrek parankim ekoları ve büyüklükleri önceden belirlenmiş aynı radyoloji uzmanı tarafından tespit edildi. Renal ultrasonografilerinde böbrek boyutları küçük, korteks ve medulla ayırımı yapılamayan hastalarda kronisite bulgusu kabul edilip çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 18 programı kullanılarak yapıldı. Rölatif hidrasyon statusuna göre belirlenen grupların bağımsız değişkenlerinin karşılaştırılmasında student t testi uygulandı. Hastaların bağımlı değişkenleri Paired Samples Test kullanılarak karşılaştırıldı. Parametreler arasındaki ilişkinin analizinde Pearson's correlation test,bağımlı değişkenlerin belirlenmesinde chi-square testi kullanıldı. Çok değişkenli bir lineer regresyon modeli kullanılarak farklı

prediktörlerin RHS üzerindeki bağımsız etkileri incelendi. Veriler ortalama değer \pm SD olarak gösterildi. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0.05$ standart sapma düzeyinde kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların etyolojik dağılımı tablo 13’de verildi.

Tablo 13:Vakaların Etyolojik Dağılımı

ETYOLOJİ	OLGU (n)	YÜZDE ORAN (%)
Prerenal ABH	57	57
Renal(intrensek) ABH	35	35
Postrenal ABH	8	8

Tablo 14:Hastaların yatış esnasında etyolojilerine göre volüm yükü dağılımı

	RHS<%15	RHS\geq%15	TOTAL
Prerenal	28 (%54.9)	29 (%59.2)	57 (%57)
Renal	16 (%31.4)	19 (%38.8)	35 (%35)
Postrenal	7 (%13.7)	1 (%2)	8 (%8)
TOTAL	51 (%100)	49 (%100)	100 (%100)

Çalışmaya alınan hastaların 47'si erkek (%47) ve 53'ü kadın (%53) idi. Hastaların, demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik ve biyoimpedans analiz yöntemleri ile tespit edilmiş volüm parametreleri ve sonuçları tablo 15'de özetlendi.

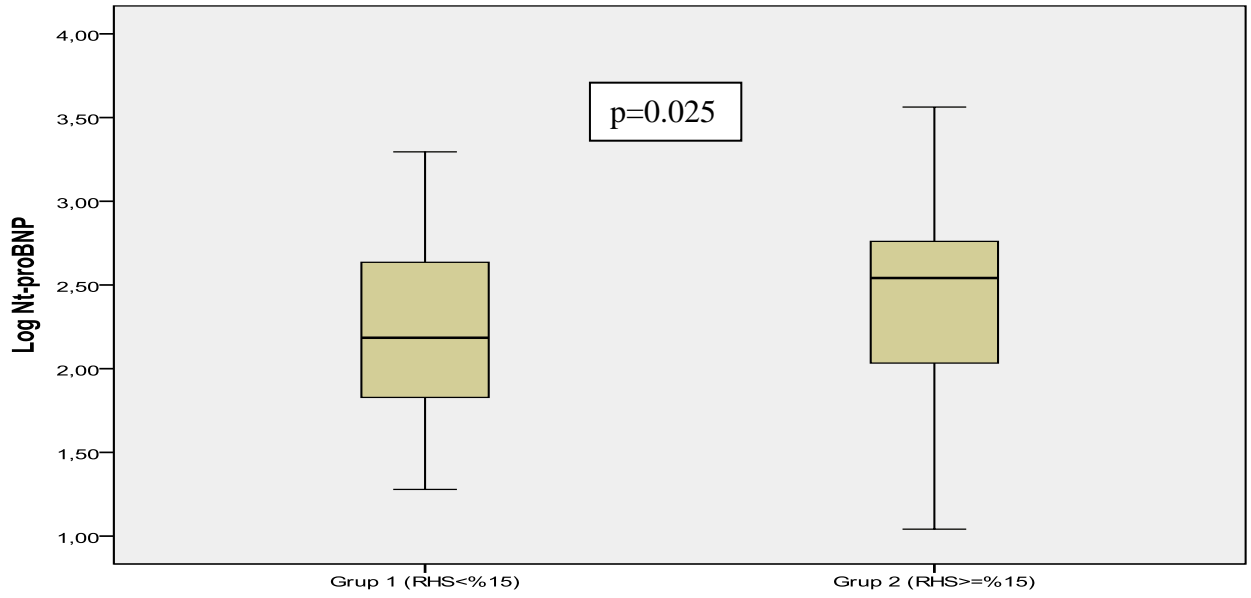
Tablo 15: Grupların yatış esnasındaki klinik, laboratuvar, EKO ve BİA değerleri

PARAMETRELER	Grup 1 (n =51)	Grup 2 (n=49)	P
Yaş(yıl)	50,84±16,38	44,04±16,73	0,043
Cinsiyet E/K	29/22	18/31	0,044
Üre(mg/dl)	147,18±78,92	156,90±81,99	0,547
Kreatinin(mg/dl)	4,87±3,34	5,62±3,44	0,272
Na(mmol/l)	134,43±6,94	134,00±5,13	0,726
K(mmol/l)	4,42±0,81	4,42±0,93	0,996
P(mg/dl)	4,85±2,01	5,18±2,12	0,424
Albumin(g/dl)	3,04±0,72	2,67±0,53	0,005
SVB(cmH ₂ O)	6,58±5,82	9,75±6,06	0,009
SKB(mmHg)	133,82±21,29	137,24±23,31	0,445
DKB(mmHg)	80,29±12,54	82,04±13,49	0,504
İdrar volüm/gün(ml)	1087,84±673,12	772,24±700,29	0,024
VF(l)	1,09±1,35	6,22±3,79	<0,001
RHS(%)	0,05±0,08	0,27±0,10	<0,001
TVS(l)	34,18±6,63	38,56±9,25	0,008
ESS(l)	16,74±2,85	20,64±5,67	<0,001
ISS(l)	18,10±4,21	17,9±4,21	0,825
ESS/ISS	0,91±0,14	1,15±0,21	<0,001
EF(%)	60,68±2,00	60,89±2,99	0,678
LAD(cm)	4,10±0,78	4,31±0,83	0,205
VCI(mm)	16,4±3,0	17,8±3,8	0,043
LogNTproBNP(pg/mlt)	2.20±0.52	2.45±0.54	0,025

