



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SÜREKLİ VENÖVENÖZ HEMODİYALİZ UYGULAMALARINDA
SİTRAT-KALSİYUM GLUKONAT KULLANIMININ
METABOLİK DURUMA ETKİLERİ

Dr. SERDAR BUDAK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. OKTAY DEMİRKIRAN

İSTANBUL-2018



Bu tez Prof. Dr. OKTAY DEMİRKİRAN denetiminde hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fatiş Altındaş olmak üzere;

Anabilim dalımız öğretim üyelerinden Prof. Dr. Güner Kaya, Prof. Dr. Yalın Dikmen, Prof. Dr. Ercan Türeci, Prof. Dr. Yusuf Tunalı, Prof. Dr. Güniz Meyancı Köksal, Prof. Dr. Lale Yüceyar, Prof. Dr. Özlem Korkmaz Dilmen, Prof. Dr. Ayşe Çiğdem Tütüncü, Doç. Dr. Ali Ferit Pekel, Doç. Dr. Tuğhan Utku, Doç. Dr. Şafak Emre Erbabacan, Doç. Dr. Pınar Kendigelen, Doç. Dr. Gürcan Güngör hocalarıma,

Tıp fakültesinde öğrencisiyken uzmanlık eğitimim boyunca asistanı olduğum bilgi ve becerilerinden faydalandığım ve beraber çalışmaktan gurur duyduğum, değerli tez danışmanım ağabeyim Prof. Dr. Oktay Demirkıran' a,

Tezimdeki yardımları ve yol göstericiliği için Uz. Dr. Süha Bozbay' a,

Eğitim sürecimde yanımda olan asistan arkadaşlarıma,

Sevgisini hiç esirgemeyen anneme, babama, kardeşime

SONSUZ TEŞEKKÜRLER,

Dr.Serdar BUDAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
GRAFİK LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 AKUT BÖBREK HASARI.....	3
2.2 KRİTİK HASTALARDA PROGNOZ BELİRLENMESİ VE SKORLAMA	5
2.2.1 APACHE II (Acute Physiology Assessment And Chronic Health Evaluation)	6
2.2.2 SOFA SKORLAMASI (Sequential Organ Failure Assessment)	7
2.3 RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ.....	8
2.3.1 PRENSİPLER.....	8
2.3.1.1 SIVI ÇEKİLMESİ.....	8
2.3.1.2 SOLÜT ATILIMI.....	8
2.3.2 RENAL REPLASMAN TEDAVİ UYGULAMALARI	9
2.3.3 RENAL REPLASMAN TEDAVİ MODLARI	10
2.3.3.1 SÜREKLİ RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ (SRRT).....	10
2.3.3.2 ARALIKLI HEMODİYALİZ	12
2.3.4 RENAL REPLASMAN TEDAVİSİNDE DOZ.....	13
2.3.5 RENAL REPLASMAN TEDAVİSİNDE ANTİKOAGÜLASYON.....	14
2.3.5.1 SİSTEMİK ANTİKOAGÜLASYON	14
2.3.5.2 REJYONEL ANTİKOAGÜLASYON.....	15
3. MATERYAL METOD.....	19
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ	60
9. KAYNAKLAR.....	62

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. APACHE-II SKORLAMASI.....	6
Tablo 2. SOFA SKORLAMASI.....	7
Tablo 3. KALSİYUM-SİTRAT DOZ AYARI.....	20
Tablo 4. GENEL DAĞILIMLAR	21
Tablo 5. ORTALAMALAR	23
Tablo 6. Sitrat/kan (mmol/L).....	24
Tablo 7. Kalsiyum / filtrat (mmol/L).....	25
Tablo 8. Filtre Sonrası İyonize Kalsiyum (mmol/L).....	27
Tablo 9. İyonize Kalsiyum (mmol/L).....	28
Tablo 10. pH.....	30
Tablo 11. pH'e göre ASİDOZ-ALKALOZ.....	32
Tablo 12. BE (mmol/L)	35
Tablo 13. Asidoz (BE göre).....	38
Tablo 14. Alkaloz (BE göre)	41
Tablo 15. Bikarbonat (mmol/L)	44
Tablo 16. Sodyum (mmol/L).....	46
Tablo 17. Potasyum (mmol/L)	48
Tablo 18. Laktat (mmol/L)	49

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Sitrat/kan (mmol/L).....	24
Grafik 2. Kalsiyum/filtrat (mmol/L).....	26
Grafik 3. Filtre Sonrası İyonize Kalsiyum (mmol/L)	27
Grafik 4. İyonize Kalsiyum (mmol/L).....	29
Grafik 5. pH.....	31
Grafik 6. Bikarbonat (mmol/L)	45
Grafik 7. Sodyum (mmol/L).....	47
Grafik 8. Potasyum (mmol/L)	48
Grafik 9. Laktat (mmol/L).....	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. RCA SRRT şeması..... 17



ÖZET

Amaç: Sürekli venövenöz hemodiyaliz (SVVHD) uygulamalarında kalsiyum klorid kullanımı önerilmektedir. Ancak ülkemizde kalsiyum klorid bulunmadığından yerine kalsiyum glukonat kullanılmaktadır. Çalışmamızda, sitrat–kalsiyum glukonat kullanılan SVVHD uygulamalarında farklı kan akım hızlarının (150 ml/dk ve 130 ml/dk) asit-baz ve elektrolit dengesini nasıl etkilediğini göstermeyi ve kalsiyum glukonatin uygun kan akım hızında kullanımını belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve metod: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı Acil Yoğun Bakım Ünitesi' nde 01 Ocak 2014-30 Eylül 2017 tarihleri arasında SVVHD uygulanan toplam 113 hastanın dahil edildiği çalışmada, 13 hasta renal replasman tedavi (RRT) süresinin 24 saatten az olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan ve verileri tam olan 100 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik bilgileri, SOFA, APACHE-II, RIFLE skorları, 6 saatte bir alınmış olan prefiltr ve postfiltr kan gazları analizlerindeki iyonize kalsiyum düzeyleri, sodyum, potasyum, bikarbonat düzeyleri, pH değerleri, laktat düzeyleri hasta dosyalarından elde edilerek kaydedildi. Hastalar kan akım hızlarına göre 150 ml/dk ve 130 ml/dk olmak üzere iki gruba ayrıldı ve sonuçları istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grupta da başlangıçta saptanan asidozun büyük bir kısmının 48. saatten sonra düzeldiği, başlangıç değerine göre pH değerlerindeki artışın 130 ml/dk olan grupta başlangıçtan 30. saatten sonra, 150 m/dk olan grupta başlangıçtan 18. saat sonra anlamlı olduğu buna göre yüksek kan akım hızının pH' ın yükselmesinde daha hızlı etkili olduğu saptandı. Kan akım hızlarının elektrolit dengesine etkileri açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. Her iki grupta da laktat seviyelerinin düştüğü ancak bu düşüşün RRT' den çok hastaların klinik durumlarının iyileşmesinin sonucu geliştiği düşünüldü.

Sonuç: Kalsiyum glukonatin kullanıldığı sitratlı sürekli venövenöz hemodiyaliz uygulamalarında hastaların metabolik durumları yakından takip edilmeli, kan akım hızı asit-baz durumuna göre ayarlanmalıdır.

Anahtar sözcükler: Kalsiyum glukonat, sitrat, sürekli venövenöz hemodiyaliz.

ABSTRACT

Objective: The use of calcium chloride during continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) is recommended. However, since calcium chloride is not available in our country, calcium gluconate is used. We aimed to demonstrate the effect of different blood flow rates (150 ml/min and 130 ml/min) on acid-base and electrolyte balance in CVVHD using citrate-calcium gluconate and to determine appropriate blood flow rate.

Method: One hundred patients requiring renal replacement therapy between 01 January 2014 and 30 September 2017 at the Emergency Intensive Care Unit were enrolled in the study retrospectively. The patients are divided in two groups according to blood flow rate, 150 ml/min and 130 ml/min. Their ionized calcium levels, sodium, potassium, bicarbonate levels, pH values, lactate levels in the prefilter and postfilter blood gas analysis taken every 6 hours are recorded and the results are compared with statistical methods.

Results: In both groups, it was found that most of the initial acidosis recovered after 48 hours. The increase in pH value was significant after 30 hours in the group with 130 ml/min blood flow rate and after 18 hours in the group with 150 ml/min blood flow rate. 150 ml/min flow rate is more fast at increasing pH. There was no significant difference in electrolyte balance between two groups. Lactate levels decreased in both groups, we think that decline was the result of the improvement in clinical conditions of patients rather than the clearance effect of renal replacement.

Conclusion: During calcium gluconate use in continuous venovenous hemodialysis with citrate anticoagulation, metabolic status should be closely monitored and blood flow rate should be adjusted according to acid-base status.

Key words: Calcium gluconate, citrate, continuous venovenous hemodialysis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakım hastalarında akut böbrek hasarı (ABH) sık görülmektedir (1). Kritik hastalarda artmış katabolizma, vazopressör ilaçlar, hemodinamik instabilite nedeni ile akut böbrek hasarı yönetimi zordur. Kritik hastalarda sürekli renal replasman tedavileri (SRRT) hemodinamik bozukluğa neden olmadan yeterli diyaliz yapılabilmesine ve sıvı elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesine olanak sağlar. SRRT uygulamaları yüksek akım gücüne sahip, biyouyumluluğu yüksek membranlar aracılığı ile yapılır. SRRT sırasında uzun süreli antikoagülasyon uygulamasına gerek duyulmaktadır (2). Ancak antikoagülan olarak heparin kullanımına bağlı kanama sorunları, trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda heparin kullanımının kısıtlanması olabilmektedir (3). Bu yüzden alternatif olarak sitrat kullanımı giderek artan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sitratla antikoagülasyonun filtre ömrünü uzattığını gösteren çalışmalar mevcuttur (4, 5). Sitrat etkisini, koagülasyon kaskadında önemli yeri olan kalsiyumla etkileşerek gösterir (6). Bu yöntem ile rejyonel antikoagülasyon sağlanır ancak yine de sitratın bir kısmı sistemik dolaşıma geçebilir ve karaciğerde hepatositlerde Krebs döngüsünde bir mol sitrat üç mol karbondioksit açığa çıkararak bikarbonat sentezine neden olur (7). Bu yüzden bir çok diyaliz protokolünde sitrat metabolizması sonucu oluşan bikarbonat göz önüne alınarak düşük bikarbonat konsantrasyonlu diyalizat sıvıları kullanılmaktadır (8). Bu protokol bir taraftan daha iyi asit-baz dengesi kontrolü sağlarken diğer taraftan sitrat metabolizması sonucu yeterli bikarbonat sunumu sağlar (9). Rejyonel sitrat antikoagülasyonunda diğer önemli bir konu iyonize kalsiyum dengesidir. Sitrat metabolize olduğunda sitrata bağlanmış olan kalsiyum salınır. Sitrat metabolizması bozulması halinde kalsiyum salınmadığı için sistemik iyonize kalsiyum düzeyi düşer (10). SRRT sırasında protokol gereği kalsiyum klorid kullanımı önerilmektedir. Ancak ülkemizde kalsiyum klorid bulunmadığından yerine kalsiyum glukonat kullanılmaktadır. Kalsiyum glukonat metabolizması sonucu açığa çıkan bikarbonat metabolik alkalozaya eğilimi arttırabilir (11).

Biz bu çalışmamızda, sitrat-kalsiyum glukonat kullanılan sürekli venövenöz hemodiyaliz uygulamalarında farklı kan akım hızlarının (150 ml/dk ve 130 ml/dk) bikarbonat düzeyini, asit-baz durumunu, iyonize kalsiyum düzeyini, sodyum ve potasyum düzeylerini nasıl etkilediğini göstermeyi ve kalsiyum glukonatın uygun kan akım hızında kullanımını belirlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 AKUT BÖBREK HASARI

Akut böbrek hasarı (ABH), glomerüler filtrasyon hızının (GFH) saatler, günler içinde ani olarak azalması nedeniyle bazı azotlu atıkların (üre) vücuttan atılımının gerçekleşmemesi sonucunda vücudun sıvı-elektrolit dengesinin bozulduğu böbrek fonksiyonlarındaki değişim olarak tanımlanmaktadır. ABH kritik hastalarda sık görülen, mortalite riski yüksek olan bir durumdur. Yoğun bakım hastalarının yaklaşık %50'sinde ABH görülür ve bu hastaların yarısından fazlasında neden sepsis ya da septik şoktur (12). Yoğun bakım hastalarının %10-%20' sinde renal replasmana ihtiyaç duyulur (1).

Yoğun bakımda sık karşılaşılan ve ABH' na neden olan durumlar;

1. İskemik ABH

- Ekstraselüler sıvı azalması
- Yanıklar
- Sepsis
- Post-operatif hasta (özellikle kardiyak cerrahi)
- Pankreatit
- Travma

2. Akut bilateral kortikal nekroz

3. Nefrotoksisite

- Nefrotoksik ilaç kullanımı
- Kontrast madde kullanımı
- Myoglobinüri

4. Kanseri ilişkili

- Obstrüktif üropati
- Tümör lizis sendromu
- Hiperkalsemi

5. Karaciğer ilişkili ABH

- Prerenal azotemi
- Hepatorenal sendrom

6. Renal vasküler hastalıklar (emboli, trombus, vaskülit)

Sepsiste gelişen böbrek hasarında mortalite, hasarın şiddetine göre %20,9 ile %56,8 arasında değişmektedir (12, 13). Akut böbrek hasarında sıvı dengesinde bozulma, metabolik asidoz, yaşamı tehdit eden atık ürünlerde artış görülür. Bu komplikasyonları önlemek ve vücut sıvı dengesini sağlamak için ekstrakorporeal kan temizleme teknikleri kullanılabilir (14). Yoğun bakımda yatan yaşlı hastaların artması, çoklu organ yetersizliklerindeki artışlar sonucunda son yıllarda renal replasman tedavisi (RRT) uygulamalarında artış görülmektedir (15).

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ ENDİKASYONLARI (16)

- Oligüri (idrar çıkışı < 200 ml/12 saat)
- Anüri (idrar çıkışı 0-50 ml/12 saat)
- Üre >35 mmol/L
- Potasyum > 6 mmol/L ya da EKG değişiklikleri
- Diüretik tedaviye yanıtızsız akciğer ödemi
- Kompanse olmayan metabolik asidoz (pH < 7,1)
- Üremik komplikasyonlar (ensefalopati, perikardit)

ABH tanısını standardize etmek, prognoz belirlemek mortalite ve morbidite tahmini için çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. Bunlardan en sık kullanılanı RIFLE sınıflamasıdır.

RIFLE SINIFLAMASI

Yoğun bakım uzmanları ve nefrologlardan oluşan Akut Diyaliz Kalite Girişim Grubu (Acute Dialysis Quality Initiative – ADQI) 2004 yılında ABH tanı ve tedavisinde kullanılmak üzere RIFLE sınıflaması tanımlamıştır. Birçok çalışmada bu sınıflamanın ABH prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17).

- Renal risk (Risk): Serum kreatinin düzeyinin bazal değere göre 1,5 katına çıkması, GFH' de %25 azalma veya idrar çıkışının 6 saat boyunca 0,5 ml/kg' nin altına düşmesi.
- Hasar (Injury): Serum kreatinin düzeyinin bazal değere göre 2 katına çıkması, GFH' de %50 azalma veya idrar çıkışının 12 saat boyunca 0,5 ml/kg' nin altına düşmesi.
- Yetmezlik (Failure): Serum kreatinin düzeyinin bazal değere göre 3 katına çıkması, GFH' de %75 azalma, 12 saat anüri veya idrar çıkışının 24 saat boyunca 0,3 ml/kg' nin altına düşmesi.
- Kayıp (Loss): Böbrek fonksiyonlarında 4 haftadan uzun süre tamamen kayıp ve renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı.
- Son dönem organ yetmezliği (End-stage renal disease): Böbrek fonksiyonlarında 3 aydan uzun süre tamamen kayıp ve RRT ihtiyacı.

Akut böbrek hasarında sendromun ağırlığını belirlemek üzere kullanılan RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of Function, End Stage Renal Disease) sınıflamasına göre böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma (F düzeyi) olduğunda RRT başlanması önerilmektedir (18). Hafif-orta akut böbrek hasarlarında verilecek karar hastaya göre belirlenmelidir. Ağır sepsis, renal rezervlerde azalma, akut böbrek hasarında ani bozulma olması gibi durumlarda geri dönüşümsüz durumdan önce erken RRT başlanmalıdır. Akut böbrek hasarı olan kritik hastalarda RRT sonlandırma kararı verirken hastanın hemodinamik durumu, idrar çıkışı veya sıvı dengesi gibi etkenler değerlendirilmelidir.

2.2 KRİTİK HASTALARDA PROGNOZ BELİRLENMESİ VE SKORLAMA

Hastalık ciddiyeti belirleme skorları; prognozu tahmin etmek, hastalığın ciddiyetini ve organ disfonksiyonun derecesini belirlemek, klinik araştırmalara katılacak hastaları tanımlamak, yoğun bakım ünitelerinin performansını karşılaştırmak için yoğun bakımlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanları APACHE-II (Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation) ve SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skorum sistemleridir.

2.2.1 APACHE II (Acute Physiology Assessment And Chronic Health Evaluation)

APACHE (Akut fizyoloji ve kronik sağlık durumu) skoru ilk kez 1981 yılında kullanılmıştır. Yedi majör organ sistemine ait 34 fizyolojik ölçümün her birine belirlenmiş bir gösterge tablosu yardımı ile verilen 0–4 arası puanların toplamı, akut fizyoloji skoru oluşturur. Fizyolojik ölçümlerin puanlandırılmasının, yoğun bakımda geçirilen ilk 24 saat içindeki normalden en fazla sapma gösteren değerler ile yapılması esastır. Akut fizyolojik değerlendirme sonucu elde edilen toplam skor hastalığın ciddiyetini gösterir (19). APACHE sisteminin ikinci bölümünü oluşturan kronik sağlık durumu ise harflerle belirlenir (A,B,C,D). A akut hastalıktan önceki 6 aylık dönemde sağlıklı bir bireyi gösterirken; D ciddi kronik organ yetmezliğini belirtir.

Oluşturulan bu ilk APACHE sistemi hasta grupları üzerinde uygulanmış, risk ve mortalite belirlenmesinde güvenilir bir yöntem olarak önerilmiştir (19). APACHE'nin aynı zamanda yoğun bakım ünitelerinin başarısının karşılaştırılmasında da faydalı olduğu gösterilmiştir. Ancak rutin kullanım için karmaşık olan sistem yerine Knaus ve arkadaşları tarafından düzenlenerek basit, klinik olarak daha kullanışlı olan APACHE-II sistemi oluşturulmuştur (20). APACHE-II Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. APACHE-II SKORLAMASI

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler				Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤ 49	
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solumun hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
Oksijenasyon										
FiO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200					
FiO ₂ < 0.5 ise PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55	
Arteriyel pH (tercih)	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15	
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110	
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Serum kreatinin (mg/dL)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6			
Akut renal yetmezlik ⇒ x 2										
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
Glasgow koma skoru (GKS)										
Puan= 15- Gerçek GKS										

A. Toplam akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)

B. Yaş puanı (yıl): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan

C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa*

a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan

Toplam APACHE II Skoru= A + B + C

* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyak semptomlar, Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, İmmünsüpresyon: İmmünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).

2.2.2 SOFA SKORLAMASI (Sequential Organ Failure Assessment)

Yoğun bakım hastalarında kullanılan bir diğer değerlendirme ölçeği de 1996 yılında JL Vincent ve arkadaşları (21) tarafından geliştirilmiş olan Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoru' dur (Sequential Organ Failure Assessment-SOFA). Bu ölçek solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, karaciğer fonksiyonları, koagülasyon parametreleri ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede yardımcı olmaktadır. Ölçeğin tamamı Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. SOFA SKORLAMASI

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

2.3 RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ

2.3.1 PRENSİPLER

RRT' nin sıvı çekilmesi ve solüt atılım olmak üzere iki temel prensibi vardır.

2.3.1.1 SIVI ÇEKİLMESİ

Kritik hastalarda günlük olarak sıvı, kan, taze donmuş plazma, vazopressör ya da inotrop ilaç infüzyonları, parenteral ya da enteral nütrisyon uygulamaları yapılmaktadır. Sıvı resüsitasyonu uygulamaları akut böbrek hasarı ya da sepsisi olan hastalarda sıvı yüklenmesine yol açabilmektedir. Pozitif sıvı dengesi ve intertisyel ödem eğilimi dolayısıyla fazla sıvının çekilmesi ve negatif günlük sıvı dengesinin sağlanması gerekmektedir.

Plazma sıvısının vücut dışındaki bir devre ile yarı geçirgen bir zardan hidrostatik basınç etkisi ile geçmesi ve daha sonra toplam vücut sıvısından uzaklaştırılması sonucu ultrafiltrasyon (UF) gerçekleşir. Ekstrakorporeal tedaviler genellikle ultrafiltrasyon amacıyla kullanılmaktadırlar. Filtre edilen sıvının osmolaritesi plazma ile benzer olduğundan, solüt konsantrasyonu değişmeden kanın dehidrate edilmesi ve hematokritin artması izole UF olarak tanımlanmıştır. Renal replasman sırasında su, UF ile atılır.

Sıvının yarı geçirgen zardan geçebilmesi için onkotik basınçtan daha yüksek itici bir basınca gerek vardır. Bu geçiş iki şekilde sağlanabilir:

1. Transmembran basıncının onkotik basınçtan yüksek olmasının sağlanması.
2. Ozmotik ajanlarla (periton diyalizindeki gibi) diyalizat osmolalitesinin artırılması (22, 23).

2.3.1.2 SOLÜT ATILIMI

İstenmeyen solütlerin atılımı; oluşturulan elektro kimyasal gradyent ile membrandan geçiş, difüzyon, aralıklı hemodiyaliz ve periton diyalizi yöntemleri ile olur. Membranın her iki yanındaki solütler eşitlenene dek geçiş devam eder (14).

2.3.2 RENAL REPLASMAN TEDAVİ UYGULAMALARI

RRT uygulamaları bazı özelliklere göre sınıflandırılmaktadır (14).

1. Uygulama süresine göre: aralıklı ve sürekli
2. Membran geçirgenliğine göre: yüksek ve düşük akımlı
3. Çalışma prensibine göre: difüzyon- hemodiyaliz,
konveksiyon- hemofiltrasyon,
difüzyon ve konveksiyon birlikte- hemodiyafiltrasyon

Aralıklı tedavilerin içerdiği hemodiyaliz kısa (2-4 saat) ya da uzun (6-12 saat) olmak üzere değişik sürelerde uygulanabilir.

SRRT sırasında plazma sıvısı idrar akımını taklit eder şekilde yavaş yavaş ve sürekli çekilir. Genellikle ideal RRT modeli, çok değişken olan günlük sıvıyı karşılayacak şekilde sıvı çekilmesini gün içinde birkaç saate yayarak yavaş ve kontrollü sıvı çekilmesini sağlayacak bir model olmalıdır (24).

Yoğun bakım hastalarında hangi tedavi modunun daha uygun olduğu konusunda tartışmalar halen devam etmektedir. Farklı tekniklerle ilgili randomize kontrollü çalışmaların yetersiz olması nedeniyle bu karmaşa sürmektedir (14).

Renal replasman tedavisinde seçilecek teknik ile ilgili olarak şu kriterlere dikkat edilmelidir: (14)

- Hemodinamik instabilite
- Sıvı durumu kontrolü
- Biyouyumluluk
- Enfeksiyon riski
- Üremi kontrolü
- Beyin ödeminden koruma
- Tam beslenme desteği alabilme
- Asidozu kontrol edebilme
- Yan etkilerin olmaması
- Maliyet

2.3.3 RENAL REPLASMAN TEDAVİ MODLARI

Sürekli RRT (SRRT)

- Sürekli venövenöz hemofiltrasyon (SVVH)
- Sürekli venövenöz hemodiyaliz (SVVHD)
- Sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon (SVVHDF)
- Sürekli yavaş ultrafiltrasyon (SYUF)

Aralıklı hemodiyaliz (AHD)

2.3.3.1 SÜREKLİ RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ (SRRT)

SRRT Avusturalya ve Avrupa’ da en yaygın olarak kullanılan RRT modalitesidir. Amerika Birleşik Devletleri’nde ise yoğun bakım hastalarının %10-20’ sinde SRRT uygulandığı bildirilmektedir. İlk kez 1977 yılında Kramer ve arkadaşları tarafından arteriovenöz olarak tanımlanan SRRT, 1979’ da kardiyak cerrahi sonrasında venövenöz hemofiltrasyon olarak gelişimini devam ettirmiştir. 1982’ de Amerika Birleşik Devletleri’nde Gıda ve ilaç Yönetimi (FDA) tarafından kullanımı kabul edilmiş, 1984’ te İtalya’nın Vicenza şehrinde ilk kez yenidoğan uygulaması yapılmıştır. İlerleyen yıllarda giderek artan gelişmeler sürmüş ve kullanım alanı genişlemiştir (25). Günümüzde gelişmiş cihazlarla yoğun bakım ünitelerinde SRRT yaygın olarak uygulanmaktadır.

Diyaliz ile solüt ve plazma sıvısının yarı geçirgen bir zardan konsantrasyon gradyentine karşı klirensi gerçekleşir. Filtrasyonda ise bu işlem yarı geçirgen bir zardan basınç gradyentine karşı gerçekleşir (14).

Pasif difüzyonda plazmadan diyalizat sıvısına konsantrasyon gradyentine bağlı olarak solüt geçişi gerçekleşir. Ultrafiltrasyonda plazmanın ultrafiltrasyonu sırasında hemofiltreden solüt geçişi olmaktadır. Küçük ve orta molekül ağırlıklı solütler (<5000 Dalton) sıvı ile birlikte aynı yönde uzaklaştırılırlar (14).

Hemodiyaliz (HD): Bir sıvıdan diğerine (kan ya da diyalizat) konsantrasyon farkına göre solütlerin pasif difüzyonu gerçekleşir. HD sırasında üre, kreatinin, potasyum gibi maddeler kandan diyalizata, kalsiyum ve bikarbonat gibi maddeler ise diyalizattan kana geçerler. Bunun sonucunda bazı maddelerin plazma konsantrasyonlarında değişiklik olur. Solüt uzaklaştırılması standart HD ile hızlı

gerçekleşir. Sürekli yenilenen kan akımı ve diyalizat ile iki kompartman arasında yüksek konsantrasyon farkı sağlanır ve difüzyon oranı artırılmış olur. Standart HD, transmembran basınç gradyenti artırılarak sıvı atılması için de kullanılır. Üre ve elektrolitler gibi küçük solütler UF sırasında sıvı içinde plazma ile aynı konsantrasyonda uzaklaştırılırlar (23).

HD sırasında diyaliz esasına göre solütlerin yarı geçirgen bir zardan konsantrasyon gradyenti ile geçişleri sağlanır. Solüt klirensi, kan ve diyalizat arasındaki konsantrasyon gradyenti, molekül ağırlığı, proteine bağlanma, elektrik yükü, solüt boyutu ve membranın özelliği gibi faktörler etkiler (14, 23).

Filtrelerin çoğu 5000 Dalton'dan daha küçük ağırlıklı moleküllerin geçmesine ve 20000 Dalton molekül ağırlığına kadar olan partiküllerin azalan difüzyonuna izin verir. Üre, kreatinin gibi moleküllerin diyaliz sıvısına geçişi ve albümin, immunglobulinlerin geri alımı sağlanır (23).

Sürekli venövenöz hemofiltrasyon (SVVH): Hidrostatik basınç gradyenti ile hemofiltre membranından plazma suyu filtre edilir. Küçük ve orta molekül ağırlıklı solütlerin su ile konvektif transportu da gerçekleşir. Aşırı sıvı uzaklaştırılırsa sıvı replasmanı gerekir. SVVH yoğun bakım hastalarının renal replasman tedavisinde en sık kullanılan yöntemdir. Diyaliz ile arasındaki en önemli fark, yarı geçirgen bir zar boyunca basınç farkının olması ve transmembran basınç (TMP) farkının olmasıdır. Bu fark filtrenin kan dolaşımı tarafındaki pozitif hidrostatik basınç ve diyalizat tarafındaki negatif basınç ile sağlanır (14).

$$\text{TMP} = (\text{Filtre basıncı} + \text{venöz dönüş basıncı}) / 2 + \text{Atık basıncı}$$

Ultrafiltrasyon hızını etkileyenler:

- Transmembran basınç farkı
- Kan akımı
- Diyalizat akımı
- Membran özellikleri

Hemofiltrasyon düşük ve orta ağırlıklı moleküllerin uzaklaştırılmasını sağlar. Hemokonsantrasyondan dolayı %20' den daha fazla filtrasyon fraksiyonu önerilmez.

Çok miktarda büyük molekülün olması filtrenin daha kısa ömürlü olmasına neden olur. SVVH ile 100-300 ml/dk'lık filtrasyon hızları elde edilebilir.

Sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon (SVVHDF): Sürekli venövenöz hemofiltrasyona diyaliz eklenerek uygulanır. Hem hemodiyaliz hem de SVVH' in avantajlarını içerir. Hemodiyalize ile karşılaştırıldığında hem hemodinamik bozukluğa neden olmadan, SVVH' in filtrasyon hızları elde edilerek solüt klirens oranları ve biyokimyasal kontrol sağlanır. Diyaliz ve filtrasyon yöntemlerinin bileşimidir. Solüt kaybı başlıca difüzyon ile daha az oranda HF ile sağlanmaktadır (14, 23).

Sürekli yavaş ultrafiltrasyon (SYUF): Bu uygulamada sıvı çekilmesi önceliklidir. Yavaş ultrafiltrasyon ile hemodinami bozulmaz, böylece hipotansiyonun böbrek üzerine oluşturabileceği olumsuz etkileri en aza indirgenir (14).

Sürekli arteriyovenöz teknikler: Bu yöntemde pompa yerine hastanın kan basıncı itici güç olmaktadır. Kanın temizlenmesi prensibi venövenöz tekniklerdeki gibidir, sadece venden vene olmak yerine arterden vene olmaktadır. Sıvı dengesi sıvı girişi ile çıkışı arasındaki fark ile sağlanır (14).

2.3.3.2 ARALIKLI HEMODİYALİZ

Haftada üç kez yapılan aralıklı hemodiyaliz sırasında anürik olan hastaya iki günde verilen ve biriken fazla sıvı birkaç saat içerisinde çekilir. UF hızının yüksek olması sonucu gelişen damar içi volüm kaybı, hem sıvının uzaklaştırılma hızının yüksek olmasına hem de hızlı diyalitik solüt kaybına bağlı gelişen transselüler ve interstisyel sıvı geçişine bağlıdır. Sıvı uzaklaştırma hızının yüksek olmasının en önemli sonucu hemodinamik instabilitedir.

Seçilecek yöntemin aralıklı ya da sürekli olmasının mortalite üzerine etkisinin az olduğu son kontrollü randomize çalışmalarda (14) gösterilmiş olmakla birlikte, hemodinamik olarak stabil olmayan kritik hastalarda tüm dünyada yaygın olarak sürekli yöntem tercih edilmektedir (26, 27). Renal replasman tedavisinde modalite seçimi hastanın klinik durumu, elektrolit dengesi, asit-baz bozukluğu, hemodinamik durum, kanama riski, ulaşılabilirlik, deneyim gibi faktörlere göre belirlenmelidir.

2.3.4 RENAL REPLASMAN TEDAVİSİNDE DOZ

Doz ayarlaması, spesifik endikasyonlar, klinik etkinlik ve yan etkilere göre uygulanmalıdır. RRT' de doz, kanın temizlenmesi için ne kadar diyaliz uygulanacağını belirler. RRT' de doz, hastanın klinik durumuna (katabolizma hızı, kas kütlesi kaybı, akciğer ödemi varlığı, ateş, iyon dengesizliği, temizlenmesi gereken solütlere (su, üre, elektrolitler, sitokinler) göre ayarlanır. Sürekli venövenöz hemofiltrasyonda klirensin UF hızına eşit olduğu düşünülür. Hemofiltrasyon replasman solüsyonunun predilüsyon olarak infüzyon uygulanmasında plazmanın dilüe olma derecesine bağlı olarak etkin doz düşer. Benzer şekilde sürekli venövenöz hemodiyaliz sırasında diyalizat akım hızı kan akım hızından düşük olduğunda diyalizat üre konsantrasyonu plazmadaki konsantrasyon ile eşitlenir ve klirens diyalizat akım hızı ile belirlenir. SRRT' de doz, saatte çıkan ml cinsinden akım ya da ml/kg/saat olarak belirlenir (16, 28).

Kritik hastalarda doz uygulamasını araştıran çok merkezli iki çalışmada (RENAL ve ATN çalışmaları) RRT dozunu arttırmanın sağ kalımda etkisinin olmadığı gösterilmiştir (29, 30). Günümüzde önerilen doz 20-30 ml/kg/saat' tir (31). Akut böbrek hasarı olan kritik hastalarda renal replasman dozunun düşük tutulmasının zararlı olacağı da unutulmamalıdır. Dose Response Multi-center International (DoReMi) çalışmasında önerilen doz ile verilen doz arasında çeşitli nedenlerle (sistemde pıhtılaşma, damar yolu sorunları, tedavi öneri hataları) farklılıklar olduğu gösterilmiştir (32). Klinik uygulamada bir hastada 20-25 ml/kg/saat SRRT planlandığında RENAL ve ATN çalışmalarına göre diyaliz dozunda belirgin bir azalmanın olabileceği öngörülerek, %25 güvenlik aralığı ile CRRT planlanmalı ve yeterli doza ulaşabilmek için 30-35 ml/kg/saat dozu hedeflenmesi önerilmektedir (31).

Bazı araştırmacılar tarafından sepsis ve çoklu organ yetersizliğinde kan akımında bulunan suda çözünür maddelerin ekstrakorporeal yolla temizlenebileceği hipotezi ortaya atılmıştır (33). ATN çalışmasında sepsiste ve vazopressör gerektiren hastalarda yüksek dozların yararı gösterilememiştir. RENAL çalışmasının post hoc analizinde septik hasta gruplarında mortalitenin azalması eğilimi görülmüştür (31). Sistemik enflamatuar yanıtta SRRT'nin etkinliğini gösteren hayvan modellerinde 50 ml/kg/saat' ten yüksek dozlar hastalığın erken döneminde kullanılmıştır (34). Ancak insanlarda 50 ml/kg/saat üzerinde SVVH uygulaması karmaşık olup, klinik ve teknik

sorunlar ile birlikte. Yapılan son bir metaanalizde yüksek doz ile standart dozların karşılaştırıldığı 12 randomize çalışmada mortalite üzerine yüksek dozun olumlu etkisi görülmemiştir (35).

2.3.5 RENAL REPLASMAN TEDAVİSİNDE ANTİKOAGÜLASYON

Renal replasman tedavisi sırasında yeterli solüt ve sıvı atılım için sistemin idamesinin devamı önemlidir. Kritik hastalarda kanama riskinin artmasına karşın antikoagülan kullanımı gereklidir. Sürekli renal replasman tedavisi sırasında pıhtılaşma olmadan ekstrakorporeal kan akımı sağlanmalıdır. Koagülasyon yolaklarını bloke eden ilaçlar pıhtılaşmayı önleyerek ya da geciktirerek yeterli tedavi zamanına ulaşılmasını ve hastanın kanının sistemde tıkanma olmadan geri dönüşünü antikoagülasyon ile ekstrakorporeal sistemde plastik ya da yapay yüzeylere temas ile kanın pıhtılaşmasının önlenmesi hedeflenir (36). İdeal antikoagülasyon aranan özellikler şunlardır;

- Yüksek antitrombotik etki fakat düşük kanama riski ile antikoagülasyon.
- Yeterli antikoagülan etki ile kolay ve yatak başında uygulanabilir antikoagülasyon monitörizasyonu.
- Ciddi sistemik yan etkileri olmadan uzun süreli antikoagülan kullanımı.
- Doz aşımında antidot kullanılabilmesi.

Renal replasman sisteminde tromboz ve koagülasyonun önlenmesi için yeterli antikoagülasyon, optimal uygulama yolu ve optimal uygulama yöntemi belirlenmelidir.

2.3.5.1 SİSTEMİK ANTİKOAGÜLASYON

HEPARİN

Fraksiyone olmayan heparin değişik molekül ağırlıklarına sahip glikozaminoglikan karışımıdır. Yüksek molekül ağırlıklı bileşen antitrombin III' e geri dönüşümlü olarak bağlanır ve düşük molekül ağırlıklı olan bileşeni faktör Xa' yı inhibe eder. Molekül ağırlığı ortalama 15000 Dalton (3000-30000 arasında değişir) dur. Anti Xa aktivitesi 3000 Dalton civarında gerçekleşir. Damar içi heparinin üçte biri ATIII' e, geri kalanı çeşitli plazma proteinleri ve hücre yüzeyine bağlanır. Antikoagülan

aktivitenin büyük kısmını ATIII' e bağlanan kısım oluşturur. Heparin ATIII' e bağlanarak trombine bağlanmayı ve dolayısıyla antikoagülan aktiviteyi artırır. ATIII' e bağlanmayan heparin yan etkilerden sorumludur. Uzun süreli heparin kullanımı ile belirgin kanama, trombositopeni (heparine bağlı trombositopeni=HIT) ve trombotik komplikasyonlar görülebilir (37).

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN

Düşük molekül ağırlıklı heparin etkisini faktör Xa' yı inhibe ederek gösterir. Farmakokinetik profili fraksiyone olmayan heparine göre daha iyi kontrol edilebilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin böbrekler yoluyla atıldığı için böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda kullanmaktan kaçınmalı ya da antifaktör Xa aktivitesi monitörize edilmelidir. Protamin düşük molekül ağırlıklı heparini doğrudan inhibe etmez, ancak belirgin kanama problemi olursa denenebilir (38).

Nafamostat, prostasiklin, hirudin, argatroban, aktive protein c seçilmiş hastalarda sistemik antikoagülasyon için kullanılabilir diğer alternatif ajanlardır (38).