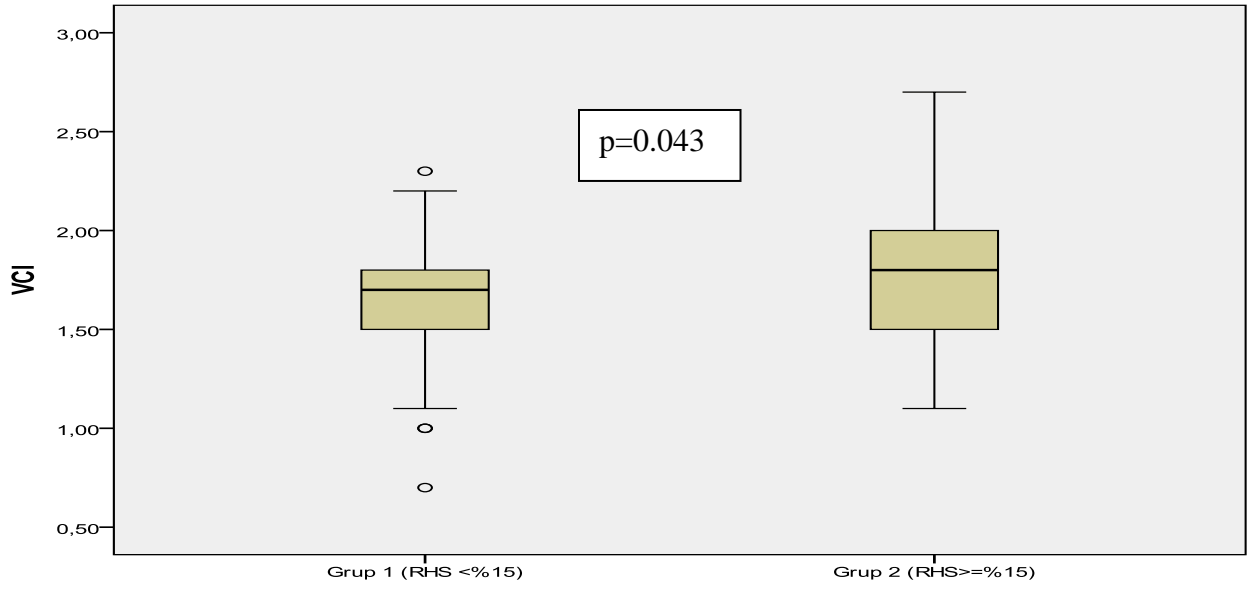
Kısaltmalar:Na=sodyum,K=potasyum,P=fosfor,SVB=santral venöz basınç,SKB=sistolik kan basıncı,DKB=diastolik kan basıncı,VF=volum fazlalığı,RHS=rölatif hidrasyon statusu,TVS=total vücut sıvısı,ESS=ekstrasellüler sıvı,ISS=intraseküller sıvı,EF=ejeksiyon fraksiyonu,LAD=sol atriyum çapı,VCI=vena kava inferior,LogNTproBNP=logaritma N-Terminal Brain Natriüretik Peptit

Her iki grup arasında üre, kreatinin, Na, K, P, ISS, SKB, DKB, EF ve LAD parametrelerinde anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, albumin, volüm fazlası, ESS, VCI, SVB, idrar volümü ve RHS parametrelerinde anlamlı istatistiksel fark görüldü. Volüm fazlası olan hasta grubunda volüm fazlası olmayanlara göre yaş, albumin, idrar volümü daha düşük saptanırken, SVB, VF, RHS, TVS, ESS, VCI çapı ve LogNTproBNP düzeyleri yüksek saptandı.

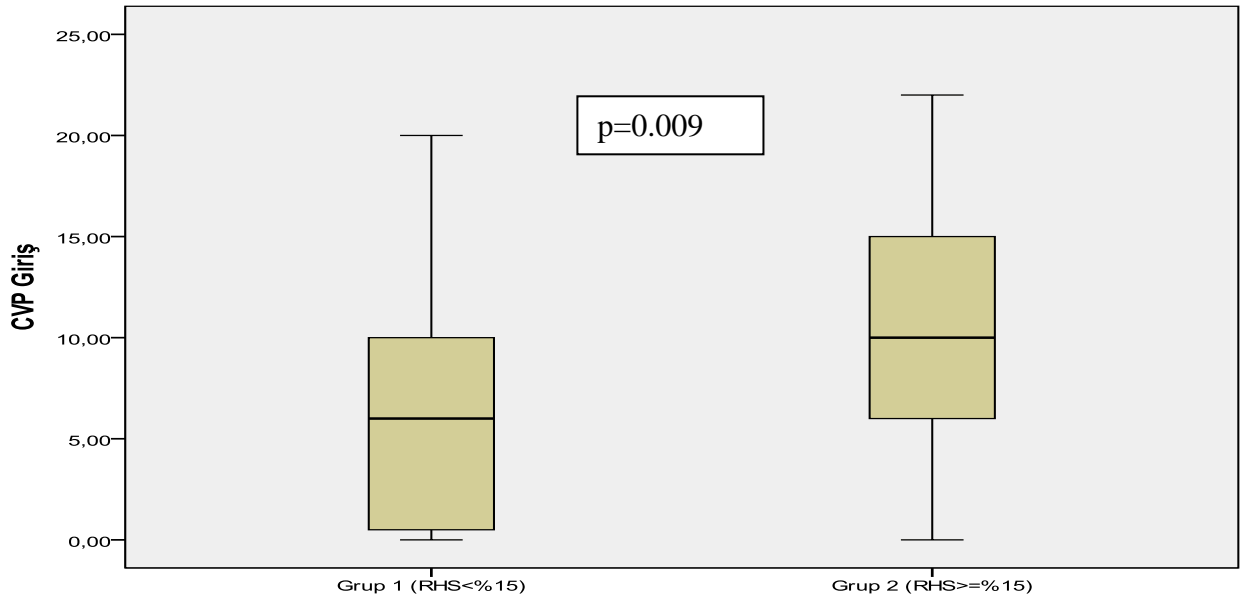
Grup 1 ve Grup 2 arasında LogNT-proBNP, VCI ve SVB ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 10:Grup 1 ve Grup 2 arasında LogNT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 11:Grup 1 ve Grup 2 arasında VCI çaplarının karşılaştırılması



Şekil 12:Grup 1 ve Grup 2 arasında SVB değerlerinin karşılaştırılması

RHS ve diğer değişkenler arasındaki ilişki Pearson's korelasyon testi ile analiz edildi, sonuçlar tablo 16'te özetlendi.

Tablo 16: Pearson korelasyon sonuçları

RHS&Parametreler	r	p
RHS&Yaş	-0.204	0.042
RHS&Üre	0.013	0.894
RHS&Cre	-0.005	0.964
RHS&Na	0.050	0.623
RHS&Alb	-0,296	0,003
RHS&SKB	0.233	0.020
RHS&TVS	0.407	< 0.001
RHS&ESS	0.680	<0.001
RHS&VCI	0.270	0.007
RHS&LogNT-proBNP	0.378	<0.001

RHS ile SKB, TVS, ESS, LogNT-proBNP ve VCI arasında anlamlı pozitif korelasyon, yaş ve albumin arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. RHS ile üre, kreatinin ve Na arasında anlamlı istatistiksel korelasyon bulunmadı.

Tablo 17:RHS üzerine bağımsız değişkenlerin etkileri

a)bağımlı değişken: RHS

Parametreler	B	BETA	SİG	TOLERANCE	VIF
TBW	0,006	0,371	0,001	0,681	1,469
Cinsiyet	-0,027	-0,093	0,395	0,658	1,521
Yaş	-0,001	-0,064	0,529	0,765	1,307
Albumin	-0,048	-0,222	0,021	0,888	1,126
SKB	0,001	0,107	0,255	0,896	1,116

Multiple lineer regresyon analizde RHS ile en güçlü pozitif ilişki TBW (p=0,001) ile, negatif ilişki ise albumin (p=0,021) arasında olduğu tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Hipervolemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve metabolik asidoz gibi oligürik ABY'nin değişmez komplikasyonlarından, dolayısıyla tanı anından itibaren volüm yükünün tanımlanması ve sıvı denetimi oldukça önemlidir. Artan volüm yükünün esas olarak ekstraselüler sıvı kompartmanında olduğu(116,117)ve bu durumun hipertansiyonla sonuçlandığı birçok çalışmada gösterilmiştir(118,119,120). Bilindiği gibi bu popülasyonda ayrıca artan kardiyovasküler risk önemli bir prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır(121,122,123). Bu nedenle aterosklerotik kalp hastalıkları ve perikardit gibi mortalite ve morbidite ilişkili diğer komplikasyonların varlığında volüm yükü dolayısıyla artan kan basıncı daha çok önem kazanmaktadır. Bundan dolayı bu hastalarda önceden volüm fazlalığının miktarının güvenilir bir yöntemle belirlenmesi ve ona göre yakın takip yapılması morbidite ve mortalite de anlamlı düşüş sağlayabilir.

Son dönemlerde volüm yükünün tespitinde geleneksel yöntemlerin yanı sıra BCM ile vücut sıvı miktarı ve konfigürasyonunun tespiti, ekokardiografik olarak VCI çapı ölçümü ve laboratuvar olarak NT-proBNP'nin düzeyinin çalışılması önem kazanmaya başlamıştır.

BCM, 5-1000 kHz gibi farklı frekanslarla intra ve ekstraselüler rezistansı ölçerek intra, ekstra ve total vücut sıvı volümlerini tespit eden portable bir cihazdır(124). VF, ESS, TVS, rölatif hidrasyon statusu, ESS/TVS gibi volüm yükünü gösteren parametreler BİA ile tespit edilebilir. Yaptığımız çalışma ABH'lı hastalarda yapılan ilk çalışma olup bu yöndeki çalışmalar daha çok kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yapılmıştır. Belizzi ve ark(132),ekstraselüler volümdeki %5'lik artışın bile ödem ve kan basıncı artışı ile ilişkilendirmesine rağmen mortalite ile ilişkili bulunan volüm artışı Machek ve ark (133) tarafından 3.5 litre üzerindeki volüm yükü olarak tanımlanmıştır. Wizemann ve ark(134), RHS'nin %15'in üzerinde olmasını mortalite ile ilişkili kabul etmişlerdir. Çalışmamızda RHS'ye göre 100 hastanın 49'unda (%49) volüm yükü tespit edildi. Dumler ve ark(138),58 prediyalitik kronik böbrek hastasında yaptıkları çalışmada (CrCL:36±12 ml/dk), volüm fazlası olan hastalarda ESS oranının arttığını fakat ISS oranının değişmediğini göstermişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada grup1'de ESS 16.7 lt iken, grup2'de bu değer 20.6 lt olarak belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı(p<0.001). Bruce ve ark(139) çalışma bulguları ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da RHS ile ESS artışı ilişkili olup volüm fazlası ile ISS arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmedi(p=0,825). Çalışmamızda grup1'deki hastalarda ortalama %5 RHS, 34.18 lt total vücut sıvısı, 1.09 lt volüm fazlası, 6.58 cmH₂O santral venöz basınç değeri vardı. Grup 2'deki hastalarda ise ortalama %27 RHS, 38.56 lt total vücut sıvısı, 6.22 lt volüm fazlası, 9.75 cmH₂O santral venöz basınç değeri

saptandı. Grup 1'deki hastaların ortalama idrar volumü 1087 ml/gün iken, grup 2'de 772 ml/gün idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.024$).