2.3.5.2 REJYONEL ANTİKOAGÜLASYON

SİTRAT

Sitrat 1990' dan bu yana sürekli diyaliz sistemlerinde etkin antikoagülan olarak kullanılmaktadır. 2012 (KDIGO- Kidney Disease Improving Global Outcomes) Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Klinik Pratik Rehberi, rejyonel sitrat antikoagülasyonunu (RSA) eğer sitrat kullanımı için bir kontraendikasyon yoksa yüksek kanama riski olmayan ya da pıhtılaşma bozukluğu olmayan hastalarda dahi SRRT' de tercih edilmesi gereken antikoagülasyon modalitesi olarak önermektedir (39).

Sitrat koagülasyon için gereken bağı olmayan kalsiyum ile şelasyona girerek antikoagülan etki gösterir. Sistemde dolaşan kalsiyum miktarı düşer ve koagülasyonu önler. İyonize kalsiyum pıhtılaşma kaskadının birçok basamağında önemli bir kofaktördür. Sitrat sistemin giriş portundan uygulanır. Hastaya dönüşte total vücut kalsiyumu, diğer iki değerlikli katyonlar dolaşan sitratı baskılayarak serum kalsiyum düzeyini normale getirir. RRT uygulanmayan ven hattından kalsiyum verilerek daha fazla desteklenebilir.

Kalsiyum fizyolojisi ve kandaki dağılımının bilinmesi antikoagülasyonun devamının sağlanabilmesi açısından önemlidir. Sisteme sitrat infüzyonu uygulandığında iyonize kalsiyum ile birleşir ve sitrat kalsiyum kompleksini (non iyonize) oluşturur. Bu ekstrakorporeal sistemdeki iyonize kalsiyum düzeyini düşürür ve sistemdeki pıhtılaşmayı önler. İyonize kalsiyum düzeyinin 0,2-0,4 mmol/L olması hedeflenir.

Sitrat uygulamasının sistemik antikoagülasyon etkisi yoktur. Çünkü:

1. Hemofiltrenin yarı geçirgen zarını geçerken sitrat-kalsiyum kompleksinde belirgin kayıp olur.

2. Venöz sistemde kalan sitrat ya da sitrat-kalsiyum kompleksi hastanın kanı ile dilüe olur ve hızla karaciğer, böbrek ve kas hücrelerinde bikarbonata metabolize olur. (1mol sitrat =3 mol bikarbonat).

3. Sitrat-kalsiyum kompleksinin metabolizması sonucunda serbest kalan kalsiyum, kalsiyum düzeyini normale getirir.

4. Ultrafiltrasyon ile kaybedilen iyonize kalsiyum sistematik olarak verilerek düzeyi normale getirilir (normal serum iyonize kalsiyum düzeyi 1,1-1,3 mmol/L) (37).

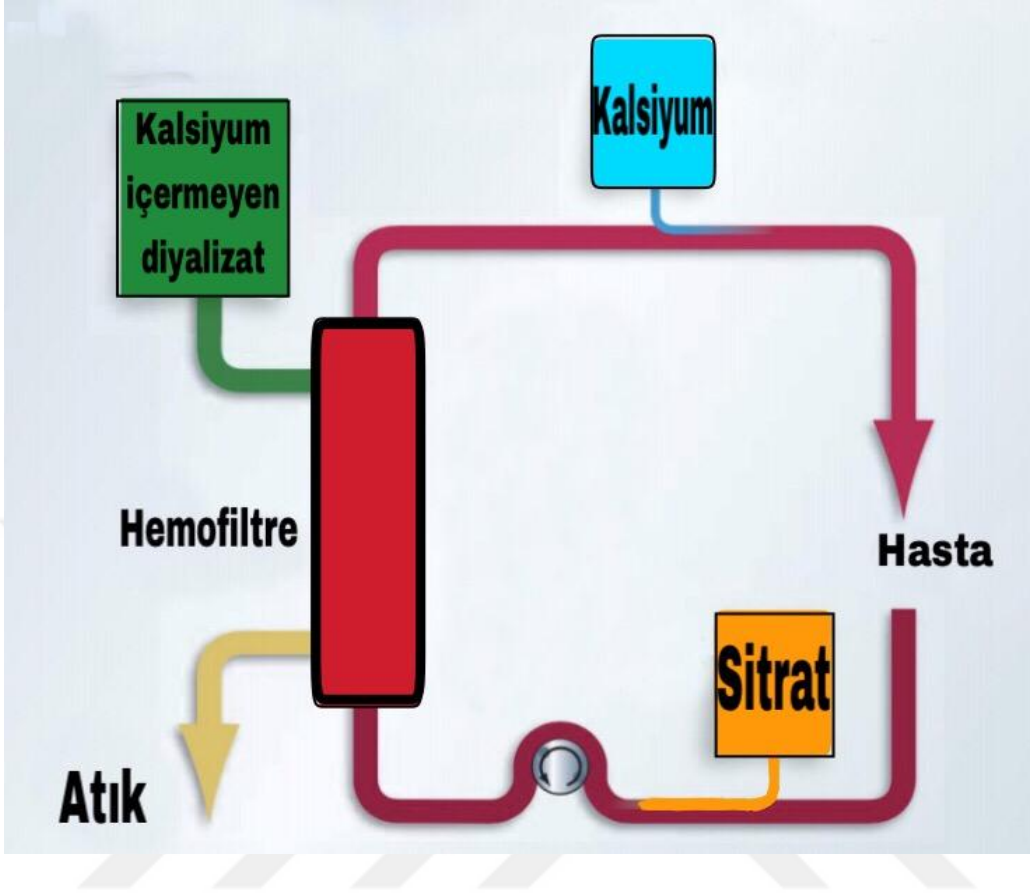
RRT sırasında başlıca üç sitrat formu kullanılır.

- 1) %4 Trisodyum sitrat (TSA)
- 2) Asit sitrat dekstroz (ASD)
- 3) Sitrat içeren replasman solüsyonu

Sitrat Uygulamaları

Standart protokol: Sitrat solüsyonu RRT sistemine kan giriş hattından verilir. Filtre sonrası iyonize kalsiyum düzeyi 0,2-0,4 mmol/L olması hedeflenerek hızı ayarlanır. Kalsiyum ayrı bir santral ven hattından verilir. SVVHD için kalsiyum içermeyen diyalizat solüsyonu kullanılarak hemofiltrenin koagülasyonu önlenir.

Şekil 1. RSA SRRT şeması



Alternatif protokol: Hem sürekli venövenöz hemofiltrasyon hem de sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon uygulamalarında sitrat, replasman solüsyonu ile ayrı olarak verilebilir (40).

Rejyonel Sitrat Antikoagülasyonu'nda (RSA) Potansiyel Komplikasyonlar: (40)

- Hipernatremi
- Hipo/hiperkalsemi
- Hipomagnezemi
- Metabolik alkaloz
- Metabolik asidoz

Hipokalsemi belirgin kalp ritm bozukluklarına ya da hipotansiyona yol açabilir. Sitrat birikiminde metabolik asidoz, hipokalsemi ve hipomagnezemi ağırlaşır. Son

verilere göre total kalsiyumun iyonize kalsiyuma oranı 2:1' den büyük olmalı ya da iyonize kalsiyum 0,8 mmol/L' den düşük olmalıdır. Oran düşene dek sitrat verilmesinin azaltılması gerekir. Sitrat fazlası elimine olana dek sitratlı RRT' nin durdurulması önerilmektedir. Sitrata bağlı kanama nadirdir (40).

- Antikoagülan etkisi yanında sitrat karaciğer metabolizması sonrasında tampon olarak da etkili olur. Metabolize olduğunda 1 mol sitrat 3 mol bikarbonata döner. Yüksek doz sitrat kullanıldığında serum bikarbonat düzeyi artarak metabolik alkalozu yol açabilir.
- Ultrafiltratta kaybedilen sitrat filtrat akımına bağlı olarak değişiklik gösterir, bundan dolayı sistemik dolaşıma geçen tampon miktarı farklılık gösterir (metabolik asidoz).
- Trisodyum sitrat kullanıldığında hastada sodyum yükü artabilir ve hipernatremi riski ortaya çıkabilir.
- Karaciğer yetersizliği ya da iskelet kas yolağı nedeniyle sitrat-kalsiyum kompleksinin metabolizmasında sorun varsa sitrat birikir ve tampon görevi gerçekleştiremez. Hipokalsemi görülebilir.
- Kalsiyum-sitrat kompleksine kalsiyum bağlanmasına bağlı olarak magnezyum serbest hale geçer ve membrandan filtre edilir, bu durum serum magnezyum seviyesinin düşmesine yol açar.

Sitrat ile antikoagülasyon uygulandığında metabolik durumun izlenmesi önemlidir. pH, serum ve sistemdeki iyonize kalsiyum, serum bikarbonat, sodyum ve magnezyum seviyeleri düzenli olarak takip edilmelidir (40).

3. MATERİYAL METOD

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (Etik Kurul onay no: 83045809-604.01.02-, Tarih 20.10.2017) alındıktan sonra Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Acil Yoğun Bakım Ünitesi' nde 1 Ocak 2014-30 Eylül 2017 tarihleri arasında yapılan sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) uygulamaları retrospektif olarak kayıt edildi. 113 hastaya ait veriler incelendi. 13 hasta SRRT süresi 24 saatten kısa olduğu için çalışmaya dahil edilmedi ve sonuçta toplam 100 hasta değerlendirildi. Yoğun bakım birimimizde renal replasman tedavileri standart protokol uygulanarak Fresenius Medical Care Multifiltrate cihazı ile yapılmaktadır. Kullanılan diyaliz solüsyonu Ci-Ca Dialysate K2 5000 ml olup sodyum içeriği 133 mmol/L, potasyum içeriği 2 mmol/L, magnezyum içeriği 0,75 mmol/L ve bikarbonat içeriği 20 mmol/L' dir ve kalsiyum içermemektedir. Sitrat solüsyonu ise Sodium Citrate %4 1000 ml olup 136 mmol/L sitrat içermektedir. Kullanılan kalsiyum ise Calcium Picken %10 ampul olup içeriği %10 kalsiyum glukonattır. Renal replasman uygulaması sırasında 6 saat ara ile filtre sonrası kalsiyum ve sistemik venöz kan gazı analizi ile kalsiyum düzeyi takibi yapılmaktadır. **Tablo 3'** de gösterilen değerlere göre kalsiyum ve sitrat dozu ayarlanmaktadır. Antikoagülasyon için sitrat solüsyonu ekstrakorporeal arter hattından 4 mmol/L dozundan başlanmakta postfiltre iyonize kalsiyum hedefi 0,25-0,34 mmol/L olacak şekilde doz ayarlanmaktadır. Kalsiyum glukonat solüsyonu venöz hattan 1,7 mmol/L dozundan başlanmakta ve prefiltre iyonize kalsiyum hedefi 1,12-1,20 mmol/L olacak şekilde doz ayarlanmaktadır. Diyalizat akımı ve kan akımı arasındaki oran asit baz durumu ile ilişkili olup %33 olarak ayarlanmaktadır. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, boyları, vücut ağırlıkları, yatış tanıları, SOFA, APACHE-II, RIFLE skorları hasta dosyalarından kaydedildi. 6 saatte bir alınmış olan prefiltre ve postfiltre kan gazları analizlerindeki iyonize kalsiyum düzeyleri, sodyum, potasyum, bikarbonat düzeyleri, pH değerleri, laktat düzeyleri kan akım hızı 150 ml/dk ve 130 ml/dk olan iki grup arasında karşılaştırılmak üzere kaydedildi. Hastalar kan gazlarındaki pH, BE değerleri kullanılarak asidoz ve alkaloz açısından sınıflandırıldı. BE <-3 mmol/L ya da pH <7,35 asidoz olarak; BE> 3 ya da pH> 7,45 alkaloz olarak değerlendirildi.

Tablo 3. KALSİYUM-SİTRAT DOZ AYARI

FİLTRE SONRASI İYONİZE KALSİYUM (mmol/L)	SİTRAT DOZU DEĞİŞİMİ (SİTRAT/KAN)	SİSTEMİK İYONİZE KALSİYUM (mmol/L)	KALSİYUM DOZU DEĞİŞİMİ (KALSİYUM/FİLTRAT)
>0.45	0.3 mmol.L⁻¹ yükseltin	>1.45	0.6 mmol.L⁻¹ azaltın
0.41-0.45	0.2 mmol.L⁻¹ yükseltin	1.31-1.45	0.4 mmol.L⁻¹ azaltın
0.35-0.40	0.1 mmol.L⁻¹ yükseltin	1.21-1.30	0.2 mmol.L⁻¹ azaltın
0.25-0.34	Değişiklik yok	1.12-1.20	Değişiklik yok
0.20-0.24	0.1 mmol.L⁻¹ azaltın	1.05-1.11	0.2 mmol.L⁻¹ yükseltin
0.15-0.19	0.2 mmol.L⁻¹ azaltın	0.95-1.04	0.4 mmol.L⁻¹ yükseltin
<0.15	0.3 mmol.L⁻¹ azaltın	<0.95	0.6 mmol.L⁻¹ yükseltin

Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analiz, çalışmaya doğrudan katılmayan, bağımsız bir istatistik uzmanı tarafından yapıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 24.0 İstatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız retrospektif olarak gerçekleştirildi. 1 Ocak 2014-30 Eylül 2017 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Yoğun Bakım Ünitesi'nde sitrat-kalsiyum glukonat kullanılarak SVVHD uygulanan 113 hastaya ait veriler incelendi. 13 hasta renal replasman süresi 24 saatten kısa olduğu için çalışmaya dahil edilmedi ve sonuçta toplam 100 hasta değerlendirildi. Hastalar SRRT' de kullanılan kan akım hızına göre 130 ml/dk ve 150 ml/dk olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 130 ml/dk' da 48 hasta, Grup 150 ml/dk' da 52 hasta olduğu belirlendi.

Tablo 4. GENEL DAĞILIMLAR

		Grup 130 ml/dk	Grup 150 ml/dk	p
		n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Kadın	16(%33,3)	29(%55,8)	X²=5,076 p=0,020
	Erkek	32(%66,7)	23(%44,2)	
Yoğun Bakım Yatış Tanısı	Akut böbrek yetersizliği	1(%2,1)	2(%3,8)	X²=18,589 p=0,181
	Araç içi trafik kazası	2(%4,2)	0(%0,0)	
	Akut pulmoner ödem	3(%6,2)	0(%0,0)	
	ARDS	1(%2,1)	0(%0,0)	
	Akut solunum yetersizliği	4(%8,3)	5(%9,6)	
	Ateşli silah yaralanması	1(%2,1)	0(%0,0)	
	Hemorajik şok	1(%2,1)	0(%0,0)	
	İlaç zehirlenmesi	1(%2,1)	0(%0,0)	
	Kardiyojenik şok	1(%2,1)	0(%0,0)	
	Multiorgan yetersizliği	1(%2,1)	1(%1,9)	
	Post CPR	1(%2,1)	5(%9,6)	
	Sepsis	30(%62,5)	38(%73,1)	
	Status epileptikus	0(%0,0)	1(%1,9)	
	Yüksekten düşme	1(%2,1)	0(%0,0)	
RIFLE	Risk (Risk) R	9(%18,8)	9(%17,3)	X²=1,159 p=0,885
	Hasar (Injury) I	9(%18,8)	8(%15,4)	
	Yetersizlik (Failure) F	29(%60,4)	33(%63,5)	
	Kayıp (Loss) L	1(%2,1)	1(%1,9)	
	Son Dönem (End Stage) E	0(%0,0)	1(%1,9)	

Cinsiyet açısından kan akım hızı 130 ml/dk ve 150ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=5,076$; $p=0,020<0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 16' sının (%33,3) kadın, 32' sinin (%66,7) erkek; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 29' unun (%55,8) kadın, 23' ünün (%44,2) erkek olduğu görülmektedir.

Yoğun bakım yatış tanısı açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=18,589$; $p=0,181>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların yatış tanılarının 1' inin (%2,1) akut böbrek yetersizliği, 2' sinin (%4,2) araç içi trafik kazası, 3' ünün (%6,2) akut pulmoner ödem, 1' inin (%2,1) ARDS, 4' ünün (%8,3), 1' inin (%2,1) ateşli silah yaralanması, 1' inin (%2,1) hemorajik şok, 1' inin (%2,1) ilaç zehirlenmesi, 1' inin (%2,1) kardiyojenik şok, 1' inin (%2,1) multiorgan yetmezliği, 1' inin (%2,1) Post CPR, 30' unun (%62,5) sepsis, 1' inin (%2,1) yüksekten düşme olduğu görülmektedir

Kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların yatış tanılarının 2' sinin (%3,8) akut böbrek yetersizliği, 5' inin (%9,6) akut solunum yetersizliği, 1' inin (%1,9) multiorgan yetersizliği, 5' inin (%9,6) Post CPR, 38' inin (%73,1) sepsis, 1' inin (%1,9) status epileptikus olduğu görülmektedir.

RIFLE düzeyleri açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=1,159$; $p=0,885>0.05$). RIFLE düzeyleri kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 9' unun (%18,8) Risk (R) , 9' unun (%18,8) Hasar (I), 29' unun (%60,4) Yetersizlik (F), 1' inin (%2,1) Kayıp (L) olduğu görülmektedir. Kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 9' unun (%17,3) Risk (R), 8' inin (%15,4) Hasar (I) , 33' ünün (%63,5) Yetersizlik (F) , 1' inin (%1,9) Kayıp (L) , 1' inin (%1,9) Son Dönem (E) düzeyinde olduğu görülmektedir.

Tablo 5. ORTALAMALAR

	Grup 130 ml/dk	Grup 150 ml/dk	MW	p
	Ort±Ss	Ort±Ss		
Yaş (yıl)	66,460±14,828	65,730±13,225	1191,000	0,694
Boy (cm)	167,080±7,726	164,130±7,733	968,000	0,049
Vücut ağırlığı (kg)	72,400±15,153	74,040±19,748	1236,000	0,934
APACHE-II	25,270±5,745	26,540±7,724	1150,000	0,498
SOFA	7,580±3,475	8,000±3,162	1136,000	0,437
pH	7,332±0,116	7,328±0,114	1241,000	0,961
Bikarbonat (mmol/L)	20,954±3,954	20,810±5,468	1245,000	0,983
İyonize kalsiyum (mmol/L)	0,955±0,219	0,808±0,179	655,000	0,000
Filtre sonrası kalsiyum (mmol/L)	0,313±0,085	0,220±0,108	420,000	0,000
Sodyum (mmol/L)	140,688±4,059	140,539±4,461	1166,000	0,570
Potasyum (mmol/L)	3,783±0,523	3,913±0,701	1169,000	0,585
Laktat (mmol/L)	2,688±1,893	3,508±2,567	1009,500	0,100

(Ort±Ss=Ortalama±Standart Sapma)

(MW=Mann Whitney-U)

Hastaların boy ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. (Mann Whitney U=968,000; p=0,049<0,05). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların boy ortalamaları (167,080 cm), kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların boy ortalamalarından (164,130 cm) yüksek bulunmuştur.