Artmış ESS'nın vasküler luminal alan dilatasyonunu ve duvar hipertrofisini indüklediği, endotelial fonksiyonları değiştirdiği ve bu sayede son dönem böbrek hastalığı olanlarda vasküler yapı ve fonksiyonlarda değişiklikler olduğu gözlenmiştir(140). Bu nedenle volüm yükü değerlendirilirken kalbin ve büyük vasküler yapıların değişik çap ve volümlerinin ölçümü değerlidir. Ancak bu ölçümler kalbin kendi fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak değişebileceğinden literatürde belirlenmiş bir altın standart mevcut değildir. Kardiak fonksiyonlarının değerlendirilmesinde transtorasik ekokardiyografi klinikte en sık kullanılan tanı araçlarından biridir. Sağ kalp normal şartlar altında daha düşük basınca karşı çalıştığından volüm yükündeki büyük değişikliklere uyum sağlayabilir. Ancak bu rezerv sınırlı olup volüm yükünün çok arttığı, oligürik ABH'lı hastalarda ve kronik böbrek yetmezlikli hastalarda zamanla ekokardiografide sağ kalp ve vena kava inferior çaplarında artışa neden olur. Vena kava inferior venöz sistemin düşük basınçlı en büyük damarıdır bu nedenle genişlemesi belli bir oranda volüm fazlalığını yansıtır. Bu nedenle VCI çapı hipervolemi değerlendirilmesinde önemli bir parametredir(125,126). VCI, grup 1' de 16.4 mm grup 2'de ise 17.8 mm olarak ölçüldü. Wu ve ark(141) , 40 normotansif ve 38 hipertansif, volüm yükü olan KBY hastasını kapsayan çalışmalarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı VCI çap farkı ($p<0,05$) ve ESS volüm farkı saptamışlardır. Cheriex ve arkadaşları da(142), 22 KBY hastası ile yaptıkları çalışmada volüm fazlası olan grupta VCI çapını $>11,5$ mm olarak saptamış, volüm yükü ile istatistiksel olarak anlamlı VCI çap farkı ($p<0,001$) bulmuşlardır. Çalışmamızda grup 2, grup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı VCI çap farkı ($p=0.043$) ve istatistiksel olarak anlamlı ESS volüm farkı ($p<0,001$) saptandı.

NT-proBNP kalpte ventriküler miyositlerde artmış gerilim ve/veya hacime cevaben salınır. Bozulmuş böbrek fonksiyonu artmış dolaşan NT-proBNP düzeyleriyle ilişkilidir ve glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça NT-proBNP artmaktadır(127,129,130). NT-proBNP'nin ABH hasarındaki durumu ile ilgili çalışma olmayıp daha çok kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ve pulmoner tromboemboli-pulmoner arteriyel hipertansiyonda yapılmış olan çalışmalar bulunmaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda, sağ ventrikül basıncı ve hacmi artar. Sağ ventrikül basıncında artış miyozitlerde gerilmeye, dolayısıyla NT-proBNP seviyesinde artışa neden olur (146). Bu sayede, NT-proBNP seviyesinin ölçümü, solunumsal dispne ile kalp yetmezliğine bağlı dispneyi birbirinden ayırmada faydalıdır. Bütün bunlara ek olarak pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisini düzenlemede ve prognozunu göstermede de NT-proBNP değerlidir (146, 147). Yap ve arkadaşlarının (111) yaptığı bir diğer çalışmada da BNP'nin,

primer pulmoner hipertansiyonda, mortaliteyi gösteren bir faktör olduğu iddia edilmiştir. Natriüretik peptidlerin kalp yetmezliği tanısında kullanılabileceğine yönelik çok sayıda çalışma vardır (147,148). Natriüretik peptidlerden özellikle NT-proBNP, kalp yetmezliğinde spesifik bir marker olarak kabul edilmektedir (149). NT-proBNP düzeyinin yaklaşık olarak 200 pg/ml'nin üstüne çıktığı durumlarda, kalp yetmezliği belirtileri de varsa, kalp yetmezliği tanısı konabilir (150).Plazma BNP seviyesi, kalp yetmezliğinin derecesine göre değişiklik göstermektedir; NYHA sınıflamasına göre Grade I'den IV'e doğru progresif olarak artmaktadır (150,147,148). NT-proBNP seviyesi ise kalp yetmezliğinde BNP'den daha fazla artmaktadır (147). Leowattana ve arkadaşlarının (131) yaptığı başka bir çalışmada: kardiyak yetmezlikte, NT-proBNP'nin 220 pg/ml'nin üstündeki düzeyi tanı koydurucu olmasına rağmen, böbrek yetmezliği olan hastalarda bu değer daha yüksek olarak bulunmuştur. NT-proBNP'nin, böbrek yetmezliği olan hastalarda, kalp yetmezliğini göstermede çok kullanışlı olmayacağı ifade edilmiştir. Lee ve arkadaşlarının (130) kreatinin klirensi ile plazma BNP konsantrasyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, ikisi arasında anlamlı ilişki tespit etmişler ve kreatinin klirensi düşük olanlarda proBNP düzeyini artmış olarak bulmuşlardır. Aynı bulguyu, Tagore ve ark(127), erken evre KBH hastasında yaptıkları çalışmada saptamışlardır. Vickery S ve ark(143) ise bu değişkenliği her 10 ml/dk GFR düşüşünde NT-proBNP konsantrasyonunda %37,7 artış görerek formülize etmişlerdir. Sandeep ve ark(144) , 2784 hastayı kapsayan çalışmalarında GFR'nin 90 ml/dk/1,73 m² altına düştüğü takdirde hem BNP hem de NT-pro BNP miktarında artış olduğunu ve bu artışın kardiyak patolojilerin olmadığı durumda bile saptandığı gözlenmiştir. Katrina ve ark(145) KBH tanılı 227 hastada yaptığı bir çalışmada; plazma BNP ve NT-proBNP düzeylerinin kardiyak fonksiyonlardan bağımsız olarak yükseldiğini ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada GFR' deki sınırlı bir düşüşün bile özellikle NT-proBNP düzeylerinde anlamlı bir artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Carr ve ark(129) kalp yetmezliğine dair klinik bulgusu olmayan 83 prediyalitik KBY hastasında yaptığı çalışmada NT-proBNP'nin, mortalite ve SDBY'ne ilerleme üzerine prognostik bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir. Literatürün incelenmesinde ABH'lı hastalarda NT-proBNP düzeyinin çalışılmamış olduğu tespit edildi. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada grup1'de NT-proBNP düzeyi 321pg/ml, grup 2'de 555pg/ml olarak belirlendi(p=0.025)

Çalışmamızda RHS'nin diğer parametrelerle ilişkisinde araştırıldı ve hastaların kliniğe yatışı esnasında SKB(r=0,233, p=0,020), TVS (r=0,407, p<0,001), ESS (r=0,680, p<0,001), LogNT-proBNP (r=0,378, p<0,001), VCI (r=0,270, p=0,007) ile istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon görülürken, yaş (r=-0,204, p=0,042) ve albumin (r=-0,296, p=0,003) ile negatif korelasyon tespit edildi.

Sonuç olarak, akut böbrek hasarlı hastaların % 49'da $RHS \geq \%15$ olduğu tespit edildi. RHS, VCI ve NT-proBNP ölçümleri ile pozitif korelasyon gösterdi. RHS'nin, en çok total vücut sıvısı ile pozitif ve serum albumin değeriyle negatif yönde etkileştiği saptandı. Bioelektrik impedans analiz ölçüm parametrelerinden olan RHS, vücut sıvı konfigürasyonunu göstermede etkili bir yöntem olarak görülmektedir.

6. ÖZET

Giriş: Hipervolemi, akut böbrek hasarının (ABH) önemli komplikasyonlarından biridir. Erken dönemde tanı konulması ve tedavi edilmesi hayati önem taşır. Bu bağlamda son zamanlarda geliştirilen bioelektrik impedans cihazı ile vücut sıvı konfigürasyonu tespit edilebilmektedir. Bu çalışmada amacımız daha önce böbrek hasarı olmayan ABH'lı hastalarda vücut sıvı statusunu bioelektrik impedans analiz ile tespit ederek, diğer volüm belirteçleri olan vena kava inferior (VCI) çapı ve N-terminal brain natriüretik peptid (NT-proBNP) ile ilişkisini değerlendirmektir.

Materyal – Metod: Bu çalışmaya 2011-2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nefroloji kliniği-Nefroloji Yoğun Bakım Ünitesi - Genel Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan ve tedavileri yapılan Akut Böbrek Hasarına sahip olan 100 hasta dahil edildi. Bioelektrik impedans cihazının yaptığı ölçüm parametrelerinden rölatif hidrasyon statusu (RHS) volüm durumunun belirlenmesinde esas alındı. Rölatif hidrasyon statusu, volüm fazlası (VF)/ ekstraselüler sıvı (ESS) oranı ile cihaz tarafından belirlendi. Hastalar grup 1: RHS %15'in altında ve grup 2: RHS %15'in üzerinde olanlar şeklinde ikiye ayrıldı. Hastalardan biyokimyasal, hematolojik parametreler için kan örnekleri alındı. Tüm hastalarda NT-proBNP düzeyi ve Ekokardiyografi cihazı ile kardiyak fonksiyonlar ve VCI çapı ölçüldü.

Bulgular:Yaptığımız çalışmada hastaların % 47'si erkek ve %53'ü kadındı. Hastaların %57'si prerenal, %35'i renal, %8'i ise postrenal etyolojiye sahipti. Grup1:51, grup 2: 49 hastadan oluştu. İki grup arasında üre, kreatinin, sodyum, potasyum, fosfor, intraselüler sıvı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ejeksiyon fraksiyonu ve sol atrium çapı parametrelerinde anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Grup 2'de grup 1'e göre yaş, albumin, idrar volumü daha düşük, SVB, VF, RHS, TVS, ESS, VCI çapı ve LogNTproBNP düzeyleri yüksek saptandı. RHS ile SKB, TVS, ESS, LogNT-proBNP ve VCI arasında anlamlı pozitif korelasyon, yaş ve albumin arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. RHS ile en güçlü pozitif ilişki TBW (p=0,001) ile, negatif ilişki ise albumin (p=0,021) arasında olduğu tespit edildi.

Sonuç: Akut böbrek hasarlı hastaların % 49'unda RHS \geq %15 olduğu tespit edildi. RHS, VCI ve NT-proBNP ölçümleri ile pozitif korelasyon gösterdi. RHS'nin, en çok total vücut sıvısı ile pozitif ve serum albumin değeriyle negatif yönde etkileştiği saptandı. Bioelektrik impedans analiz ölçüm parametrelerinden olan RHS, vücut sıvı konfigürasyonunu göstermede etkili bir yöntem olarak görülmektedir.

7. SUMMARY

Introduction: Hypervolemia is one of the most important complications of acute kidney injury (AKI). Early diagnosis and treatment is vitally important because of morbidity and mortality associated with AKI. In this context, with bioelectric impedance device can be used to identify the body fluid configuration recently. The aim of this study is to detect body fluid status with bioelectrical impedance analysis in patients that renal damage hasn't occurred previously and to evaluate correlation with the vena cava inferior(VCI) diameter and the other volume indicators such as N-terminal brain natriuretic peptide(NT-proBNP).

Material – Method: Between 2011-2013 years, this study included 100 patients with Acute Kidney Injury who were hospitalized and treated in Dicle University Medical Faculty Nephrology Clinic and Intensive Care Unit of general internal medicine clinic. The study is based on relative hydration status (RHS) is one of measurement parameters of Bioelectric impedance device. Relative hydration status is overhydration (OH)/ extracellular water (ECW) with the rate as determined by the device. Patients were divided into two groups in group 1: RHS below 15 % , group 2: RHS more than 15 %. Patients biochemical, hematological parameters were taken. VCI diameter determined with ECO and NT-proBNP levels were measured in all patients.

Findings: In our study, %47 patients were male and %53 are women and in those patients %57 prerenal, %35 renal , %8 postrenal AKI. The groups have occurred group 1: 51 ,group 2: 49 patients. Between the two groups in the parameters of the urea, creatinine, Na, K, P, ICW, SBP, DBP, EF, and LAD parameters was no significant difference as statistically. In group 2 according to the group 1 the age , albumin and urine volume were lower but CVP, OH, RHS, TBW, ECW, VCI diameter and LogNTproBNP levels were higher in this group. There were significant positive correlations between the RHS and SBP, TBW, ECW, LogNT-proBNP and VCI, significant negative correlation was found between age and albumin. In this study we were found the strongest positive correlation with RHS and TBW ($p = 0.001$), the strongest negative correlation ($p = 0.021$) was found with albumin .