Hastaların yaş, vücut ağırlıkları, APACHE-II, SOFA ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

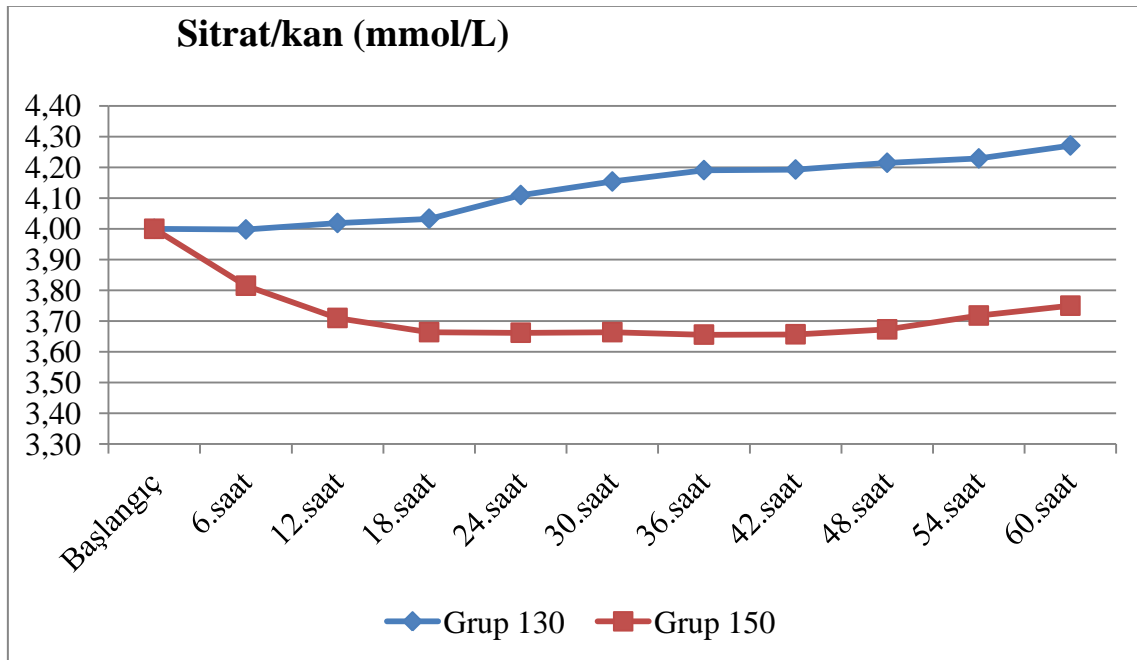
Tablo 6. Sitrat/kan (mmol/L)

	Grup 130 ml/dk	Grup 150 ml/dk	MW	p
	Ort±Ss	Ort±Ss		
Başlangıç	4,000±0,000	4,000±0,000	-	-
6. saat	3,998±0,173	3,815±0,136	479,500	0,000
12. saat	4,019±0,224	3,710±0,238	409,000	0,000
18. saat	4,033±0,263	3,664±0,233	375,000	0,000
24. saat	4,110±0,298	3,662±0,268	300,500	0,000
30. saat	4,154±0,285	3,664±0,304	238,000	0,000
36. saat	4,191±0,309	3,656±0,343	229,000	0,000
42. saat	4,193±0,317	3,657±0,379	243,500	0,000
48. saat	4,215±0,348	3,673±0,297	182,500	0,000
54. saat	4,229±0,366	3,718±0,274	167,000	0,000
60. saat	4,271±0,400	3,750±0,274	149,000	0,000

(Ort±Ss=Ortalama±Standart Sapma)

(MW=Mann Whitney-U)

Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 6. saat, 12. saat, 18. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat sitrat akım hızları, kan akım hızı 150 ml/dk olan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).



Grafik 1. Sitrat/kan (mmol/L)

Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastalarda; başlangıç sitrat akım hızlarına göre, 6. saat, 12. saat, 18. saat, sitrat akım hızında meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Başlangıç sitrat akım hızına göre, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat sitrat akım hızında meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Kan akım hızı 150 ml/dk olan hastalarda; başlangıç sitrat akım hızına göre, 6. saat, 12. saat, 18. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat sitrat akım hızlarında meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

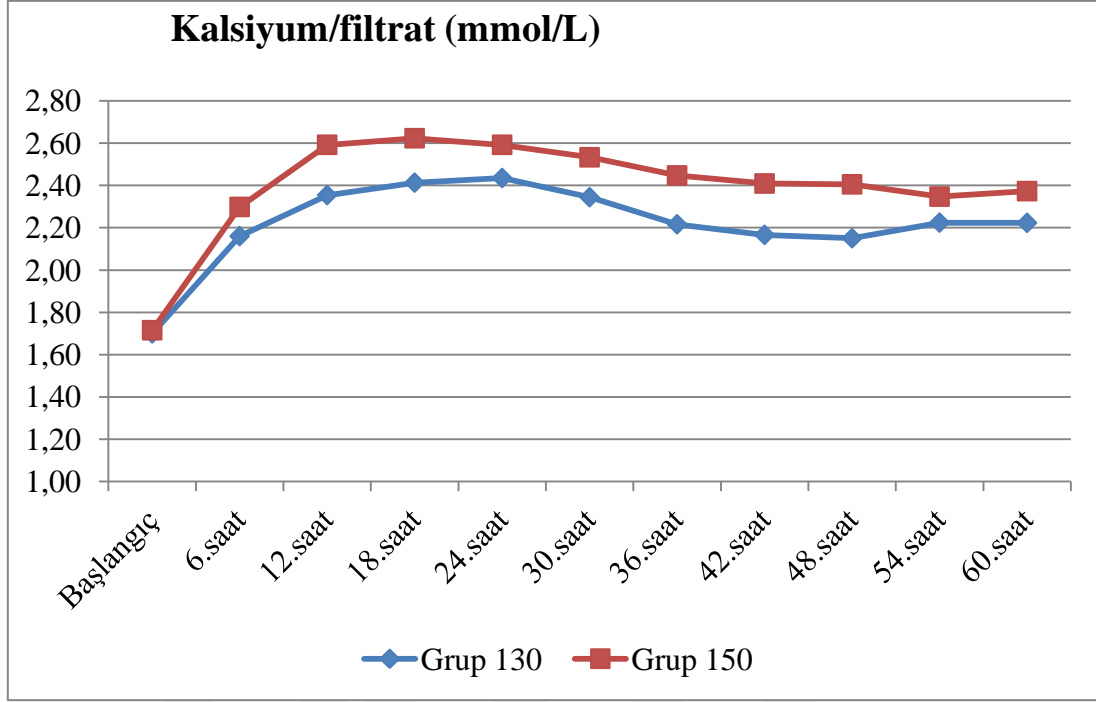
Tablo 7. Kalsiyum / filtrat (mmol/L)

	Grup 130 ml/dk	Grup 150 ml/dk	MW	p
	Ort±Ss	Ort±Ss		
Başlangıç	1,700±0,000	1,700±0,000	-	-
6. saat	2,160±0,381	2,298±0,295	988,000	0,064
12. saat	2,354±0,474	2,592±0,357	845,500	0,005
18. saat	2,413±0,433	2,623±0,362	859,500	0,007
24. saat	2,435±0,398	2,592±0,380	969,000	0,053
30. saat	2,344±0,400	2,533±0,389	738,500	0,018
36. saat	2,216±0,403	2,447±0,384	629,000	0,007
42. saat	2,166±0,397	2,409±0,415	579,500	0,007
48. saat	2,150±0,374	2,405±0,406	461,500	0,004
54. saat	2,224±0,374	2,347±0,424	486,500	0,071
60. saat	2,223±0,399	2,373±0,419	371,500	0,042

(Ort±Ss=Ortalama±Standart Sapma)

(MW=Mann Whitney-U)

Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 12. saat, 18. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 60. saat kalsiyum akım hızları, kan akım hızı 150 ml/dk olan hastalara göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$).



Grafik 2. Kalsiyum/filtrat (mmol/L)

Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastalarda; başlangıç kalsiyum akım hızlarına göre, 6. saat, 12. saat, 18. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat kalsiyum akım hızlarında meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Kan akım hızı 150 ml/dk olan hastalarda; başlangıç kalsiyum akım hızlarına göre, 6. saat, 12. saat, 18. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat kalsiyum akım hızlarında meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

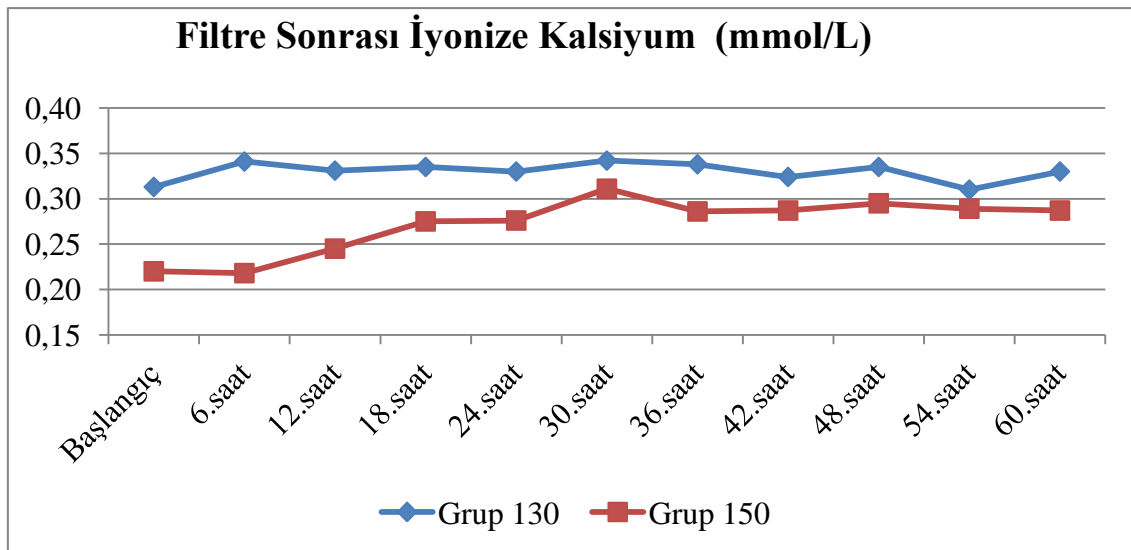
Tablo 8. Filtre Sonrası İyonize Kalsiyum (mmol/L)

	Grup 130ml/dk	Grup 150ml/dk	MW	p
	Ort±Ss	Ort±Ss		
Başlangıç	0,313±0,085	0,220±0,108	420,000	0,000
6. saat	0,341±0,110	0,218±0,072	260,500	0,000
12. saat	0,331±0,071	0,245±0,055	398,000	0,000
18. saat	0,335±0,053	0,275±0,067	544,000	0,000
24. saat	0,330±0,057	0,276±0,066	638,500	0,000
30. saat	0,342±0,067	0,311±0,144	568,000	0,000
36. saat	0,338±0,061	0,286±0,063	558,500	0,001
42. saat	0,324±0,047	0,287±0,067	553,500	0,001
48. saat	0,335±0,114	0,295±0,053	540,500	0,028
54. saat	0,310±0,048	0,289±0,051	467,000	0,043
60. saat	0,330±0,103	0,287±0,041	305,000	0,004

(Ort±Ss=Ortalama±Standart Sapma)

(MW=Mann Whitney-U)

Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların başlangıç, 6. saat, 12. saat, 18. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat filtre sonrası iyonize kalsiyum düzeyleri, kan akım hızı 150 ml/dk olan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).



Grafik 3. Filtre Sonrası İyonize Kalsiyum (mmol/L)

Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastalarda; başlangıç filtre sonrası iyonize kalsiyum düzeylerine göre, 6. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat filtre sonrası iyonize kalsiyum düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Başlangıç filtre sonrası iyonize kalsiyum düzeylerine göre, 12. saat, 18. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat filtre sonrası iyonize kalsiyum düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Kan akım hızı 150 ml/dk olan hastalarda; başlangıç filtre sonrası iyonize kalsiyum düzeylerine göre, 6. saat filtre sonrası iyonize kalsiyum düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Başlangıç filtre sonrası iyonize kalsiyum düzeylerine göre, 12. saat, 18. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat filtre sonrası iyonize kalsiyum düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

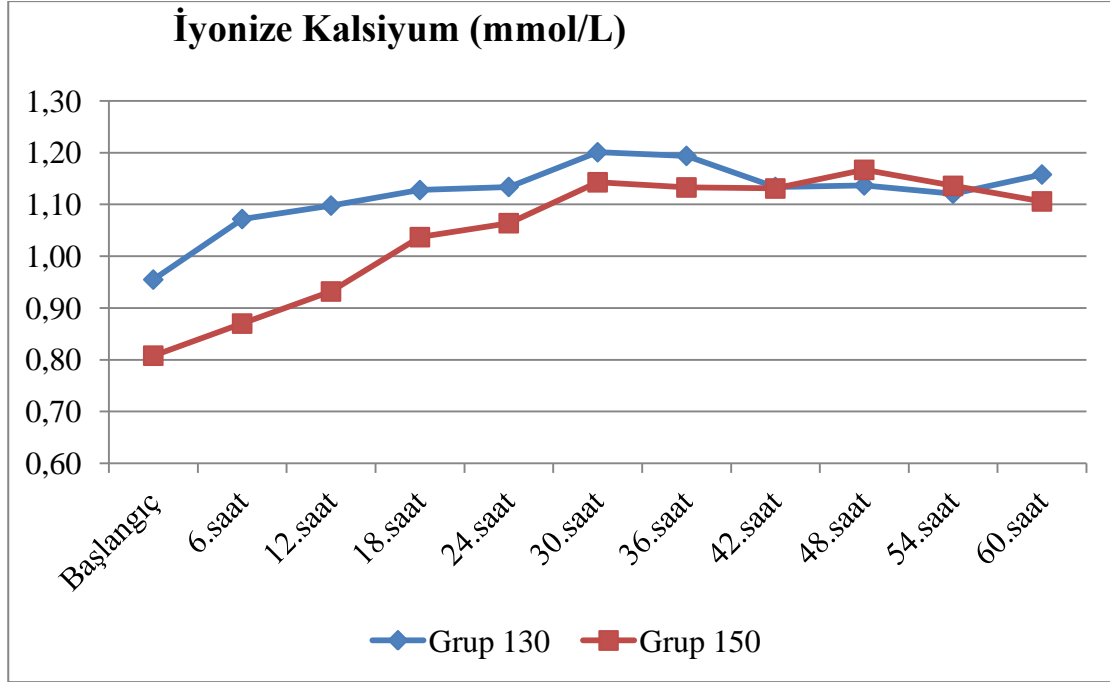
Tablo 9. İyonize Kalsiyum (mmol/L)

	Grup 130 ml/dk	Grup 150 ml/dk	MW	p
	Ort±Ss	Ort±Ss		
Başlangıç	0,955±0,219	0,808±0,179	655,000	0,000
6. saat	1,072±0,212	0,870±0,199	509,500	0,000
12. saat	1,098±0,137	0,932±0,193	603,000	0,000
18. saat	1,128±0,144	1,037±0,184	900,000	0,016
24. saat	1,134±0,144	1,064±0,241	946,000	0,037
30. saat	1,201±0,136	1,143±0,229	861,500	0,125
36. saat	1,194±0,149	1,133±0,216	774,500	0,106
42. saat	1,134±0,115	1,131±0,200	856,500	0,559
48. saat	1,137±0,124	1,167±0,210	735,500	0,806
54. saat	1,121±0,135	1,136±0,221	627,000	0,830
60. saat	1,158±0,132	1,106±0,173	442,500	0,277

(Ort±Ss=Ortalama±Standart Sapma)

(MW=Mann Whitney-U)

Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların başlangıç, 6. saat, 12. saat, 18. saat, 24. saat iyonize kalsiyum düzeyleri, kan akım hızı 150 ml/dk olan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).



Grafik 4. İyonize Kalsiyum (mmol/L)

Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastalarda; başlangıç iyonize kalsiyum düzeylerine göre, 6. saat, 12. saat, 18. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat iyonize kalsiyum düzeylerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Kan akım hızı 150 ml/dk olan hastalarda; başlangıç iyonize kalsiyum düzeylerine göre, 6. saat, 12. saat, 18. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat iyonize kalsiyum düzeylerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

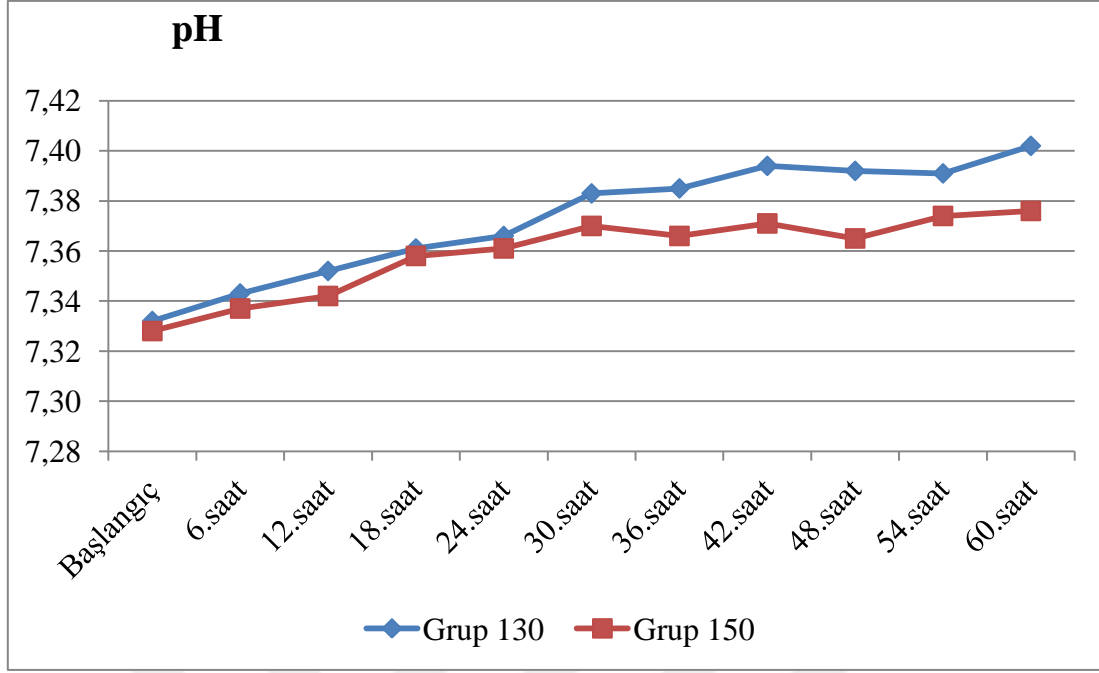
Tablo 10. pH

	Grup 130 ml/dk	Grup 150 ml/dk	MW	p
	Ort±Ss	Ort±Ss		
Başlangıç	7,332±0,116	7,328±0,114	1241,000	0,961
6. saat	7,343±0,096	7,337±0,103	1202,000	0,751
12. saat	7,352±0,104	7,342±0,105	1104,500	0,322
18. saat	7,361±0,088	7,358±0,104	1240,500	0,959
24. saat	7,366±0,111	7,361±0,101	1148,500	0,492
30. saat	7,383±0,105	7,370±0,094	911,500	0,326
36. saat	7,385±0,104	7,366±0,080	784,000	0,168
42. saat	7,394±0,085	7,371±0,088	726,000	0,121
48. saat	7,392±0,079	7,365±0,099	667,000	0,350
54. saat	7,391±0,114	7,374±0,097	523,000	0,160
60. saat	7,402±0,077	7,376±0,095	435,500	0,228

(Ort±Ss=Ortalama±Standart Sapma)

(MW=Mann Whitney-U)

Hastaların başlangıç, 6. saat, 12. saat, 18. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat pH düzeyleri açısından kan akım hızı 130 ml/dk ve 150 ml/dk olan grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).