Conclusion: 49 % of patients with acute renal injury was found to be RHS \geq 15%. RHS showed a positive correlation with measurements of NT-proBNP and VCI. RHS positively correlated with total body water and negatively correlated with serum albumin value. RHS which is one of the measurement parameters of bioelectrical impedance analysis, is seen as an effective method of showing the configuration of the body fluids .

7. LİTERATÜR/KAYNAKLAR

1. Tisher CC. Structure and functions of the kidneys. In: Goldman L, Ausiello DA, Arend W eds. Cecil textbook of medicine, 23rd ed. Saunders, Philadelphia 2007: 813-820
2. Erek E, Süleymanlar G. Böbregın Yapısı ve Fonksiyonları. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları.2. baskı. Ankara: Günes Kitabevi, 2003:1211–1228
3. Kriz W and Elger M. Renal Anatomy.In: John Feehally J, Floege J, Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007:1-4.
4. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. N Engl J Med 1996; 334:1448-60
5. Bullock J, Boyle J, Wang BM. NMS Physiology 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Pennsylvania 2001; 289-96
6. Becker GJ, Fairley KF.Urinalysis. In Massry SG, Glassock RJ, ed. Textbook of Nephrology, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1765-1783
7. Reiser IW, Porush JG. Evaluation of renal function. In Massry SG, Glassock RJ, ed. Textbook of Nephrology, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1793-1802
8. Anderson S. Proteinuria. In: Greenberg A, Coffman T, ed. Primer on Kidney Diseases. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2001: 42-46
9. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease. In Brenner BM, ed. The Kidney 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 2000: 1129-1170
10. Albright RC, Do J. Acute renal failure: A practical update. Mayo Clin Proc 2001; 76: 67-74
11. Doherty C. Epidemıyology of acute renal failure In Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. New York: Oxford University Press, 2005:1435-1443.
12. Lameire N, Biesen VW, Vanholder R. Epidemıyology, Clinical evaluation, and prevention of acute renal failure. In Feehally J, Floege J, Johnson RJ ed. Comprehensive Clinical Nephrology. Philadelphia: Mosby, 2007: 979-1000.
13. Clarkson MR ed al. Acute Kidney Injury. In: Brenner BM. Brenner & Rector’s The Kidney. 8rd ed. Philadelphia: Saunders; 2008:943-986
14. Abernethy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient. Crit Care Clin 2002; 18:203-22
15. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. BMJ 1993; 306:481-83
16. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. Crit Care Med 1996;24(2):192-198.

17. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74(2):243-248.
18. Khan IH, Catto GR, Edward N, Macleod AM. Acute renal failure: factors influencing nephrology referral and outcome. *Q J Med* 1997;90:781-785.
19. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure : a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996;50:811-818.
20. Bellomo R. Defining, quantifying, and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin* 2005;21(2):223-237.
21. Tonelli M, Gill J, Pandeya S, et al. Barriers to blood pressure control and angiotensin enzyme inhibitor use in Canadian patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8):1426-33.
22. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005;45 (3): 531-539.
23. Szalat A, Krasilnikov I, Bloch A, et al. Acute Renal Failure and Interstitial Nephritis in a Patient Treated With Rofecoxib: Case Report and Review of the Literature. *Arthritis Rheum* 2004;51:670-673.
24. Doty JM, Saggi BH, Blocher CR, et al. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *J Trauma* 2000;48(5):874-877.
25. Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 1984;199:28-30.
26. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet* 1995; 346:1533-1540
27. Süleymanlar G. Akut Böbrek Yetmezligi. İlçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları.2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1286–1298
28. 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 Aug;8(4): 204-212.
29. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:409-416.
30. Apselin P, Aubry P, Fransson SG, et al. for the NEPHRIC Study Investigators. Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348(6):491-499.
31. Itoh Y, Yano T, Sendo T, Oishi R. Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *J Pharmacol Sci* 2005;97(4):473-488.

32. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004;44:12-24.
33. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-2334.
34. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(5): 1003-1012.
35. Deray G, Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2002;49 Suppl 1:37-41.
36. Holt S, Moore K. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin. *Exp Nephrol* 2000;8(2):72-76.
37. Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth* 2005;95(1):20-32
38. Hoste EAJ, Lameire NH, Vanholder RC, et al. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical intensive care unit: predictive factors, incidence, comorbidity and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1020-1030.
39. Landais P, Goldfarb B, Kleinknecht D. Eosinophiluria and drug induced acute interstitial nephritis. *N Engl J Med* 1987; 316:1664.
40. Kleinknecht D. Interstitial nephritis, the nephrotic syndrome chronic renal failure secondary to nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 1995;15:228-235.
41. Buysen JGM, Houthoff HJ, Krediet RT, Arisz L. Acute interstitial nephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:94-99.
42. Graziani G, Sanostasi S, Angelini C, et al. Corticosteroids in cholesterol emboli syndrome. *Nephron* 2001;87:371-373.
43. Finch TM, Ryatt KS. Livedo reticularis caused by cholesterol embolisation may improve by simvastatin. *Br J Dermatol* 2000;143:1319-1320.
44. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-176.
45. Gines A, Escorsell, Gines P, et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-236.
46. Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122:1658-76.
47. Badalamenti S, Graziani G, Salerno F, Ponticelli C. Hepatorenal syndrome: New perspectives in pathogenesis and treatment. *Arch Intern Med* 1993;153:1957-67.
48. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, et al. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 2004;116:546-554.

49. Ronco C, Inguaggiato P, Bordoni V, et al. Rasburicase therapy in acute hyperuricemia and renal dysfunction. *Contrib Nephrol* 2005;147:115-123.
50. Horoz M, Özgür Ö. Akut Böbrek Yetmezliği. *Harran Üniv Tıp Fak Dergisi* 2004; 1(3): 48-63
51. Bataller R, Sort P, Gines P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome: Definition, pathophysiology, clinical features and management. *Kidney Int* 1998;66:47–53.
52. Gines P, Sort P. Pathophysiology of renal dysfunction in cirrhosis. *Digestion* 1998;59:11–15
53. Gines P, Arroyo V: Hepatorenal syndrome. *J Am Soc Nephro* 1999;10:1833–1839.
54. Brady HR, Clarkson MR, Lieberthal W. Acute Renal Failure. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed. W.B. Saunders, 2004; 1215-1270.
55. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C: Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive care Med* 2004, 30:33-37.
56. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509–514
57. Bellomo R, Kellum C, Mehta R, Palevsky P, the ADQI Workgroup. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care Forum* 2004; 8: 204–212.
58. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM: The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: Model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005, 46:1038- 1048.
59. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C: An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006, 34:1913-1917.
60. Laurent Brochard, Fekri Abroug, Matthew Brenner, et al. on behalf of the ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Ad Hoc Committee on Acute Renal Failure *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1128–1155
61. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1569–1574.
62. Irwin RS, Rippe MJ. *Manual of intensive care medicine*, Fourth Edition, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2006
64. Schrier RW. *Manual of nephrology*, Fifth Edition, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:56-64
65. Uchino S, Kellum JA, Bellomo B, et al. acute renal failure in critically ill patients. *JAMA* 2005;294:813-8.

66. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Program to improve care in acute renal disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004; 66:1613-21.
67. Kobrin SM. Renal replacement therapy in by Lanken PN, Hanson CW, Manaker S, editors. *The intensive care unit manual*. Philadelphia; WB Saunders; 2000: 193-203.
68. Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med* 2008;36:166-71
69. Picard KM, O'Donoghue SC, Young- Kershaw DA, Russel KJ. Development and implementation of a multidisciplinary sepsis protocol. *Crit Care Nurse* 2006;26:43-54.
70. Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:179-86.
71. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Eng J Med* 2001;345:1359-67.
72. Bongard FS, Sue DY, Vintch JRE. *Current diagnosis & treatment critical care*, Third Edition, USA: Mc Graw Hill, 2008:16: 722-727
73. Mehta RL, Letteri JM. Current status of renal replacement therapy for acute renal failure. A survey of US nephrologists. *Am J Nephrology* 1999;19:377-382.
74. Kellum JA. Use of diuretics in the acute care setting. *Kidney Int Suppl* 1998;66: 81-86.
75. Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth* 2005; 95: 20-32
76. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1996;50:414
77. Burton CJ, Tomson CR. Can the use of low dose dopamine for treatment of acute renal failure be justified? *Postgrad Med J* 1999;75:269-274.
78. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: A metaanalysis. *Crit Care Med* 2001;29:1526- 1531.
79. Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Lowdose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2000;356:2139-2143.
80. Lamiere N, Vanholder R. Pathophysiologic features and prevention of human and experimental acute tubular necrosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 20- 32.
81. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007;11(2):1-8
82. Goetz KL, Wang BC, Geer PG, et al. Atrial stretch increases sodium excretion independently of release atrial peptides. *Am J Physiol* 1986;250:946-50.

83. Minamino N, Aburaya M, Ueda S, et al. The presence of brain natriuretic peptide of 12,000 daltons in porcine heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:740-746.
84. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2001;345:1014-21.
85. Ruskoaho H. Atrial Natriuretic Peptide Synthesis, Release and Metabolism. *Pharmacol Rev* 1992;44:479-602.
86. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans – evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402-1412.
87. Yandle TG, Richards AM, Gilbert A, et al. Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:832-838.
88. Ishizaka Y, Yamamoto Y, Tanaka M, et al. Molecular forms of human brain natriuretic peptide (BNP) in plasma of patients on hemodialysis (HD). *Clin Nephrol* 1995;43:237-242.
89. Togashi K, Fujita S, Kurosawa T, et al. Circulating forms of B-type natriuretic peptide after acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1993;39:550-551.
90. Hino J, Tateyama H, Minamino N, et al. Isolation and identification of human brain natriuretic peptides in cardiac atrium. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;167:693-700.
91. Tawaragi Y, Fuchimura K, Tanaka S, et al. Gene and precursor structures of human c-type natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;175:645-651.
92. Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994;235:561-576.
93. Lee YJ, Lin SR, Shin SJ, et al. Brain natriuretic peptide is synthesized in the human adrenal medulla and its Messenger ribonucleic acid expression along with that of atrial natriuretic peptide are enhanced in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1476-1482.
94. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res* 1991;69:491-500.
95. Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, et al. Two cardiac natriuretic peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the Mouse and human genomes. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:1811-1815.
96. Marttila M, Hautala N, Paradis P, et al. GATA4 mediates activation of the B-type natriuretic peptide gene expression in response to hemodynamic stress. *Endocrinology* 2001;142:4693-4700

97. He Q, LaPointe MC. Interleukin-1 β regulation of the human brain natriuretic peptide promoter involves Ras-, Rac-, and p38 kinase-dependent pathways in cardiac myocytes. *Hypertension* 1999;33:283-289.
98. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anti coagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 91:1676,1995.
99. Tateyama H, Hino J, Minamino N, et al. Characterization of immunoreactive brain natriuretic peptide in human cardiac atrium. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;166:1080-1087.
100. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. The role of the circulation in processing pro-brain natriuretic peptide (proBNP) to amino-terminal BNP and BNP-32. *Peptides* 1997;18:1475-1481.
101. Hunt P, Richards M, Nicholis T. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin. Endoc.* 1997;47:287-296.
102. Tateyama H, Hino J, Minamino N, et al. Concentrations and molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;185:760-767.
103. Yandle TG, Richards AM, Gilbert A, et al. Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:832-838.
104. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *The European Journal of Heart Failure* 2004;6: 261-268
105. Yap LB. B-Type natriuretic peptide and the right heart. *Heart Failure reviews* 9,2004:99-105
106. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130:229-239.
108. Friedl M, Pushendorf T. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory investigation* 1999;59:132-142
109. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130: 229-39.
110. Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr opin Crit Care* 2004;10:336-341
111. Yap LB. B-Type natriuretic peptide and the right heart. *Heart Failure reviews* 2004;9: 99-105
112. Maisel A. B-type natriuretic peptide measurements in diagnosing congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. *Rev Cardiovasc Med* 2002;3 Suppl 4: S10-7.
113. Espiner EA. Physiology of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994;235:527-541.