Grafik 5. pH

Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastalarda; başlangıç pH değerine göre, 6. saat, 12. saat, 18. saat, 24. saat pH düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Başlangıç pH düzeylerine göre, 30. saat, 36. saat 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat pH düzeylerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Kan akım hızı 150 ml/dk olan hastalarda; başlangıç pH değerine göre, 6. saat, 12. saat pH düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Başlangıç pH düzeylerine göre, 18. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat pH düzeylerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Tablo 11. pH'e göre ASİDOZ-ALKALOZ

		Grup 130 ml/dk		Grup 150ml/dk		p
		n	%	n	%	
Başlangıç	Asidoz	24	%50,0	25	%48,1	$X^2=0,372$ $p=0,830$
	Normal	16	%33,3	20	%38,5	
	Alkaloz	8	%16,7	7	%13,5	
6. saat	Asidoz	24	%50,0	27	%51,9	$X^2=0,941$ $p=0,625$
	Normal	20	%41,7	18	%34,6	
	Alkaloz	4	%8,3	7	%13,5	
12. saat	Asidoz	17	%35,4	26	%50,0	$X^2=2,589$ $p=0,274$
	Normal	27	%56,2	21	%40,4	
	Alkaloz	4	%8,3	5	%9,6	
18. saat	Asidoz	17	%35,4	23	%44,2	$X^2=4,710$ $p=0,095$
	Normal	27	%56,2	19	%36,5	
	Alkaloz	4	%8,3	10	%19,2	
24. saat	Asidoz	13	%27,1	18	%34,6	$X^2=0,666$ $p=0,717$
	Normal	28	%58,3	27	%51,9	
	Alkaloz	7	%14,6	7	%13,5	
30. saat	Asidoz	12	%26,7	16	%34,8	$X^2=4,342$ $p=0,114$
	Normal	19	%42,2	24	%52,2	
	Alkaloz	14	%31,1	6	%13,0	
36. saat	Asidoz	12	%27,9	15	%34,1	$X^2=4,735$ $p=0,094$
	Normal	18	%41,9	24	%54,5	
	Alkaloz	13	%30,2	5	%11,4	
42. saat	Asidoz	9	%22,0	9	%20,5	$X^2=3,314$ $p=0,191$
	Normal	24	%58,5	32	%72,7	
	Alkaloz	8	%19,5	3	%6,8	
48. saat	Asidoz	10	%25,6	11	%28,2	$X^2=1,937$ $p=0,380$
	Normal	25	%64,1	20	%51,3	
	Alkaloz	4	%10,3	8	%20,5	
54. saat	Asidoz	9	%24,3	9	%25,7	$X^2=3,855$ $p=0,146$
	Normal	17	%45,9	22	%62,9	
	Alkaloz	11	%29,7	4	%11,4	
60. saat	Asidoz	7	%20,6	9	%29,0	$X^2=2,039$ $p=0,361$
	Normal	18	%52,9	18	%58,1	
	Alkaloz	9	%26,5	4	%12,9	

Başlangıç açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0,372$; $p=0,830>0.05$). Kan akım hızı 130ml/dk olan hastaların 24' ünün (%50,0) asidoz, 16' sının (%33,3) normal, 8' inin (%16,7) alkaloz; Kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 25' inin (%48,1) asidoz, 20' sinin (%38,5) normal, 7' sinin (%13,5) alkaloz olduğu görülmektedir.

6. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0,941$; $p=0,625>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 24' ünün (%50,0) asidoz, 20' sinin (%41,7) normal, 4' ünün (%8,3) alkaloz; Kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 27' sinin (%51,9) asidoz, 18' inin (%34,6) normal, 7' sinin (%13,5) alkaloz olduğu görülmektedir.

12. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=2,589$; $p=0,274>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 17' sinin (%35,4) asidoz, 27' sinin (%56,2) normal, 4' ünün (%8,3) alkaloz; Kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 26' sının (%50,0) asidoz, 21' inin (%40,4) normal, 5' inin (%9,6) alkaloz olduğu görülmektedir.

18. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=4,710$; $p=0,095>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 17' sinin (%35,4) asidoz, 27' sinin (%56,2) normal, 4' ünün (%8,3) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 23' ünün (%44,2) asidoz, 19' unun (%36,5) normal, 10' unun (%19,2) alkaloz olduğu görülmektedir.

24. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0,666$; $p=0,717>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 13' ünün (%27,1) asidoz, 28' inin (%58,3) normal, 7' sinin (%14,6) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 18' inin (%34,6) asidoz, 27' sinin (%51,9) normal, 7' sinin (%13,5) alkaloz olduğu görülmektedir.

30. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=4,342$; $p=0,114>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 12' sinin (%26,7) asidoz, 19' unun (%42,2) normal, 14' ünün (%31,1)

alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 16' sının (%34,8) asidoz, 24' ünün (%52,2) normal, 6' sının (%13,0) alkaloz olduğu görülmektedir.

36. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=4,735$; $p=0,094>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 12' sinin (%27,9) asidoz, 18 'inin (%41,9) normal, 13 'ünün (%30,2) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 15' inin (%34,1) asidoz, 24 'ünün (%54,5) normal, 5' inin (%11,4) alkaloz olduğu görülmektedir.

42. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=3,314$; $p=0,191>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 9' unun (%22,0) asidoz, 24' ünün (%58,5) normal, 8' inin (%19,5) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 9' unun (%20,5) asidoz, 32' sinin (%72,7) normal, 3' ünün (%6,8) alkaloz olduğu görülmektedir.

48. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=1,937$; $p=0,380>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 10' unun (%25,6) asidoz, 25' inin (%64,1) normal, 4' ünün (%10,3) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 11' inin (%28,2) asidoz, 20' sinin (%51,3) normal, 8' inin (%20,5) alkaloz olduğu görülmektedir.

54. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=3,855$; $p=0,146>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 9' unun (%24,3) asidoz, 17' sinin (%45,9) normal, 11' inin (%29,7) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 9' unun (%25,7) asidoz, 22' sinin (%62,9) normal, 4' ünün (%11,4) alkaloz olduğu görülmektedir.

60. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=2,039$; $p=0,361>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 7' sinin (%20,6) asidoz, 18' inin (%52,9) normal, 9' unun (%26,5) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 9' unun (%29,0) asidoz, 18' inin (%58,1) normal, 4' ünün (%12,9) alkaloz olduğu görülmektedir.

Hastaların baz fazlası (BE) değerleri -3' ten küçük olanlar asidoz , 3' ten büyük olanlar alkaloz olarak değerlendirildiğinde;

Tablo 12. BE (mmol/L)

		Grup 130 ml/dk	Grup 150 ml/dk	p
		n(%)	n(%)	
Başlangıç	Asidoz	21(%45,8)	36(%69,2)	X²=6,309 p=0,043
	Normal	19(%37,5)	13(%25,0)	
	Alkaloz	8(%16,7)	3(%5,8)	
6. saat	Asidoz	16(%33,3)	29(%55,8)	X²=6,172 p=0,046
	Normal	25(%52,1)	15(%28,8)	
	Alkaloz	7(%14,6)	8(%15,4)	
12. saat	Asidoz	13(%27,1)	26(%50,0)	X²=6,424 p=0,040
	Normal	28(%58,3)	18(%34,6)	
	Alkaloz	7(%14,6)	8(%15,4)	
18. saat	Asidoz	8(%16,7)	21(%40,4)	X²=7,027 p=0,030
	Normal	25(%52,1)	21(%40,4)	
	Alkaloz	15(%31,2)	10(%19,2)	
24. saat	Asidoz	8(%16,7)	16(%30,8)	X ² =3,178 p=0,204
	Normal	26(%54,2)	26(%50,0)	
	Alkaloz	14(%29,2)	10(%19,2)	
30. saat	Asidoz	10(%21,7)	12(%26,7)	X ² =0,338 p=0,844
	Normal	21(%45,7)	20(%44,4)	
	Alkaloz	15(%32,6)	13(%28,9)	
36. saat	Asidoz	6(%13,6)	12(%27,9)	X ² =3,804 p=0,149
	Normal	21(%47,7)	21(%48,8)	
	Alkaloz	17(%38,6)	10(%23,3)	
42. saat	Asidoz	7(%17,1)	13(%30,2)	X ² =2,034 p=0,362
	Normal	20(%48,8)	17(%39,5)	
	Alkaloz	14(%34,1)	13(%30,2)	
48. saat	Asidoz	6(%15,0)	13(%34,2)	X ² =4,608 p=0,100
	Normal	18(%45,0)	16(%42,1)	
	Alkaloz	16(%40,0)	9(%23,7)	
54. saat	Asidoz	6(%15,8)	10(%29,4)	X ² =4,678 p=0,096
	Normal	17(%44,7)	18(%52,9)	
	Alkaloz	15(%39,5)	6(%17,6)	
60. saat	Asidoz	6(%17,1)	10(%33,3)	X ² =4,228 p=0,121
	Normal	16(%45,7)	15(%50,0)	
	Alkaloz	13(%37,1)	5(%16,7)	

Başlangıç açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=6,309$; $p=0,043<0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 22' sinin (%45,8) asidoz, 18' inin (%37,5) normal, 8' inin (%16,7) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 36' sının (%69,2) asidoz, 13' ünün (%25,0) normal, 3' ünün (%5,8) alkaloz olduğu görülmektedir.

6. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=6,172$; $p=0,046<0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 16' sının (%33,3) asidoz, 25' inin (%52,1) normal, 7' sinin (%14,6) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 29' unun (%55,8) asidoz, 15' inin (%28,8) normal, 8' inin (%15,4) alkaloz olduğu görülmektedir.

12. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=6,424$; $p=0,040<0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 13' ünün (%27,1) asidoz, 28' inin (%58,3) normal, 7' sinin (%14,6) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 26' sının (%50,0) asidoz, 18' inin (%34,6) normal, 8' inin (%15,4) alkaloz olduğu görülmektedir.

18. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=7,027$; $p=0,030<0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 8' inin (%16,7) asidoz, 25' inin (%52,1) normal, 15' inin (%31,2) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 21' inin (%40,4) asidoz, 21' inin (%40,4) normal, 10' unun (%19,2) alkaloz olduğu görülmektedir.

24. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=3,178$; $p=0,204>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 8' inin (%16,7) asidoz, 26' sının (%54,2) normal, 14' ünün (%29,2) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 16' sının (%30,8) asidoz, 26' sının (%50,0) normal, 10' unun (%19,2) alkaloz olduğu görülmektedir.

30. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0,338$; $p=0,844>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 10' unun (%21,7) asidoz, 21' inin (%45,7) normal, 15' inin (%32,6)

alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 12' sinin (%26,7) asidoz, 20' sinin (%44,4) normal, 13' ünün (%28,9) alkaloz olduğu görülmektedir.

36. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=3,804$; $p=0,149>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 6' sının (%13,6) asidoz, 21' inin (%47,7) normal, 17' sinin (%38,6) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 12' sinin (%27,9) asidoz, 21' inin (%48,8) normal, 10' unun (%23,3) alkaloz olduğu görülmektedir.

42. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=2,034$; $p=0,362>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 7' sinin (%17,1) asidoz, 20' sinin (%48,8) normal, 14' ünün (%34,1) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 13' ünün (%30,2) asidoz, 17' sinin (%39,5) normal, 13' ünün (%30,2) alkaloz olduğu görülmektedir.

48. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=4,608$; $p=0,100>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 6' sının (%15,0) asidoz, 18' inin (%45,0) normal, 16' sının (%40,0) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 13' ünün (%34,2) asidoz, 16' sının (%42,1) normal, 9' unun (%23,7) alkaloz olduğu görülmektedir.

54. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=4,678$; $p=0,096>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 6' sının (%15,8) asidoz, 17' sinin (%44,7) normal, 15' inin (%39,5) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 10' unun (%29,4) asidoz, 18' inin (%52,9) normal, 6' sının (%17,6) alkaloz olduğu görülmektedir.

60. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=4,228$; $p=0,121>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 6' sının (%17,1) asidoz, 16' sının (%45,7) normal, 13' ünün (%37,1) alkaloz; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 10' unun (%33,3) asidoz, 15' inin (%50,0) normal, 5' inin (%16,7) alkaloz olduğu görülmektedir.

Tablo 13. Asidoz (BE' e göre)

		Grup 130 ml/dk	Grup 150 ml/dk	p
		n(%)	n(%)	
Başlangıç	Asidoz	21(%23,5)	36(%40,4)	X²=4,205 p=0,040
	Normal	19(%21,3)	13(%14,6)	
6. saat	Asidoz	16(%18,8)	29(%34,1)	X²=6,157 p=0,013
	Normal	25(%29,4)	15(%17,6)	
12. saat	Asidoz	13(%15,3)	26(%30,6)	X²=6,409 p=0,011
	Normal	28(%32,9)	18(%21,2)	
18. saat	Asidoz	8(%10,7)	21(%28,0)	X²=5,169 p=0,022
	Normal	25(%33,3)	21(%28,0)	
24. saat	Asidoz	8(%10,5)	16(%21,1)	X ² =1,845 p=0,174
	Normal	26(%34,2)	26(%34,2)	
30. saat	Asidoz	10(%15,9)	12(%19,0)	X ² =0,190 p=0,662
	Normal	21(%33,3)	20(%31,7)	
36. saat	Asidoz	6(%10,0)	12(%20,0)	X ² =1,414 p=0,234
	Normal	21(%35,0)	21(%35,0)	
42. saat	Asidoz	7(%12,3)	13(%22,8)	X ² =1,890 p=0,169
	Normal	20(%35,1)	17(%29,8)	
48. saat	Asidoz	6(%11,3)	13(%24,5)	X ² =2,244 p=0,134
	Normal	18(%34,0)	16(%30,2)	
54. saat	Asidoz	6(%11,8)	10(%19,6)	X ² =0,543 p=0,460
	Normal	17(%33,3)	18(%35,3)	
60. saat	Asidoz	6(%12,8)	10(%21,3)	X ² =0,844 p=0,358
	Normal	16(%34,0)	15(%31,9)	

Başlangıç açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur (X²=4,205; p=0,040<0.05). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 21' inin (%23,5) asidoz, 19' unun (%21,3) normal; kan akım hızı 150

ml/dk olan hastaların 36' sının (%40,4) asidoz, 13' ünün (%14,6) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

6. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=6,157$; $p=0,013<0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 16' sının (%18,8) asidoz, 25' inin (%29,4,1) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 29' unun (%34,1) asidoz, 15' inin (%17,6) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

12. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=6,409$; $p=0,011<0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 13' ünün (%15,3) asidoz, 28' inin (%32,9) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 26' sının (%30,6) asidoz, 18' inin (%21,2) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

18. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=5,169$; $p=0,022<0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 8' inin (%10,7) asidoz, 25' inin (%33,3) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 21' inin (%28,0) asidoz, 21' inin (%28,0) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

24. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=1,845$; $p=0,174>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 8' inin (%10,5) asidoz, 26' sının (%34,2) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 16' sının (%21,1) asidoz, 26' sının (%34,2) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

30. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0,190$; $p=0,662>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 10' unun (%15,9) asidoz, 21' inin (%33,3) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 12' sinin (%19,0) asidoz, 20' sinin (%31,7,4) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

36. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=1,414$; $p=0,234>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan

hastaların 6' sının (%10,0) asidoz, 21' inin (%35,0) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 12' sinin (%20) asidoz, 21' inin (%35,0) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

42. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=1,890$; $p=0,169>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 7' sinin (%12,3) asidoz, 20' sinin (%35,1) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 13' ünün (%22,8) asidoz, 17'sinin (%29,8) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

48. saat açısından kan akım hızı 130ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=2,244$; $p=0,134>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 6' sının (%11,3) asidoz, 18' inin (%34,0) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 13' ünün (%24,5) asidoz, 16' sının (%30,2) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

54. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0,543$; $p=0,460>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 6' sının (%11,8) asidoz, 17' sinin (%33,3) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 10' unun (%19,6) asidoz, 18' inin (%35,3) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

60. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0,844$; $p=0,358>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 6' sının (%12,8) asidoz, 16' sının (%34,0) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 10' unun (%21,3) asidoz, 15' inin (%31,9) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

Tablo 14. Alkaloz (BE' e göre)

		Grup 130 ml/dk	Grup 150 ml/dk	p
		n(%)	n(%)	
Başlangıç	Alkaloz	8(% 18,6)	3(% 7,0)	X ² =0,624
	Normal	19(% 44,2)	13(% 30,2)	P=0,429
6. saat	Alkaloz	7(% 12,7)	8(% 14,5)	X ² =1,124
	Normal	25(% 45,5)	15(% 27,3)	P=0,289
12. saat	Alkaloz	7(% 11,5)	8(% 13,1)	X ² =0,933
	Normal	28(% 45,9)	18(% 29,5)	P=0,334
18. saat	Alkaloz	15(% 21,1)	10(% 14,1)	X ² =0,210
	Normal	25(% 35,2)	21(% 29,6)	P=0,646
24. saat	Alkaloz	14(% 18,4)	10(% 13,2)	X ² =0,457
	Normal	26(% 34,2)	26(% 34,2)	P=0,498
30. saat	Alkaloz	15(% 21,7)	13(% 18,8)	X ² =0,036
	Normal	21(% 30,4)	20(% 29,0)	P=0,847
36. saat	Alkaloz	17(% 24,6)	10(% 14,5)	X ² =1,116
	Normal	21(% 30,4)	21(% 30,4)	P=0,290
42. saat	Alkaloz	14(% 21,9)	13(% 20,3)	X ² =0,030
	Normal	20(% 31,3)	17(% 26,6)	P=0,861
48. saat	Alkaloz	16(% 27,1)	9(% 15,3)	X ² =0,721
	Normal	18(% 30,5)	16(% 27,1)	P=0,395
54. saat	Alkaloz	15(% 26,8)	6(% 10,7)	X ² = 2,800
	Normal	17(% 30,4)	18(% 32,1)	P=0,094
60. saat	Alkaloz	13(% 26,5)	5(% 10,2)	X ² =2,002
	Normal	16(% 32,6)	15(% 32,6)	P=0,157

Başlangıç açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (X²=0,624; p=0,429>0.05). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 8' inin (% 18,6) alkaloz, 19' unun (% 44,2) normal; kan akım hızı

150 ml/dk olan hastaların 3' ünün (%7,0) alkaloz, 13' ünün (%30,2) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

6. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=1,124$; $p=0,289>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 7' sinin (%12,7) alkaloz, 25' inin (%45,5) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 8' inin (%13,1) alkaloz, 15' inin (%27,3) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

12. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0,933$; $p=0,334>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 7' sinin (%11,5) alkaloz, 28' inin (%45,9) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 8' inin (%13,1) alkaloz, 18' inin (%29,5) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

18. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0,210$; $p=0,646>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 15' inin (%21,1) alkaloz, 25' inin (%35,2) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 10' unun (%14,1) alkaloz, 21' inin (%29,6) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

24. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0,457$; $p=0,498>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 14' ünün (%18,4) alkaloz, 26' sının (%34,2) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 10' unun (%13,2) alkaloz, 26' sının (%34,2) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

30. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0,036$; $p=0,847>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 15' inin (%21,7) alkaloz, 21' inin (%30,4) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 13' ünün (%18,8) alkaloz, 20' sinin (%29,0) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

36. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=1,116$; $p=0,290>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan

hastaların 17' sinin (%24,6) alkaloz, 21' inin (%30,4) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 10' unun (%14,5) alkaloz, 21' inin (%30,4) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

42. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0,030$; $p=0,861>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 14' ünün (%21,9) alkaloz, 20' sinin (%31,3) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 13' ünün (%20,3) alkaloz, 17' sinin (%26,6) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

48. saat açısından kan akım hızı 130ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0,721$; $p=0,395>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 16' sının (%27,1) alkaloz, 18' inin (%30,5) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 9' unun (%15,3) alkaloz, 16' sının (%27,1) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

54. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=2,800$; $p=0,094>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 15' inin (%26,8) alkaloz, 17' sinin (%30,4) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 6' sının (%10,7) alkaloz, 18' inin (%32,1) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

60. saat açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=2,002$; $p=0,157>0.05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 13' ünün (%26,5) alkaloz, 16' sının (%32,6) normal; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 5' inin (%10,2) alkaloz, 15' inin (%32,6) normal aralıkta olduğu görülmektedir.

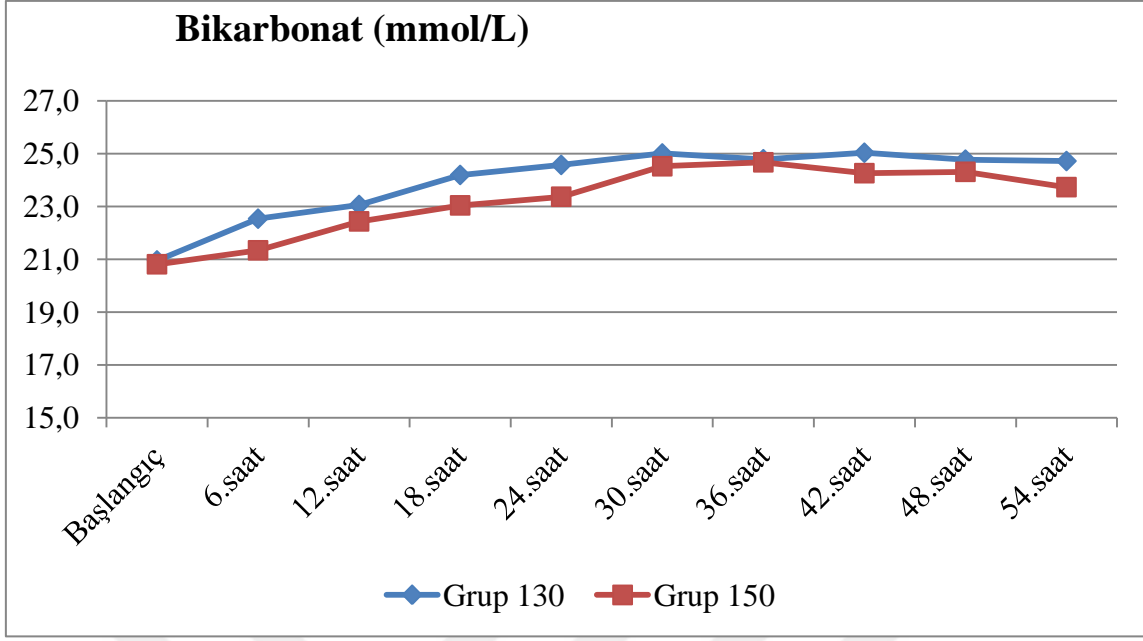
Tablo 15. Bikarbonat (mmol/L)

	Grup 130 ml/dk	Grup 150 ml/dk	MW	p
	Ort±Ss	Ort±Ss		
Başlangıç	20,954±3,954	20,810±5,468	1245,000	0,983
6. saat	22,535±4,894	21,337±5,486	1065,500	0,208
12. saat	23,055±4,126	22,433±5,654	1066,500	0,210
18. saat	24,192±4,142	23,040±5,916	993,500	0,079
24. saat	24,571±4,796	23,367±5,536	994,500	0,080
30. saat	25,007±4,336	24,522±4,535	871,500	0,194
36. saat	24,788±4,610	24,671±5,139	849,000	0,410
42. saat	25,034±3,869	24,259±4,904	732,500	0,136
48. saat	24,772±4,077	24,311±5,522	656,500	0,389
54. saat	24,719±4,666	23,731±5,758	526,000	0,171
60. saat	25,765±3,372	24,000±6,025	416,500	0,147

(Ort±Ss=Ortalama±Standart Sapma)

(MW=Mann Whitney-U)

Hastaların başlangıç, 6. saat, 12. saat, 18. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat bikarbonat düzeyleri açısından kan akım hızı 130 ml/dk ve 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).



Grafik 6. Bikarbonat (mmol/L)

Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastalarda; başlangıç bikarbonat düzeylerine göre, 6. saat, 12. saat, 18. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat bikarbonat düzeylerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Kan akım hızı 150 ml/dk olan hastalarda; başlangıç bikarbonat düzeylerine göre, 6. saat, 12. saat, 18. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat bikarbonat düzeylerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Tablo 16. Sodyum (mmol/L)

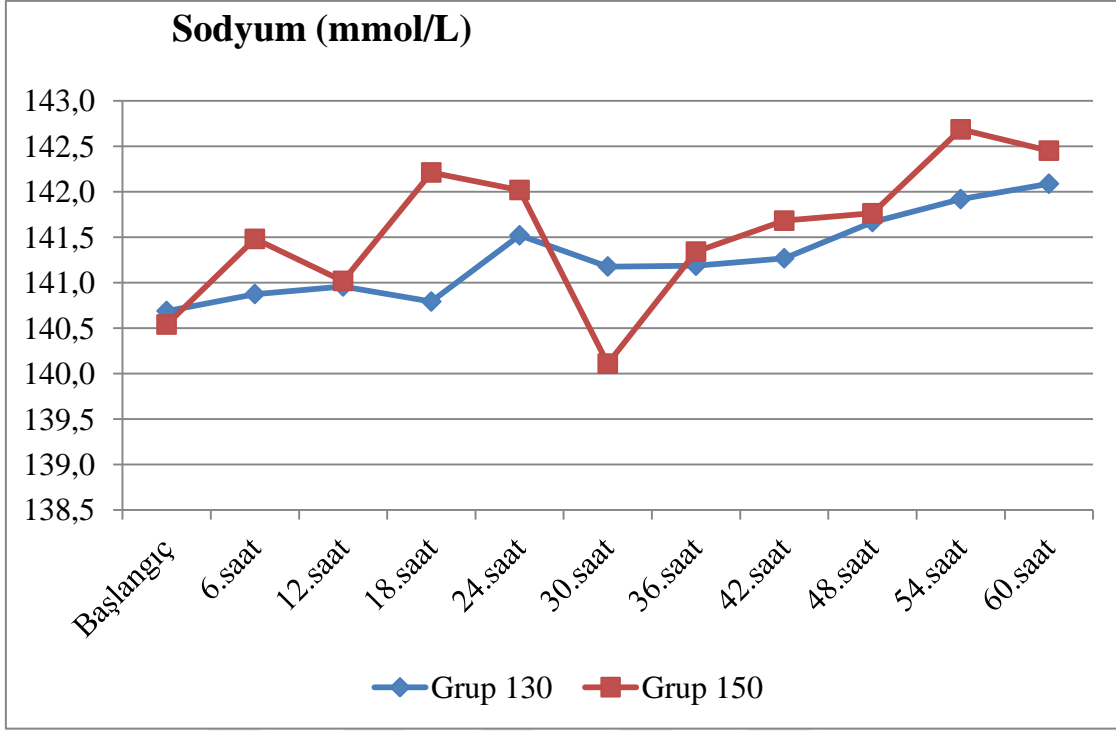
	Grup 130 ml/dk	Grup 150 ml/dk	MW	p
	Ort±Ss	Ort±Ss		
Başlangıç	140,688±4,059	140,539±4,461	1166,000	0,570
6. saat	140,875±2,614	141,481±3,842	1162,000	0,551
12. saat	140,958±2,798	141,019±2,421	1233,500	0,920
18. saat	140,792±2,821	142,212±2,592	872,500	0,009
24. saat	141,521±2,423	142,019±2,034	1111,500	0,338
30. saat	141,178±3,032	140,109±3,440	854,000	0,145
36. saat	141,186±3,187	141,341±2,411	935,000	0,925
42. saat	141,268±2,569	141,682±2,154	801,000	0,367
48. saat	141,667±2,309	141,763±1,747	695,500	0,635
54. saat	141,919±2,338	142,686±2,323	540,500	0,221
60. saat	142,088±2,379	142,452±2,142	520,500	0,931

(Ort±Ss=Ortalama±Standart Sapma)

(MW=Mann Whitney-U)

Hastaların başlangıç, 6. saat, 12. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat sodyum düzeyleri açısından kan akım hızı 130 ml/dk ve 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 18. saat sodyum düzeyleri, kan akım hızı 150 ml/dk olan hastalara göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$).



Grafik 7. Sodyum (mmol/L)

Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastalarda; başlangıç sodyum düzeylerine göre, 6. saat, 12. saat, 18. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat sodyum düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Kan akım hızı 150 ml/dk olan hastalarda; başlangıç sodyum düzeylerine göre, 12. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat sodyum düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Başlangıç sodyum düzeylerine göre, 6. saat, 18. saat, 24. saat, 54. saat, 60. saat sodyum düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

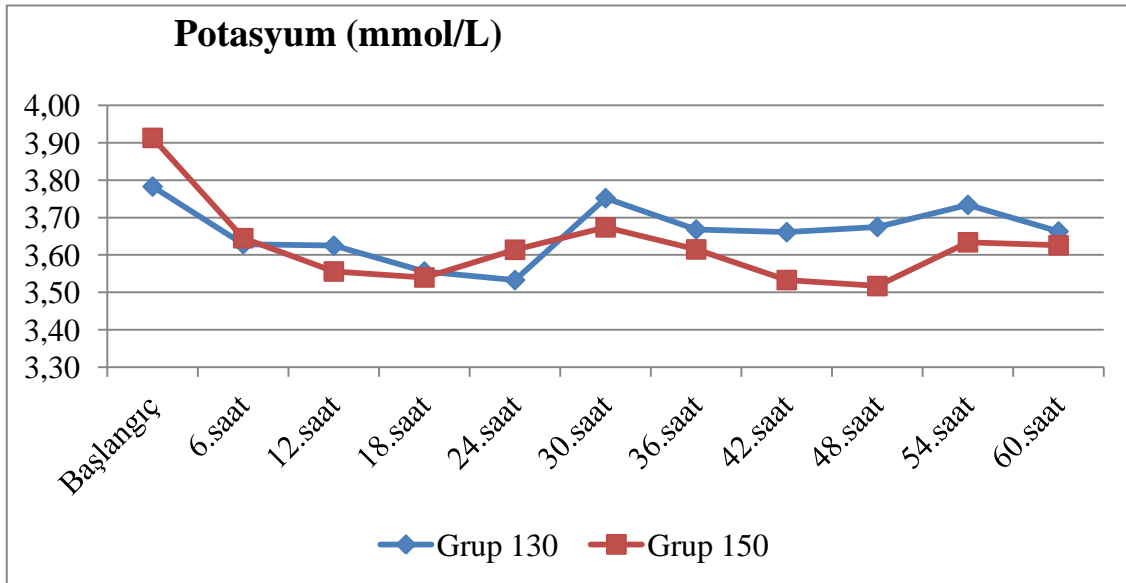
Tablo 17. Potasyum (mmol/L)

	Grup 130 ml/dk	Grup 150 ml/dk	MW	p
	Ort±Ss	Ort±Ss		
Başlangıç	3,783±0,523	3,913±0,701	1169,000	0,585
6. saat	3,629±0,532	3,645±0,717	1223,000	0,862
12. saat	3,625±0,461	3,556±0,532	1207,000	0,776
18. saat	3,556±0,477	3,540±0,538	1235,000	0,928
24. saat	3,533±0,439	3,614±0,698	1091,500	0,277
30. saat	3,752±0,675	3,674±0,479	1025,000	0,936
36. saat	3,668±0,332	3,615±0,504	813,500	0,258
42. saat	3,661±0,511	3,533±0,418	856,500	0,822
48. saat	3,675±0,537	3,517±0,417	616,000	0,204
54. saat	3,734±0,455	3,634±0,477	591,500	0,537
60. saat	3,663±0,393	3,626±0,329	462,500	0,408

(Ort±Ss=Ortalama±Standart Sapma)

(MW=Mann Whitney-U)

Hastaların başlangıç, 6. saat, 12. saat, 18. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat potasyum düzeyleri açısından kan akım hızı 130 ml/dk ve 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).



Grafik 8. Potasyum (mmol/L)

Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastalarda; başlangıç potasyum düzeylerine göre, 30. saat, 36. saat 42. saat, 48. saat, 54. saat, 60. saat potasyum düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Başlangıç potasyum düzeylerine göre, 6. saat, 12. saat, 18. saat, 24. saat potasyum düzeylerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Kan akım hızı 150 ml/dk olan hastalarda; başlangıç potasyum düzeylerine göre, 54. saat, 60. saat potasyum düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Başlangıç potasyum düzeylerine göre, 6. saat 12. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat potasyum düzeylerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

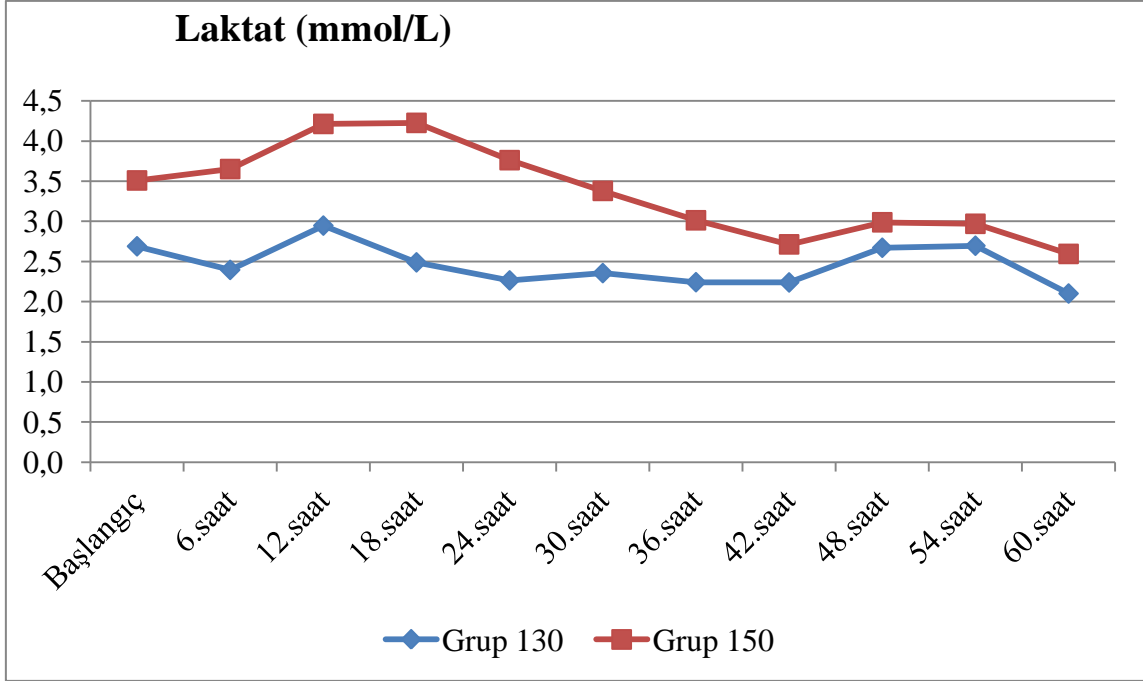
Tablo 18. Laktat (mmol/L)

	Grup 130 ml/dk	Grup 150 ml/dk	MW	p
	Ort±Ss	Ort±Ss		
Başlangıç	2,688±1,893	3,508±2,567	1009,500	0,100
6. saat	2,394±2,585	3,650±3,464	853,000	0,006
12. saat	2,946±2,063	4,212±4,068	1076,000	0,235
18. saat	2,488±2,297	4,225±4,654	975,000	0,059
24. saat	2,263±2,128	3,761±4,170	1030,500	0,133
30. saat	2,354±1,893	3,378±3,182	844,500	0,130
36. saat	2,241±1,114	3,012±2,781	924,500	0,855
42. saat	2,238±1,475	2,712±2,623	878,500	0,829
48. saat	2,670±1,975	2,987±2,613	746,000	0,889
54. saat	2,695±2,234	2,968±2,738	633,500	0,888
60. saat	2,100±1,338	2,593±1,776	373,000	0,045

(Ort±Ss=Ortalama±Standart Sapma)

(MW=Mann Whitney-U)

Kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 6. saat, 60. saat laktat düzeyleri, kan akım hızı 130 ml/dk olan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).



Grafik 9. Laktat (mmol/L)

Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastalarda; başlangıç laktat düzeylerine göre, 12. saat, 18. saat, 30. saat, 36. saat, 42. saat, 48. saat, 54. saat, laktat düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Başlangıç laktat düzeylerine göre 6. saat, 24. saat, 60. saat laktat düzeylerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Kan akım hızı 150 ml/dk olan hastalarda; başlangıç laktat düzeylerine göre, 6. saat, 12. saat, 24. saat, 30. saat, 36. saat, 48. saat, 60. saat laktat düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Başlangıç laktat düzeylerine göre, 42. saat, 54. saat laktat düzeylerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı Acil Yoğun Bakım Ünitesi' nde 01 Ocak 2014-30 Eylül 2017 tarihleri arasında SRRT uygulanan 113 hastanın dahil edildiği "Sürekli Venövenöz Hemodiyaliz Uygulamalarında Sitratsiyum Glukonat Kullanımının Metabolik Duruma Etkileri" isimli çalışmada, 13 hasta renal replasman süresinin 24 saatten az olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan ve verileri tam olan 100 hasta retrospektif olarak incelendi.