114. Zeidel ML. Hormonal regulation of inner medullary collecting duct sodium transport. *Am J Physiol* 1993;265:159-173.
115. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.
116. Ritz E, Charra B, Leunissen KML, et al. How important is volume excess in the etiology of hypertension in dialysis patients? *Sem Dialysis* 1999;12: 296.
117. Beretta Piccoli C, Wiedman P, De Chatel R, Reubi F. Hypertension associated with early stage kidney disease *Am J Med Journal* 1976 :61:739-767
118. Załuska W, Jaroszyński A, Bober E, et al. Measurement of fluid compartments using electrical bioimpedance for assessment of target weight in hemodialysis patients. 2000;57(12): 707-710
119. Maria Antonia Alvarez-lara, Alajandro Martin-Malo; Blood pressure and body water distribution in chronic renal failure *Nephrology Dialysis Transplantation: Volume 16, Issue suppl 1:94-97*
120. Celik G, Kara I, Yilmaz M, Apiliogullari S, The relationship between bioimpedance analysis, haemodynamic parameters of haemodialysis, biochemical parameters and dry weight. Department Internal Medicine, Division of Nephrology, Selçuklu School of Medicine, Selçuk University:2011;39(6): 2421-2428
121. Jimmy W, Tariq S, Allen R.N. Role of sodium and volume in the pathogenesis of hypertension in hemodialysis. *Seminars in Dialysis* 2000; 17: 260–264.
122. Levey, A.S., et al., Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32(5): p. 853-906.
123. McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003;41: 571-9
124. Foley RN, Parfrey PS, Hartnett JD, et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379–1385.
125. Acosta J.H hypertension in chronic renal disease *kidney int* 22:702 1982
126. Cantin M, Thibault G, Haile-Meskel: atrial natriuretic factor in the impulse conduction system of the heart *Trans. Assoc .Am. physicians* 1988,100-103
127. Rajat Tagore, Lieng H. Ling, Hong Yang, et al. Natriuretic Peptides in Chronic Kidney Disease, Division of Nephrology, Department of Medicine, National University Hospital,

- Singapore, and the Departments of [†]Medicine, [‡]Biostatistics Unit, and [§]Pathology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore:2008:3(6): 1644-1651
- 129.Susan J. CARR, Sunita BAVANANDAN, Barbara FENTUM and Leong NG; Prognostic potential of brain natriuretic peptide in predialysis chronic kidney disease patients; *Clinical Science*, 2005:109, 75-82
- 130.Essig M, Escoubet B, de Zuttere D et al (2008) Cardiovascular remodeling and extracellular fluid excess in early stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 23:239–248
- 131.Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial*. 2003; 16(2): 101-5
- 132.Bellizzi V, Scalfi L, Terracciano V, et al. Early changes in bioelectrical estimates of body composition in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1481-7.
- 133.Machek Petr, Jirka Tomas, Moissl Ulrich, Wabel Peter, Chamney Paul, Optimal Fluid Status Assessed with Bioimpedance Spectroscopy Reduces Intradialytic Morbid Events (IMES) and Hospitalisation in Hemodialysis Patients
- 134.Wizemann V, Wabel P, Chamney C, et al The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24: 1574–1579
- 135.Kotyk P, Lopot F, Bláha J, Sulková S , Measurement of water content and distribution using whole-body multifrequency impedance in a healthy population in diseases of the kidney 1995:134(22): 723-726
- 136.F. Caravaca, C. Martínez del Viejo, J. Villa, et al. Hydration status assessment by multi-frequency bioimpedance in patients with advanced chronic kidney disease,2011:31(5): 537-544
- 137.Van Biesen W, Covic A, Fan S, et al. Body Composition Monitoring and Fluid Assessment in Peritoneal Dialysis Patients. Variables Determining Overhydration and Blood Pressure,2013:8(1): 299-304
- 138.Dumler F, Kilates C. *J Ren Nutr*. Prospective nutritional surveillance using bioelectrical impedance in chronic kidney disease patients. Division of Nephrology, William Beaumont Hospital, Royal Oak, MI 48073-6705, 2005 Jan;15(1):148-51
- 139.Bruce J, Fish and David M. Siegel Assessment of excess fluid distribution in chronic hemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy *Kidney Int*. 1996;49 1105-1109
- 140.London GM: Alterations of arterial function in endstage renal disease. *Nephron*. 2000; 84: 111–118.
- 141.Chih-Cheng Wu, Yao-Ping Lin, Wen-Chung Yu, et al. Division of Cardiology and 2Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Taipei Veterans General Hospital, and the

Cardiovascular Research Center, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan,2004:19(3): 644-651

142.Cheriex EC, Leunissen KM, Janssen JH, Mooy JM, van Hooff JP. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of "dry weight" in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 563-568.

143.Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy,2008:3(6): 1644-1651

144.Sandeep R. Das, Shuaib M. Abdullah, David Leonard, et al. Association Between Renal Function and Circulating Levels of Natriuretic Peptides (from the Dallas Heart Study) *The American Journal of Cardiology*, Volume 102, Issue 10, 15 November 2008, Pages 1394-1398.

145.Spanaus KS, Kronenberg F, Ritz E, et al. Mild-to-Moderate Kidney Disease Study Group. B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease: the Mild-to-Moderate Kidney Disease Study. *Clin Chem*. 2007 Jul;53(7):1264-72. Epub 2007 May 3.

146.Espiner EA. Physiology of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994;235:527–41

147.Wright GA, Struthers AD. Natriuretic peptides as a prognostic marker and therapeutic target in heart failure. *Heart*. 2006;92(2): 149-151

148.Mikkelsen KV, Bie P, Moller JE, et al. Neurohormonal activation and diagnostic value of cardiac peptides in patients with suspected mild heart failure. *Int J Cardiol*. 2006;110(3): 324-333

149.Mockel M, Muller R, Vollert JO, et al. Role of N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide in risk stratification in patients presenting in the emergency room. *Clin Chem*. 2005;51(9):1624–31

150.Tateyama H, Hino J, Minamino N, et al. Concentrations and molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;185:760–7