Hastaların demografik özellikleri, yoğun bakım yatış tanıları, APACHE II, SOFA, RIFLE skorları, RRT uygulaması sırasında 6 saat ara ile alınan kan gazları analiz verileri hasta dosyalarından elde edilerek kaydedildi. Çalışmanın yapıldığı CTF Acil Yoğun Bakım Ünitesi 6 adet III. düzey yatak ile hizmet vermektedir. Protokole göre hastaların kan akım hızları 2015 yılına dek 150 ml/dk olarak ayarlanırken 2015 yılından itibaren yüksek RRT dozlarının sağ kalıma etkisinin olmadığına dair çalışmalar göz önüne alınarak önerilen optimum RRT dozu olan 35 ml/kg/saat seçilerek, kan akım hızları 130 ml/dk olacak şekilde ayarlanmaya başlanmıştır (31). Hastalar kan akım hızlarına göre iki gruba ayrıldığında 130 ml/dk olan grupta 48 hasta, 150 ml/dk olan grupta 52 hasta olduğu görüldü. Kan akım hızı/diyalizat akım hızı oranı her iki grupta da %33 olarak sabitti. Buna göre kan akım hızı 130 ml/dk olan grubun diyalizat hızı 2600 ml/saat iken kan akım hızı 150 ml/dk olan grubun diyalizat hızı 3000 ml/saat idi.

Cinsiyet açısından kan akım hızı 130 ml/dk ile 150 ml/dk olan hastalar arasında anlamlı fark bulundu. Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların 32' sinin (%66,7) erkek; kan akım hızı 150 ml/dk olan hastaların 29' unun (%55,8) kadın olduğu görülmektedir. Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastaların boy ortalamaları kan akım hızı 150 ml/dk olan hastalarının boy ortalamalarından yüksek bulundu. Bu farkın gruplar arasındaki cinsiyet dağılımındaki farktan kaynaklandığını düşünmekteyiz. İki grup arasında yaş ve vücut ağırlıkları ortalamaları arasında fark saptanmadı.

Yoğun bakım ünitelerine yatan hastaların özellikleri, o yoğun bakımın ve hastanenin özelliklerine bağlıdır. Bu nedenle her yoğun bakım ünitesinin kabul ettiği hastaların yatış tanıları farklı olabilmektedir.

Uchino ve arkadaşlarının 2005' de yayınladıkları çalışmada 23 ülkede 54 yoğun bakım merkezinde 29269 hastada akut böbrek yetersizliği gelişenler arasında en sık sebebin sepsis olduğu görülmüştür (12). Çalışmamızda gruplar arasında yoğun bakım yatış tanıları açısından fark görülmemekte ve her iki grupta da en sık nedenin sepsis olduğu görülmektedir.

Gruplar arasında APACHE-II, SOFA, RIFLE skorları açısından fark bulunmamıştır. Her iki gruptaki hastaların SRRT başlangıcında RIFLE sınıflamasına göre en sık F (failure) evresinde oldukları görülmektedir.

Vücuttaki asit-baz dengesi arteriyel pH' ı 7,35-7,45 aralığında idame ettirmek için sürekli düzenleme yapar. Hücre içi ve hücre dışı tamponlanma sistemleri, asit metabolitleri, solunumsal ve renal kompanzasyon mekanizmaları bu dengenin düzenlenmesinde görevlidir. Hücre dışı sıvıda tampon sistemi en temel ve en hızlı olarak bikarbonat ile karbonik asit değişimiyle sağlanır. Normal bir böbrekte GFH ile ilişkili olarak glomerüllerden bikarbonat salınımı olur. Bu bikarbonatın %80' i proksimal tübülden, kalan kısmı da Henle' nin çıkan kolundan ve distal nefrondan geri emilir (41). Protein metabolizmasından kaynaklanan asitlerin uzaklaştırılması da böbreğin görevleri arasındadır.

Akut böbrek hasarında, amonyum iyonlarının sekresyonunda ve bikarbonat üretiminde azalma nedeniyle en sık karşılaşılan asit-baz bozukluğu metabolik asidozdur. Sepsiste gelişen akut böbrek hasarında doku perfüzyonunda bozulmaya bağlı laktik asit birikimi tabloyu daha da ağırlaştırabilir (41).

Akut böbrek hasarında ağır metabolik alkaloz nadir görülür. Diüretik kullanılan hastalarda, kronik hiperkapnik hastalarda pCO_2 ' in hızlı düşürüldüğü durumlarda, taze donmuş plazma ya da eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan hastalarda kan ürünlerinde antikoagülan olarak kullanılan sitratın metabolizması sonucu açığa çıkan bikarbonata bağlı olarak metabolik alkaloz görülebilir (42).

Sitrat antikoagülasyonu Pinnick RV. ve arkadaşları tarafından 1983' de akut böbrek hasarlı hastalarda hemodiyaliz için önerildi ama alkaloz ve hipokalsemi gibi yan etkiler nedeniyle tamamen kabul görmemiştir (43). İlk rutin sitratlı antikoagülasyon

uygulamaları 1990' da Mehta RL. ve arkadaşları tarafından yapıldı (44-46). Mehta' nın önerdiği protokol uzun yıllar kabul görmüştür. Günümüze dek farklı içerikli sitrat solüsyonları ve diyalizat sıvıları üretilmesiyle birlikte birçok farklı protokoller geliştirilmiştir. Bai M. ve arkadaşları altı prospektif rejyonel sitrat antikoagülasyonu uygulanan çalışma ile yaptığı 2015' de yayınladığı metaanalizde rejyonel sitrat antikoagülasyonunun sistemik antikoagülasyonla karşılaştırıldığında alkaloz riskini arttırmadığını göstermiştir (47). Literatürde sürekli renal replasman tedavi uygulamalarında sitrat-kalsiyum kullanımına ait çok çeşitli protokoller olmakla birlikte direkt olarak kan akım hızlarının metabolik duruma etkilerini karşılaştıran çalışmaya rastlanmadı. Rejyonel sitrat antikoagülasyonuna bağlı görülebilen hipernatremi, hipo/hiperkalsemi, metabolik alkaloz, metabolik asidoz durumları tartışmamızda diğer çalışmalarla birlikte irdelenmiştir.

Çalışmamızda asit-baz durumundaki değişimler pH, BE ve bikarbonat seviyelerindeki değişimlerle değerlendirildi. Anyon açığı değerleri çalışmaya katılmadı. Asidoz için $BE < -3$ ya da $pH < 7,35$; alkaloz için $BE > 3$ ya da $pH > 7,45$ değerleri kullanıldı. Her iki grupta da başlangıçta en sık görülen asit-baz bozukluğu asidozdu. (130 ml/dk olan grupta %50, 150 ml/dk olan grupta %48). Başlangıçtan 60. saate kadar her 6 saat aralığındaki pH düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. ($p > 0,05$). Kan akım hızı 130 ml/dk olan hastalarda; başlangıç pH düzeylerine göre, 30. saatten 60. saate kadar olan artış, kan akım hızı 150 ml/dk olan hastalarda ise 18. saatten 60. saate kadar olan artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). 12. saatten itibaren her iki grupta da ortalama pH değerlerinin 7,35-7,45 aralığında olduğu görüldü.

Hastaların pH değerleri 7,35' ten düşük olanlar asidoz; 7,45' ten yüksek olanlar alkaloz olarak değerlendirildiğinde başlangıçtan 60. saate kadar olan değişimlerde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Her iki grupta BE ve bikarbonat seviyelerindeki değişimler de beklenildiği gibi pH değerlerine paraleldi. Hastalar BE -3' ten küçük olanlar asidoz, BE 3' ten büyük olanlar alkaloz olarak değerlendirildiğinde 130 ml/dk grubunda %45,8 ile asidoz 150 ml/dk grubunda %69,2 ile asidoz olduğu ve iki grup arasındaki bu anlamlı farkın 24. saate kadar devam ettiği, 24. saatten 60. saate kadar her iki grupta da en çok normal BE aralığındaki hasta

oranının olduğu, kan akım hızı 130 ml/dk ve 150 ml/dk olan iki grup arasında istatistiksel açıdan fark olmadığı görüldü.

Morgera ve arkadaşlarının 2009' de yayınladıkları, sitratlı antikoagülasyon protokolünün etkinliğini ve asit-baz durumuna etkilerini araştırdıkları çalışmada hastaları vücut ağırlıklarına göre üç gruba ayırmışlar ve vücut ağırlıklarına göre kan akım hızlarını 80 ml/dk, 100 ml/dk ve 120 ml/dk olarak ayarlamışlardır (8). Çalışmada asit-baz değişimleri açısından her üç grupta da ikinci günde alkaloz eğilim olduğu görülmüş ve sebeplerinin; 1) Sistemik laktat konsantrasyonundaki artışın beklenenden az olması, 2) Hastaların hematokrit ve total protein seviyelerinin beklenenden düşük olması sonucu sisteme geçen sitratın dilüe olması ve bunun sonucunda diyalizle daha az sitratın uzaklaştırılması, 3) Net ultrafiltrasyonun 200 ml/saat yerine 150 ml/saat olması ve bunun sonucunda daha az baz tamponun hastadan uzaklaştırılması olduğu düşünülmüştür. Morgera ve arkadaşları hastaların asit-baz durumlarına göre diyaliz ve kan akım hızlarını değiştirerek asit baz dengesini sağlamışlardır (8, 48). Bu protokole göre alkaloz durumunda kan akım hızı düşürülüp sitrat akım hızı azaltılarak, asidoz durumunda kan akım hızı artırılıp sitrat akım hızı artırılarak ve sitrat metabolizasyonu sonrası bikarbonat artışı ile asidozun düzeltilmeye çalışılması hedeflenmiştir. Oluşturdukları protokolde bunun için gerekli olan en uygun kan akım hızındaki değişimin %20 olduğunu belirlemişlerdir (49). Bu protokol ile karşılaştırma yapmak üzere henüz prospektif bir çalışma yapılmamıştır (37). Bizim çalışmamızda gruplar arasındaki kan akım hızı farkı %20' den az olup kan akım hızları değiştirilmeden sabit tutuldu. Hastaların hematokrit, total protein değerleri ve UF miktarları değerlendirilmedi.

Rocktaschel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada renal replasman tedavisinin başlangıcından 72 saat sonra metabolik alkaloz eğilim olduğu görülmüştür (50). Alkaloz olan eğilimin, fosfat ve klor seviyelerindeki düşüşle birlikte düşük albumin seviyesine bağlı artmış güçlü iyon açığı nedeniyle olduğunu öne sürmüşlerdir. Mehta ve arkadaşlarının sitratlı rejyonel antikoagülasyon kullanılarak SRRT uygulanan 23 hastayla yaptıkları çalışmada 6 hastada sitrat metabolizması sonucu açığa çıkan bikarbonat nedeniyle alkaloz geliştiği ve intravenöz hidroklorik asit infüzyonuna ihtiyaç

duyulduğu görülmüştür (45). Bizim çalışmamızdaki her iki grupta da hidroklorik asit infüzyonuna ihtiyaç duyulmadığı görüldü.

Asit baz bozuklukları, diğer çalışmalarda da gösterildiği gibi renal replasman tedavisinin başlangıcından ancak iki gün sonra düzeltilebilen yavaş bir süreçtir (9,46-47). Kingden ve arkadaşları bu yavaş sürecin fizyolojik bir tampon olan bikarbonatın dağılım hacmiyle, toplam vücut sıvısı ve saatlik uygulanan SRRT dozuyla ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (9). Bizim çalışmamızda da başlangıç pH değerlerine göre asidoz olarak değerlendirilen hasta oranının her iki grupta da her 6 saat aralığında azalarak, büyük oranının ancak 48. saatten sonra normal pH aralığı olan 7,35-7,45 değerlerine ulaştığı görüldü.

Morabito ve arkadaşlarının 33 hasta ile yaptıkları çalışmada asidozun rejyonel sitrat antikoagülasyonu ile düzelmediği 27 hastada ek bikarbonat infüzyonuna ihtiyaç duyulduğu görülmüştür (51). Shum HP ve arkadaşlarının çalışmasında da yüksek doz rejyonel sitrat antikoagülasyonuna rağmen asidozun ancak sürekli bikarbonat infüzyonu ile düzeldiği görülmüştür (52). Bizim çalışmamızda her iki grupta da ek bikarbonat infüzyonuna ihtiyaç duyulmadı.

Jacobs R. ve arkadaşlarının 2016' da yaptıkları, düşük ve yüksek konsantrasyonlu sitrat kullanımının metabolik duruma etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada yüksek konsantrasyonlu sitrat solüsyonu kullanılan grupta tedavinin 72. saatinde serum bikarbonat değerlerinin 31 mmol/L' e kadar yükseldiği ve hastaların hiperkapnik oldukları görülmüştür. Düşük konsantrasyonlu sitrat solüsyonu kullanılan grupta ise böyle bir komplikasyon görülmemiştir (53). Bizim çalışmamızda kullanılan sitrat solüsyonu yüksek konsantrasyonlu %4 trisodyum sitrat olup 136 mmol/L sitrat içermektedir. Gruplar arasında başlangıçtan 60. saate kadar bikarbonat seviyeleri arasında anlamlı fark görülmedi. Her iki grupta da başlangıç değerine göre her 6 saat aralığındaki bikarbonat seviyesindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Başlangıç bikarbonat değerleri kan akım hızı 130 ml/dk olan grupta 20,95 mmol/L, kan akım hızı 150 ml/dk olan grupta 20,8 mmol/L iken, 12. saatten 60. saate kadar her iki grup arasında anlamlı fark olmadan artarak 22-26 mmol/L aralığında seyretti.

Sitratın metabolizması oksijen bağımlı bir yoldur. Ciddi hipoksemi durumunda bu yol etkilenir. Gong ve arkadaşları yaptıkları çalışmada metabolik karaciğer yetersizliği olan gruptaki asidozun rejyonel sitrat antikoagülasyonu ile düzeldiğini, hipoksemik olan ($paO_2 < 60$ mmHg) ARDS grubundaki hastalarda ise rejyonel sitrat antikoagülasyonu ile asidozun ilerlediğini ve hepsinde hipokalsemi geliştiğini saptamıştır. Bu çalışma hipokseminin sitrat birikiminde rolü olduğunu ve hipoksemik hastalarda rejyonel sitrat antikoagülasyonunun tolere edilemeyebileceğini göstermektedir (54). Bizim çalışmamızda hastaların karaciğer fonksiyon durumları ve hipoksemi durumları çalışmaya dahil edilmemesine rağmen asidozda olan hastalarda asidozda ilerleme ya da hipokalsemi görülmedi.

Sitratın büyük kısmının karaciğerdeki krebs siklusunda metabolize olması nedeniyle karaciğer yetersizliğinin ya da disfonksiyonun rejyonel sitrat antikoagülasyonu için kontrendikasyon olduğu düşünülmekteydi. Ancak yapılan bir çok çalışmada karaciğer yetersizliğinde rejyonel sitrat antikoagülasyonunun güvenle kullanılacağı ve kontraendikasyon oluşturmadığı gösterilmiştir (6, 10, 55-58).

Stewart yaklaşımı sitratın asit-baz dengesindeki tampon etkisini anlamada yardımcı olabilir. Stewart modeline göre pH üç bağımsız değişkenle ilişkilidir; $PaCO_2$, zayıf asitler (albümin ve fosfat) ve güçlü iyon farkı (SID). $SID = (Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}) - (Cl^- + laktat^-)$. Sitrat metabolizması sonucu salınan sodyum vücut sıvılarındaki güçlü iyon farkının artmasına neden olur. Güçlü iyon farkının artması alkalozu neden olur . Sitrat metabolizmasının bozulması ve sitrat birikiminde ise güçlü iyon farkı azalır ve asidoza neden olur. Sigwalt F. ve arkadaşları metabolik alkalozun bilinenin aksine sitratın krebs döngüsündeki metabolizması sonucu oluşan artan bikarbonatla ilişkilendirilmemesi gerektiğini öne sürdüler (59). Stewart modeline göre bikarbonat salınımının metabolik alkalozun nedeni değil sonucu olabileceği düşünülmektedir (49, 56).

Diğer çalışmalarda söz edildiği gibi sitrat kullanılarak uygulanan SRRT' de hastaların asit-baz durumlarını etkileyen kan akım hızı ve diyalizat akım hızından başka birçok faktör vardır. UF miktarı, kullanılan sitrat solüsyonun konsantrasyonu gibi RRT' ye bağlı etkenlerin yanı sıra hastaların hematokrit ve albumin seviyeleri, sitrat

metabolizmasını etkileyen faktörler; hipoksi, karaciğer yetersizliği gibi durumlar da asit-baz dengesini değiştirebilir.

Standart sitrat antikoagülasyonu protokolünde önerilen kalsiyum formu kalsiyum klorürdür. Ancak ülkemizde kalsiyum klorür bulunmadığından kalsiyum glukonat kullanılmaktadır. Bazı yayınlara göre kalsiyum klorür ve kalsiyum glukonat arasında kalsiyum salınım hızları açısından farklılıklar olabileceği bildirilmesine rağmen (60), kalsiyum klorür ve kalsiyum glukonatın eşdeğer kalsiyum dozlarında karaciğer nakillerinde anhepatik dönemde sistemik iyonize kalsiyum değerlerinde eşit hızlarda yükselme sağladıkları görülmüştür (11). Bu durum kalsiyumun hepatik metabolizmasından çok basit ayrışım ile salınımına bağlanabilir. Çalışmamızda her iki grupta da kalsiyum replasmanında kalsiyum glukonat etkin şekilde kullanıldı ve hipokalsemi gelişmedi.

Morgera ve arkadaşlarının 2005' te yaptıkları çalışmada SRRT boyunca total kalsiyum seviyelerinde artış saptamışlardır (49). Meier-Kriesche ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada SRRT boyunca saptadıkları total kalsiyum seviyesindeki artışın, hastaların SRRT başlamadan önce hipokalsemik olmaları ve sitrat infüzyonu ile dolaşıma geçen sitrat-kalsiyum bileşiği nedeniyle kandaki sitrat seviyesindeki artışa bağlı olabileceğini düşünmüştür (10). Bizim çalışmamızda da her iki grupta da başlangıç iyonize kalsiyum seviyeleri düşüktü. (130 ml/dk - 0,95 mmol/L ve 150 ml/dk - 0,8 mmol/L). Protokole göre kalsiyum akım hızları her iki grupta da arttırılarak 30. saatte hedef iyonize kalsiyum seviyesine ulaşılmış (1,12-1,20 mmol/L) ve 60. saatin sonuna kadar iki grup arasında iyonize kalsiyum seviyeleri arasında fark görülmemiştir. Sürekli sitrat infüzyonunun sistemik sitrat seviyelerindeki artışa neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (61-63). Çalışmamızda sistemik sitrat seviyesi ölçümü yapılmamıştır.

De-Lin Liu ve arkadaşları 2016' da yayınladıkları çalışmada kalsiyum infüzyon hızının önemli ölçüde kalsiyum kayıp oranıyla ilişkili olduğunu , sabit kan akım hızında yapılan rejyonel sitrat antikoagülasyonu kullanılan sürekli renal replasman uygulamalarında kalsiyum infüzyon hızının sitrat akım hızıyla ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Çalışmada kalsiyum infüzyon hızının kalsiyum kaybından fazla olmasının, renal replasman dışı kalsiyum salınımı ve kalsiyumun vücutta tekrar dağılımı

nedeniyle olabileceğini düşünmüşlerdir (64). Bizim çalışmamızda da sitrat akım hızları ile kalsiyum infüzyon hızları arasında ilişki olmadığı görüldü. Çalışmamızda kalsiyum akım hızları her iki grupta 18. saatte kadar yükselmiş hedef iyonize kalsiyum seviyesine ulaşılması nedeniyle 24. saatten sonra azalmaya başlayarak 42. saatten sonra değişim göstermemiştir. Sitrat akım hızı ise her iki grupta protokole göre 4 mmol/L dozu ile başlanmış; kan akım hızı 130 ml/dk olan grupta sitrat akım hızı artarak ortalama 4,12 mmol/L , 150 ml/dk olan grupta azalarak ortalama 3,72 mmol/L dozu kullanıldığı görülmüştür.

Klinge M. ve arkadaşları negatif kalsiyum dengesinde uyarılan paratiroid bezinden salınan paratiroid hormonun kemiklerden kalsiyum salınımına neden olduğunu ve uzamış renal replasman tedavilerinde kemikte dekalsifikasyona ve kırıklara neden olabileceğini saptamışlardır (65). Raimundo M. ve arkadaşları 30 hastayla yaptıkları prospektif çalışmada sistemik iyonize kalsiyum seviyesinin 1,12-1,20 mmol/L aralığında hedeflendiğinde paratiroid hormon seviyelerinde anlamlı değişiklik olmadığını görmüşlerdir (66). Bizim çalışmamızda da hedef iyonize kalsiyum seviyesi 1,12-1,20 mmol/L idi. Hastaların paratiroid hormon seviyeleri rutin olarak ölçülmediği için değerlendirilemedi. Hastalarda kırık oluşmadı.

Konsantre trisodyum sitrat (TSA) solüsyonu infüzyonu hastada sodyum yüküne sebep olabilir (%4 TSA solüsyonunda 420 mmol/L, %30 TSA solüsyonunda 3060 mmol/L). Ancak hipernatremi, hiponatremik diyalizat ve yüksek konsantrasyonlu TSA kullanıldığında çok nadir görülen bir komplikasyondur (44). Bizim çalışmamızda kullanılan sitrat solüsyonu %4 TSA olup 420 mmol/L sodyum içermektedir. Gruplar arası başlangıç sodyum ve potasyum seviyeleri arasında anlamlı fark yoktu. Başlangıçtan 60. saatin sonuna kadar sodyum ve potasyum seviyelerinin normal aralıkta olduğu görüldü. Hasta gruplarında hipernatremi, hiponatremi, hiperpotasemi ya da hipopotasemi görülmedi. Kan akım hızı 130 ml/dk olan grupta başlangıç sodyum değerine göre 60. saatteki hafif artmış sodyum değerinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı, kan akım hızı 150 ml/dk olan grupta ise başlangıç değerine göre 54. saatteki artmış değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Bu artış RRT' de kullanılan sitratlı solüsyondan gelen sodyum yükü ile ilişkili olabileceği gibi diğer kullanılan

intravenöz idame sıvıları ve enteral beslenme ürünlerinden alınan sodyum miktarı gibi bir çok faktörle ilişkili olabilir.

Hiperpotasemi akut böbrek hasarında sıklıkla görülen bir komplikasyondur. Kalp ileti sistemini etkileyerek bradikardi ve asistole sebep olabilir. Medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda RRT uygulanır. Hipopotasemi ise akut böbrek hasarında nadir görülen bir durumdur. Genellikle RRT sırasında görülür ve potasyum replasmanına ihtiyaç duyulabilir (67, 68). Çalışmamızda her iki grupta da başlangıç potasyum seviyelerine göre ilk 24. saate kadar olan düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Etkili potasyum replasmanı ile 24. saatten sonraki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

RRT' de laktat klirensi ile ilgili veriler az ve çelişkilidir. Levraut ve arkadaşları RRT' nin toplam vücut laktat klirensinin sadece %3' ü kadar laktat klirensi oluşturduğunu saptamışlardır (69). Bellomo ve arkadaşları ise RRT' nin endojen klirensin yaklaşık %20' sine kadar ulaştığını saptamışlardır (70). JJ Hourmozdi ve arkadaşları RRT uygulanan 226 hasta ile yaptığı prospektif çalışmada laktat seviyelerinin %27 oranında azaldığını saptamışlardır (71). De Corte W. ve arkadaşlarının RRT uygulanan akut böbrek hasarı olan laktat seviyeleri 5 mmol/L ve üzeri olan 116 yoğun bakım hastasıyla yaptığı çalışmada laktat seviyelerinin RRT başlangıcından 4 saat sonra azalarak kararlı duruma geçtiği saptanmıştır (72). Bazı araştırmacılar RRT ile laktattaki düşüşün sınırlı bir terapötik etki olduğunu ve artan laktat klirensinin RRT ile büyük miktarda laktat uzaklaştırılmasından daha çok klinik durumdaki iyileşmenin yansımaları olabileceğini düşünmektedir (73, 74). Çalışmamızda laktat klirensi hesaplanmadı. Gruplar arasında başlangıç laktat seviyelerinde istatistiksel açıdan fark saptanmadı. Kan akım hızı 150 ml/dk olan gruptaki başlangıç seviyesine göre 54. saatteki düşüşün diğer grupta ise başlangıç seviyesine göre 60. saatteki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Her iki grupta da laktat seviyelerinin başlangıç laktat seviyelerine göre azalma eğiliminde olduğu görüldü.

6. SONUÇ

Asit baz bozuklukları ve elektrolit dengesizliği RRT öncesinde ve RRT boyunca sık karşılaşılan durumlardır. Sürekli venövenöz hemodiyaliz uygulanan hastalarda 130 ml/dk ve 150 ml/dk kan akım hızlarının asit-baz dengesi üzerine benzer etkiler gösterdiği, her iki grupta da başlangıçta saptanan asidozun büyük bir kısmının 48. saatten sonra düzeldiği, başlangıç değerine göre pH değerlerindeki artışın 130 ml/dk olan grupta başlangıçtan 30. saat sonra, 150 ml/dk olan grupta başlangıçtan 18. saat sonra istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$). Buna göre yüksek kan akım hızının pH' ın yükselmesinde daha hızlı etkili olduğunu düşünmekteyiz. Her iki grupta da 60. saat sonunda bikarbonat seviyeleri başlangıç seviyelerine göre artmış, iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Kalsiyum dengesi protokole göre kalsiyum akım hızı iyonize kalsiyum seviyelerine göre düzenlenerek sağlanmış hipokalsemi ve hiperkalsemi gelişmemiştir. Kalsiyum glukonat kalsiyum dengesinin sağlanmasında etkili şekilde kullanılmıştır. Sitrat infüzyon hızları filtre sonrası iyonize kalsiyum seviyelerine göre düzenlenerek antikoagülasyon sağlanmıştır.

Çalışma boyunca hipernatremi ya da hiponatremi gelişmemiştir. Her iki grupta da görülen 24. saate kadar olan potasyum seviyelerindeki düşüş potasyum replasmanı ile kontrol altına alınmış, RRT sırasında hipopotasemi ya da hiperpotasemi gelişmemiştir. Laktat seviyelerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı düşüş saptanmış ancak bu düşüşün RRT ile laktat klirensinden çok hastaların klinik durumlarının iyileşmesi sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

SRRT' de kan akım hızlarının metabolik duruma etkilerinin araştırılması için akım hızları arasındaki farkın %20' den fazla olacak şekilde ayarlanması, hastaların hematokrit seviyeleri, albümin seviyeleri, total ve iyonize kalsiyum seviyeleri, uygulanan UF miktarları, pO₂ seviyeleri, karaciğer fonksiyon durumları gibi diğer değişkenlerin de değerlendirilmesinin yararlı olabileceğini düşünüyoruz. Sitrat birikimini saptamak için total kalsiyum/iyonize kalsiyum takibi yapılmasının, uzun süre

RRT uygulanan hastalarda kalsiyum metabolizmasını değerlendirmek için paratiroid hormon düzeyi takibi yapılmasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kalsiyum glukonat kullanılan sitratlı sürekli venövenöz hemodiyaliz uygulamalarında metabolik durumun yakından takip edilmesinin, kan akım hızının asit-baz dengesine göre ayarlanmasının gerektiğini düşünmekteyiz.



9. KAYNAKLAR

1. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Medicine*. 2015;41(8):1411-23.
2. Srisawat N, Lawsin L, Uchino S, Bellomo R, Kellum JA. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) study. *Critical Care*. 2010;14(2):R46.
3. Van de Wetering J, Westendorp R, Van der Hoeven J, Stolk B, Feuth J, Chang P. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1996;7(1):145-50.
4. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet J-L, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(2):260-5.
5. Liu C, Mao Z, Kang H, Hu J, Zhou F. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Critical Care*. 2016;20(1):144.
6. Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, Henneberg T, Stocker R, Helset E, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. *Critical Care*. 2015;19(1):349.
7. Nicholls D, Garland P. The control of isocitrate oxidation by rat liver mitochondria. *Biochemical Journal*. 1969;114(2):215-25.

8. Morgera S, Schneider M, Slowinski T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, et al. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid–base status. *Critical Care Medicine*. 2009;37(6):2018-24.
9. Kindgen-Milles D, Amman J, Kleinekofort W, Morgera S. Treatment of metabolic alkalosis during continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2008;31(4):363-6.
10. Meier-Kriesche H-U, Gitomer J, Finkel K, DuBose T. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Critical Care Medicine*. 2001;29(4):748-52.
11. Martin TJ, Kang Y, Robertson KM, Virji MA, Marquez JM. Ionization and hemodynamic effects of calcium chloride and calcium gluconate in the absence of hepatic function. *Anesthesiology*. 1990;73(1):62-5.
12. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama*. 2005;294(7):813-8.
13. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Critical Care Medicine*. 2008;36(4):S198-S203.
14. Vincent J-L, Abraham E, Kochanek P, Moore FA, Fink MP. *Textbook of Critical Care E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2011;31(5):894-901.
15. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(4):1143-50.
16. Ricci Z, Ronco C. Timing, dose and mode of dialysis in acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care*. 2011;17(6):556-61.

17. 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. *Critical Care*. 2004;8(4):R204.
18. Basso F, Ricci Z, Cruz D, Ronco C. International survey on the management of acute kidney injury in critically ill patients: year 2007. *Blood Purification*. 2010;30(3):214-20.
19. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. An evaluation of outcome from intensive care in major medical centers. *Annals of Internal Medicine*. 1986;104(3):410-8.
20. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II-A Severity of Disease Classification System: Reply. *Critical Care Medicine*. 1986;14(8):755.
21. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Springer*; 1996;22(7):707-10.
22. Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(5):67-72.
23. John S, Eckardt K-U. Renal replacement strategies in the ICU. *Chest*. 2007;132(4):1379-88.
24. Ronco C, Ricci Z. Renal replacement therapies: physiological review. *Intensive Care Medicine*. 2008;34(12):2139.
25. Bobek I, Ronco C. History and rationale for continuous renal replacement therapy. *Continuous Renal Replacement Therapy*. 2009;22(2):123-32.
26. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, de Beauregard MAC, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2006;368(9533):379-85.

27. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. *Intensive Care Medicine*. 2007;33(9):1563-70.
28. Ricci Z, Salvatori G, Bonello M, Pisitkun T, Bolgan I, D'Amico G, et al. In vivo validation of the adequacy calculator for continuous renal replacement therapies. *Critical Care*. 2005;9(3):R266.
29. Investigators RRTS. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(17):1627-38.
30. Network VNARFT. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(1):7-20.
31. Kellum JA, Ronco C. Dialysis: results of RENAL—what is the optimal CRRT target dose? *Nature Reviews Nephrology*. 2010;6(4):191.
32. Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Marinho A, et al. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical Care*. 2009;13(2):R57.
33. Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: blood purification for sepsis. *Critical Care*. 2011;15(1):205.
34. Bellomo R, Kellum JA, Gandhi CR, Pinsky MR, Ondulik B. The effect of intensive plasma water exchange by hemofiltration on hemodynamics and soluble mediators in canine endotoxemia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(5):1429-36.
35. Van Wert R, Friedrich J, Scales D, Wald R, Adhikari N. University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group: High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine* 2010;38(5):1360-9.
36. Kutsogiannis DJ. Continuous venovenous hemodiafiltration for renal failure and sepsis. *Canadian Medical Association Journal*. 2000;162(4):537-8.

37. Brandenburger T, Dimski T, Slowinski T, Kindgen-Milles D. Renal replacement therapy and anticoagulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiology*. 2017;31(3):387-401.
38. Nongnuch A, Tangsujaritvijit V, Davenport A. Anticoagulation for renal replacement therapy for patients with acute kidney injury. *Minerva urologica e nefrologica, The Italian journal of urology and nephrology*. 2016;68(1):87-104.
39. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements*. 2012;2(1):1-138.
40. Tolwani AJ, Prendergast MB, Speer RR, Stofan BS, Wille KM. A practical citrate anticoagulation continuous venovenous hemodiafiltration protocol for metabolic control and high solute clearance. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(1):79-87.
41. Palmer BF. Normal acid-base balance. *Comprehensive Clinical Nephrology E-Book*. 2014:142.
42. Bouchard J, Mehta R. Acid-base disturbances in the intensive care unit: current issues and the use of continuous renal replacement therapy as a customized treatment tool. *The International Journal of Artificial Organs*. 2008;31(1):6-14.
43. Pinnick RV, Wiegmann TB, Diederich DA. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. *New England Journal of Medicine*. 1983;308(5):258-61.
44. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney International*. 1990;38(5):976-81.
45. Mehta RL, McDonald BR, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis. *Continuous hemofiltration*. 93: Karger Publishers; 1991. p. 210-4.

46. Ward DM, Mehta RL. Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney International Supplement*. 1993;(41):S237-44.
47. Bai M, Zhou M, He L, Ma F, Li Y, Yu Y, et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive care medicine*. 2015;41(12):2098-110.
48. Morgera S, Scholle C, Voss G, Haase M, Vargas-Hein O, Krausch D, et al. Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron Clinical Practice*. 2004;97(4):c131-c6.
49. Morgera S, Haase M, Rückert M, Krieg H, Kastrup M, Krausch D, et al. Regional citrate anticoagulation in continuous hemodialysis—acid-base and electrolyte balance at an increased dose of dialysis. *Nephron Clinical Practice*. 2005;101(4):c211-c9.
50. Rocktäschel J, Morimatsu H, Uchino S, Ronco C, Bellomo R. Impact of continuous veno-venous hemofiltration on acid-base balance. *The International Journal of Artificial Organs*. 2003;26(1):19-25.
51. Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L, Zeppilli L, Polistena F, Strampelli E, et al. Regional citrate anticoagulation in cardiac surgery patients at high risk of bleeding: a continuous veno-venous hemofiltration protocol with a low concentration citrate solution. *Critical Care*. 2012;16(3):R111.
52. Shum HP, Chan KC, Yan WW. Regional citrate anticoagulation in predilution continuous venovenous hemofiltration using prismocitrate 10/2 solution. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2012;16(1):81-6.
53. Jacobs R, Honore PM, Hendrickx I, Spapen HD. Regional Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy: All Citrates Are Not Created Equal! *Blood Purification*. 2016;42(3):219-20.

54. Gong D, Ji D, Xu B, Xie H, Liu Y, Li L. Regional citrate anticoagulation in critically ill patients during continuous blood purification. *Chinese Medical Journal*. 2003;116(3):360-3.
55. Balogun RA, Turgut F, Caldwell S, Abdel-Rahman EM. Regional citrate anticoagulation in critically ill patients with liver and kidney failure. *Journal of Nephrology*. 2012;25(1):113.
56. Khadzhynov D, Schelter C, Lieker I, Mika A, Staeck O, Neumayer H-H, et al. Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Journal of Critical Care*. 2014;29(2):265-71.
57. Saner FH, Treckmann JW, Geis A, Lösch C, Witzke O, Canbay A, et al. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in liver transplant patients requiring post-operative renal replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;27(4):1651-7.
58. Şentürk E, Esen F, Özcan PE, Rifai K, Pinarbaşı B, Çakar N, et al. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications. *Journal of Clinical Apheresis*. 2010;25(4):195-201.
59. Sigwalt F, Bouteleux A, Dambricourt F, Asselborn T, Moriceau F, Rimmelé T. Clinical Complications of Continuous Renal Replacement Therapy. 40 Years of Continuous Renal Replacement Therapy. 194: Karger Publishers; 2018. p. 109-17.
60. White RD, Goldsmith RS, Rodriguez R, Moffitt EA, Pluth JR. Plasma ionic calcium levels following injection of chloride, gluconate, and gluceptate salts of calcium. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1976;71(4):609-13.
61. Perdrix J, Lepape A, Gronlier T, Grozel J, Banssillon V, editors. Regional anticoagulation with citrate in hemodialysis in patients with a high risk for hemorrhage. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*; 1988;7(1):31-35.

62. Apsner R, Schwarzenhofer M, Derfler K, Zauner C, Ratheiser K, Kranz A. Impairment of citrate metabolism in acute hepatic failure. *Wiener klinische Wochenschrift*. 1997;109(4):123-7.
63. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, Strobl W, Gendo A, Madl C, et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 2003;31(10):2450-5.
64. Liu DL, Huang LF, Ma WL, Ding Q, Han Y, Zheng Y, et al. Determinants of Calcium Infusion Rate During Continuous Veno-venous Hemofiltration with Regional Citrate Anticoagulation in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(14):1682-7.
65. Klingele M, Seiler S, Poppleton A, Lepper P, Fliser D, Seidel R. The gap between calculated and actual calcium substitution during citrate anticoagulation in an immobilised patient on renal replacement therapy reflects the extent of bone loss—a case report. *BMC nephrology*. 2014;15(1):163.
66. Raimundo M, Crichton S, Lei K, Sanderson B, Smith J, Brooks J, et al. Maintaining normal levels of ionized calcium during citrate-based renal replacement therapy is associated with stable parathyroid hormone levels. *Nephron Clinical Practice*. 2013;124(1-2):124-31.
67. Schwarzer P, Kuhn S-O, Stracke S, Gründling M, Knigge S, Selleng S, et al. Discrepant post filter ionized calcium concentrations by common blood gas analyzers in CRRT using regional citrate anticoagulation. *Critical Care*. 2015;19(1):321.
68. Claire R, Bouchard J. Acid-base and electrolyte abnormalities during renal support for acute kidney injury: recognition and management. *Blood Purification*. 2012;34(2):186-93.
69. Levraut J, Ciebiera JP, Jambou P, Ichai C, Labib Y, Grimaud D. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 1997;25(1):58-62.

70. Bellomo R. Bench-to-bedside review: Lactate and the kidney. *Critical Care*. 2002;6(4):322.
71. Hourmozdi JJ, Gill J, Miller JB, Markin A, Adams B, Soi V, et al. Change in lactate levels after hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Annals of Emergency Medicine*. 2018;71(6):737-42.
72. De Corte W, Vuylsteke S, De Waele JJ, Dhondt AW, Decruyenaere J, Vanholder R, et al. Severe lactic acidosis in critically ill patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy. *Journal of Critical Care*. 2014;29(4):650-5.
73. Hilton P, Taylor J, Forni L, Treacher D. Bicarbonate-based haemofiltration in the management of acute renal failure with lactic acidosis. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 1998;91(4):279-83.
74. Briglia AE. The current state of nonuremic applications for extracorporeal blood purification. *Seminars in Dialysis*. 2005;18(5):380-90.